

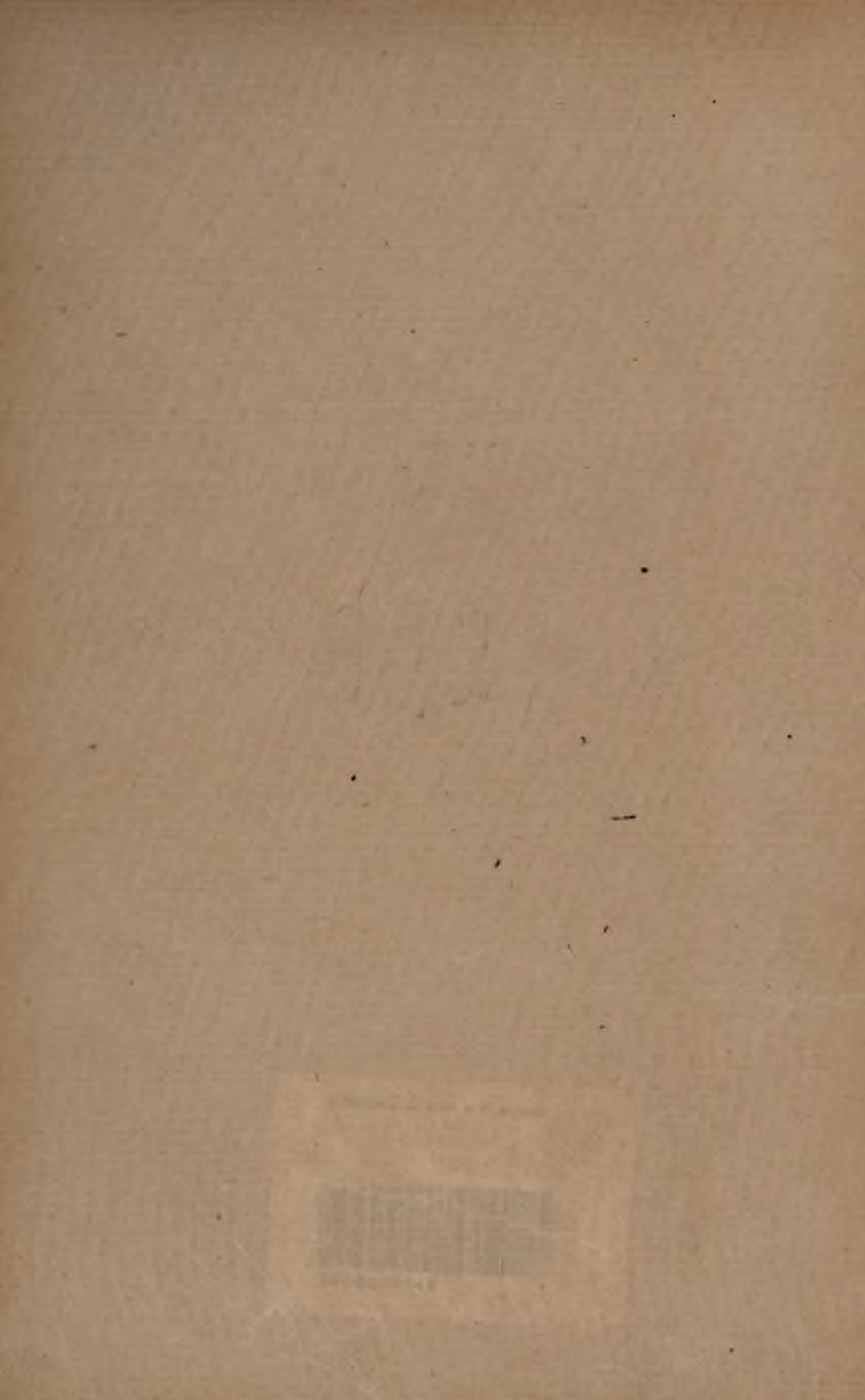
V7 180114
XX 00 2162841

Biblioteka Gł. AWF w Krakowie



1800053144

3916



33

GRUNDRISS DER PHYSIOLOGIE

für Studierende und Ärzte

von

Prof. Carl Oppenheimer und **Prof. Dr. Otto Weiß**

Dr. phil. et med.
München

Dir. des physiol. Instituts
Königsberg i. Pr.

*

ERSTER TEIL

BIOCHEMIE

VON

CARL OPPENHEIMER

MIT 7 ABBILDUNGEN

VIERTE, VÖLLIG NEUBEARBEITETE UND VERMEHRTE AUFLAGE



LEIPZIG 1922 / GEORG THIEME

*gs. univ. 4.60
- 270 -*



325

Alle Rechte,
gleichfalls das Recht der Übersetzung in die russische Sprache, vorbehalten.
Copyright 1922 by Georg Thieme, Leipzig.

577.1(07)

Vorwort zur dritten Auflage.

Trotzdem die zweite Auflage erst vor kurzer Zeit ausgegeben wurde, hielt ich es doch für notwendig, die vorliegende dritte Auflage in großen Teilen neu zu bearbeiten. Die Gründe waren objektiver und subjektiver Natur. Objektiver: die zweite Auflage war 1915 bereits gesetzt und blieb aus nahe-
liegenden Gründen bis 1918 liegen; und wenn ich auch die Fahnen mehrmals gründlich überarbeitet habe, so bewirkte doch die unwillkürliche Schonung vorhandenen Satzes, daß stellenweise nicht so einschneidend geändert wurde, wie es nach sechs Jahren seit der ersten Auflage nötig gewesen wäre. Subjektiver: der lebhafte Wunsch nach — natürlich im Rahmen des persönlich Erreichbaren — größtmöglicher Annäherung an das gesetzte Ziel führte zur Umarbeitung zahlreicher Kapitel. Insbesondere lag es mir an, dem Leser ein klar umrissenes Bild von den Grundlagen der modernen Zellphysiologie zu geben: deshalb sind die Kapitel Kolloide, Zellstoffwechsel, Permeabilität usw. ganz umgeformt.

Ferner sind kurze Zusätze über die Pathologie des Stoffwechsels — Diabetes, Gicht — hinzugekommen, sowie bei der Ernährungslehre ein „praktischer Ausblick“.

Im Einzelnen ist alles genau revidiert und auf den modernen Standpunkt gebracht, — soweit dies der schmerzliche Mangel an der neuen Literatur des Auslandes zuließ.

München, im Juni 1920.

Carl Oppenheimer.

Vorwort zur vierten Auflage.

Bei der kurzen Frist, die seit dem Erscheinen der dritten Auflage verstrichen ist, war es diesmal möglich, den allgemeinen Arbeitsplan des Buches beizubehalten. Anlage und Durchführung des Buches scheinen ja, wenn man den zahlenmäßigen Absatz als solchen Erfolg buchen will, den Wünschen meines Leserkreises zu entsprechen. So habe ich denn nur überall etwas revidiert und gefeilt, wesentliche Einzelbeobachtungen gebührend berücksichtigt. Es seien die neuen Forschungen (*Pringsheim, Karrer*) über die Polysaccharide, die weitere Aufklärung der Gärungsvorgänge durch *Neuberg*, die Entdeckung des Thyroxins von *Kendall*, des Glutathions von *Hopkins*, und die Arbeiten *Warburgs* über die Bedeutung der Schwermetallkatalyse genannt. Das Kapitel accessorische Nährstoffe bedurfte einer wesentlichen Umarbeitung; vor allem aber das Kapitel Muskelstoffwechsel und Muskelkontraktion auf Grund der letzten Arbeiten von *Meyerhof* und des Nachweises der spezifisch-dynamischen Wirkung der Fette durch *Krogh*.

München, im Juni 1922.

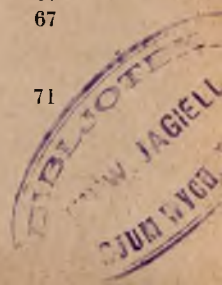
Carl Oppenheimer.

Inhaltsverzeichnis.

Zur Einführung	Seite 1
--------------------------	------------

Systematischer Teil Die chemischen Stoffe des tierischen Körpers.

I. Die Stoffe mit offenen Kohlenstoffketten (Acyclische Reihe).	5
A. Einfachste Verbindungen der Fettreihe (§ 1)	7
Alkohole	7
Fettsäuren	9
Gesättigte Säuren (§ 2), Ungesättigte Säuren (§ 3), Zweibasische Säuren (§ 4).	
Oxysäuren und Ketosäuren	12
Einbasische Oxysäuren (§ 5), Zweibasische Oxysäuren. Prinzipien der Stereochemie (§ 6), Ketone und Ketonsäuren (§ 7). Physiologie der „Acetonkörper“ (§ 8).	
Aminosäuren	16
Einbasische Aminosäuren, Hippursäure (§ 9), Zweibasische Aminosäuren, Diaminosäuren (§ 10), Aminoalkohole, Alkamine, Betaine (§ 11).	
Schwefelhaltige Stoffe (§ 12)	21
Säureamide	23
Harnstoff und Derivate (§ 13), Guanidin, Kreatin (§ 14).	
B. Wachse, Fette und Lipoide	25
Die Wachse (§ 15)	25
Die echten Fette	26
Allgemeine Eigenschaften (§ 16), Untersuchung (§ 17), Physiologie (§ 18).	
Die Phosphatide	32
Lecithin, Kephalin (§ 19), Kompliziertere Phosphatide (§ 20), Cerebroside usw. (§ 21), Physiologie der Lipoide (§ 22).	
C. Die Kohlehydrate	38
Allgemeine Chemie der Zucker	38
Natur und Einteilung (§ 23), Reduktion, optische Aktiv. (§ 24), Hydratzone (§ 25), Ester und Äther (§ 26), Wirkung von Alkalien (§ 27), Genetische Zusammenhänge (§ 28), Konfiguration (§ 29), Gärung (§ 30), Nachweis (§ 31).	
Spezielle Chemie der Zucker	53
Triosen, Tetrosen (§ 32), Pentosen (§ 33), Hexosen (§ 34), Biosen (§ 35), Polysaccharide (§ 36), Glukuronsäure usw. (§ 37), Aminozucker (§ 38).	
Physiologie der Kohlehydrate (§ 39)	60
II. Die cyclischen Substanzen des Tierkörpers.	66
A. Isocyclische (carbocyclische) Stoffe	67
Benzolderivate	67
Spaltprodukte der Proteine (§ 40), Adrenalin, Homogentisinsäure, Bedeutung der Hormone (§ 41), Fäulnisprodukte (§ 42).	
Hydroaromatische Stoffe	71
Cyclische Zucker, Inosit (§ 43), Sterine (§ 44), Gallensäuren (§ 45).	



	Seite
B. Heterocyclische Stoffe	74
Genuine Spaltprodukte (§ 46), Umwandlungsprodukte (§ 47).	
Blut- und Gallenfarbstoffe, Chlorophyll	77
Blutfarbstoffe, allgem. (§ 48), Farbstoffkomponente, Hämochromogen (§ 49), Hämatin usw. (§ 50), Struktur (§ 51).	
Die eigentlichen Blutfarbstoffe	83
Oxyhämoglobin usw. (§ 52), Gasbindung (§ 53), Hämoglobin, COHb (§ 54). Methämoglobin, Hämocyanin (§ 55).	
Gallenfarbstoffe (§ 56).	
C. Purine, Pyrimidine, Nukleinsäuren	90
Pyrimidine (§ 57), Purine (§ 58), Harnsäure (§ 59), Nukleinsäuren (§ 60), Physiologie der Nukleinsäuren (§ 61).	
III. Die tierischen Proteine.	100
A. Allgemeine Chemie der Eiweißkörper	101
Der kolloide Zustand	101
Grundbegriffe (§ 62), Dispersität (§ 63), Oberflächenenergien (§ 64), Diffusion (§ 65), Suspensioide und Emulsoide (§ 66), Kolloide Zustandsänderungen (§ 67), Quellung und Entquellung (§ 68), Elektrische Kräfte (§ 69), Ionproteine (§ 70), Ausflockung durch Elektrolyte (§ 71).	
Eigenschaften der Proteine	112
Zusammensetzung und Mol.-Größe (§ 72), Eiweißkristalle (§ 73).	
Nachweis der Proteine	115
Farbenreaktionen (§ 74), Fällungsreaktionen (§ 75).	
Abbau der Proteine	117
Acidalbumine usw. (§ 76), Einfachste Bausteine (§ 77), Polypeptide (§ 78), Albumosen und Peptone (§ 79).	
Physiologie der Proteine	126
Protoplasma (§ 80), Entstehung der Proteine (§ 81), Aufnahme (§ 82), Umbau im Körper (§ 83), Desaminierung (§ 84), Endogener Stoffwechsel, Eiweißminimum (§ 85), Nebenwege des Abbaus (§ 86).	
B. Spezielle Chemie der Proteine	132
Eigentliche Eiweißkörper	133
Albumine (§ 87), Globuline (§ 88), Blutgerinnung (§ 89), Muskelproteine (§ 90), Gerüsteweisse, Skleroproteine (§ 91), Histone und Protamine (§ 92).	
Proteide	140
Phosphorproteide (§ 93), Milchgerinnung (§ 94), Glykoproteide (§ 95), Nukleoproteide (§ 96).	
IV. Die Fermente.	147
A. Allgemeine Chemie der Fermente	147
Gleichgewichte, Katalyse (§ 97), F. als Kolloide und Ampholyte (§ 98), Spezifität (§ 99), Chem. Natur (§ 100), Wirkungen (§ 101), Kofenzyme, Antifermente (§ 102), Einteilung der F. (§ 103).	
B. Biologische Bedeutung der Fermente	156
Verdauungsfermente und Stoffwechselfermente (§ 104), F. in der Pathologie, Abwehrfermente (§ 105).	
C. Die einzelnen tierischen Fermente	158
Esterasen oder Lipasen (§ 106)	158
Karbohydrasen	158
Disaccharasen, Nukleasen (§ 107), Polysaccharasen (§ 108).	
Proteasen	160
Allgemeines (§ 109), Pepsin (§ 110), Trypsin (§ 111), Leukoprotease (§ 112), Gewebsproteasen, Autolyse, Fibrinferment (§ 113), Amidasen und Peptasen (§ 114).	

	Seite
Oxydasen	167
Langsame Oxydation (§ 115), Dehydrierung (§ 116), Eigentliche Oxydasen (§ 117), Oxydoredukasen (§ 118), Tyrosinase (§ 119), Katalase (§ 120).	
Gärungsfermente (§ 121)	174
V. Antigene und Antikörper.	176
Allgemeines (§ 122), Seitenkettentheorie (§ 123), Bau der Antigene (§ 124), Toxine (§ 125), Cytotoxine (§ 126), Anaphylaxie (§ 127).	
Analytisch-Physiologischer Teil: Chemische Funktion der Gewebe und des Organismus.	
I. Zusammensetzung der lebenden Substanz, die Nährstoffe.	183
Protoplasma (§ 128), Spezifität der Zellstoffe (§ 129), Wasser (§ 130), Salze (§ 131), Gleichgewicht der lebenden Substanz, Nährstoffe; Baustoffe und Betriebsstoffe (§ 132), Hormone und Fermente (§ 133), Einseitige Ernährung. Vitamine (§ 134), Nährwert und Nahrung (§ 135), Blut, Depots, Ausscheidung (§ 136), Hunger, endogene Nährstoffe (§ 137), Zusammensetzung der Nahrung (§ 138).	
II. Der Stoffwechsel.	203
Einleitung (§ 139)	203
A. Chemie der Zellvorgänge	204
Ziele (§ 140), Chemische Fragestellung (§ 141), Fermente und gekoppelte Reaktionen (§ 142), Wege der Umsetzung, Hydrolyse (§ 143), Oxydation (§ 144), Nukleine (§ 145), Zucker (§ 146), Proteine (§ 147), Fette (§ 148), Nebenwege, Entgiftung (§ 149).	
B. Physiologie des Stoffwechsels	215
Methodik (§ 150)	215
Respiratorischer Quotient (§ 151).	
Übersicht über den Gesamtstoffwechsel	219
Bilanzen (§ 152), Bedarf als Regulator (§ 153), Erhaltungsstoffwechsel (§ 154), Endogener Ersatz (§ 155), Minimalumsatz (§ 156), Physiologisches Eiweißminimum (§ 157), Umbauverluste, Gesetz des Minimums (§ 158), Hygienisches Eiweißminimum (§ 159), Thesaurierung (§ 160), Wachstum (§ 161), Betriebsstoffwechsel (§ 162).	
C. Energiewechsel	229
Arbeit und Wärme (§ 163), Ruhewert (§ 164), Zufuhr von Energie (§ 165), Transformation der Energie, freie Energie (§ 166), Oxydation und Energiebildung (§ 167), Isodynamiegesetz (§ 168), Energiebilanz (§ 169), Energieabgabe (§ 170), Messung des Energieumsatzes (§ 171), Energiewert der Körperstoffe (§ 172), Sauerstoffverbrauch als Maß des Energieumsatzes (§ 173), Anoxybiose (§ 174), Ruhewert, Oberfläche (§ 175), Verschiedene Ruhewerte (§ 176), Nahrungsaufnahme, Leistungszuwachs (§ 177), Effekt, Wirkungsgrad der Muskelarbeit (§ 178).	
D. Die Quellen der Arbeitsleistungen	246
Unabhängige Maschinensysteme (§ 179), Chemodynamische Maschine (§ 180), Gleichwertigkeit der Nährstoffe, Spezifisch-dynamische Wirkung (§ 181), Ausblick auf die Praxis der Ernährung (§ 182).	
E. Tierische Wärme	254
Primäre und sekundäre Wärme, Physikalische Regulation (§ 183), Chemische Regulation (§ 184).	

	Seite
III. Aufnahme und Transport der Nährstoffe.	257
A. Die Verdauungssekrete	257
Allgemeines (§ 185), Speichel (§ 186), Magensaft (187), Sekretion des Magens (§ 188), Darmsaft (§ 189), Pankreas (§ 190), Galle (§ 191).	
B. Verdauung	263
Übersicht (§ 192), Magen (§ 193), Dünndarm (§ 194), Ausnutzung der Nahrung (§ 195), Vorgänge im Dickdarm (§ 196), Kot (§ 197).	
C. Resorption	271
Mechanismus (§ 198), Wasser, Salze, Zucker (§ 199), Fette, Proteine (§ 200), Übergang in Blut und Lymphen (§ 201).	
D. Chemie des Blutes	275
Konstante Zusammensetzung (§ 202), Körper und Plasma (§ 203), Physiologisch-chemische Konstanten (§ 204), Erythrocyten (§ 205), Blutplasma, sonstige Stoffe (§ 207), Lymphen (§ 208).	
E. Aufnahme der gasförmigen Nährstoffe, die Blutgase	283
Lungenatmung (§ 209), Bindung des O ₂ im Blut (§ 210), Bindung der Kohlensäure (§ 211), Mengen und Spannungen (§ 212), Diffusion oder Sekretion? (§ 213), Versorgung der Gewebe (§ 214).	
F. Austausch zwischen den Gewebszellen und den Körperflüssigkeiten . . .	289
Einleitung; Filtration (§ 215), Kolloidchemischer Bau der Zelle (§ 216), Verteilungssatz (§ 217), Diffusion und Osmose (§ 218), Lipoidmembran (§ 219), Permeabilität der Membranen (§ 220), Physiologische Permeabilität der Zelle (§ 221), Narkose und Erregung, elektrische Ströme (§ 222), Speicherung, Arbeitsleistung der Zelle (§ 223).	
IV. Sekretion und Exkretion.	302
Harnbildung (§ 224), Sekrete (§ 225), Chemie des Harns (§ 226), Abnorme Stoffe, Sedimente, Harnsteine (§ 227), Schweiß, Hauttalg (§ 228), Milch (§ 229), Sperma, Eier (§ 230).	
V. Regulierung der Funktionen.	310
Allgemeines (§ 231)	310
A. Die Leber	312
Allgemeines (§ 232), Kohlehydrate (§ 233), Eiweißstoffwechsel (§ 234), Fettsäuren, Cholesterin (§ 235), Entgiftung (§ 236), Eisen (§ 237).	
B. Organe der Blutbildung	316
Knochenmark, Milz (§ 238).	
C. Innere Sekretion, die Hormone	317
Allgemeines, Sekretin (§ 239), Sexualhormone (§ 240), Schilddrüse (§ 241), Hypophysis, Zirbeldrüse (§ 242), Nebenniere, Adrenalin (§ 243), Nebenniere und Glykosurie (§ 244), Nebennierenrinde (§ 245), Thymus (§ 246), Epithelkörperchen (§ 247), Pankreas (§ 248), Zusammenfassung (§ 249).	
VI. Stützgewebe, Nerven und Muskeln.	330
A. Stützgewebe und Integumente	330
Knochen, Knorpel, Bindegewebe, Integumente (§ 250).	
B. Nervengewebe	331
C. Muskel	332
Proteine, Starre, Kreatin (§ 252), Glykogen, Milchsäure (§ 253), Muskelstoffwechsel (§ 254), Vorgänge bei der Kontraktion (§ 255).	

Zur Einführung.

Die Biochemie, deren Grundlinien in diesem Buche erörtert werden sollen, ist in ihrer höchsten Auffassung die Chemie des Lebens. In diesem Sinne umfaßt sie alles, was die chemische Forschung, unterstützt durch die Methoden der Anatomie und Physiologie, zur Aufklärung der Lebensvorgänge bei Pflanzen wie bei Tieren leisten kann. Sie soll alle chemischen Prozesse in der lebenden Substanz erklären, d. h. auf bekanntere Prozesse zurückführen.

Die Darstellung chemischer Vorgänge aber erfordert vor allem eine genaue Kenntnis der chemischen Stoffe, die dabei eine Rolle spielen. So hat sich denn ein Zweig der Biochemie entwickelt, der sich vorwiegend mit der Chemie der physiologisch wichtigen Stoffe selbst befaßt; diese Lehre, die also versucht, die Biochemie nach chemischen Gesichtspunkten zu orientieren, bezeichnet man häufig als „physiologische Chemie“ im engeren Sinne¹⁾.

Sie umfaßt also in erster Linie die Beschreibung aller derjenigen Stoffe, die in der lebenden Substanz und ihren Erzeugnissen, also Sekreten und sonstigen Absonderungen vorkommen, in dem Sinne, wie überhaupt eine chemische Beschreibung aufzufassen ist, also die Aufzählung ihrer Konstanten, Darstellung, Nachweis, Konstitution, Synthese und Abbau, Beziehungen zu verwandten Stoffen usw. So aufgefaßt ist also die physiologische Chemie nichts anderes als ein Teil der reinen Chemie, der nur durch die Auswahl der zu beschreibenden Stoffe überhaupt eine Sonderstellung einnimmt, eine Sonderstellung, die ja auch tatsächlich aus rein praktischen Gründen berechtigt ist, weil eben die Beschreibung dieser speziellen Körper nur ein unerläßliches Hilfsmittel ist für die Erkenntnis ihrer physiologischen, also biochemischen Bedeutung. Zur physiologischen Chemie in diesem engeren Sinne rechnet man aber weiter noch die Untersuchung der Körpersubstanzen auf eben diese Stoffe, die Aufsuchung und quantitative Bestimmung der Einzelstoffe, und die Synthese des so erworbenen Wissens zu einer Kenntnis der chemischen Zusammensetzung der Gewebe und Organe unter verschiedenen Zuständen, wie sie dem Analytiker zu Händen kommen. So fügt sich als ein weiteres Glied der Kette noch die Feststellung von qualitativen und quantitativen Unterschieden innerhalb derselben Gewebe und Organe unter

¹⁾ Diese Bezeichnung ist natürlich willkürlich. Sie ist aber ganz praktisch, da nun einmal die richtige kurze Bezeichnung für die Stoffe der „organischen“ Welt, nämlich organische Chemie, für die Chemie der Kohlenstoffverbindungen vorweg genommen ist.

verschiedenen Bedingungen (Tierart, Alter, Ernährung, Krankheiten usw.) daran. Alle diese Forschungen arbeiten mit rein chemischen Methoden, sowohl die systematische Erforschung der einzelnen Körperstoffe und ihrer chemischen Zusammenhänge, als auch die analytische Erforschung der Körperzusammensetzung. Für den Biologen ist die analytische Forschungsrichtung schon eine übergeordnete: die Kenntnis der einzelnen Stoffe nur eine Vorbereitung dafür. Aber auch die Analyse ist, biologisch gemessen, wieder nur eine Vorstufe für die eigentliche Biochemie. Sie untersucht nur ruhende Zustände, sie gibt nur ein Bild, wie sich ein Gewebe in einem gerade erfaßten Zustande verhält. Man hat diese beiden rein chemischen Gruppen recht glücklich als statische Biochemie bezeichnet. Für den Biologen aber ist die letzte und höchste Erfüllung dieser Wissenschaft die sogenannte dynamische Biochemie. Sie soll die Resultate der analytischen Biochemie ausnutzen zu einer Aufklärung der Vorgänge in der lebenden Substanz. Sie soll erklären, auf welchen Wegen die Stoffe, die sich im Körper finden, aus den zugeführten Nahrungsstoffen sich bilden, wie sich andererseits diese Stoffe umformen, bevor sie im Körper entweder im Stoffwechsel völlig verbrannt werden oder zum Teil als Schlacken in die Ausscheidungen übergehen. Sie soll erklären, wie sich ganz bestimmte, nur temporär nötige Substanzen bilden, wie z. B. das Casein der Milch, einige Sexualprodukte usw., oder wie sich die Hilfsstoffe bilden, die der Körper wieder bei der Verarbeitung anderer chemischer Stoffe benötigt, wie z. B. die Säure des Magensaftes, die Fermente. Soll weiter erklären, auf welchen Wegen die Stoffe im Körper verteilt werden, wie sie vom Darm ins Blut, vom Blut in die Gewebe gelangen, und worauf die selektiven Fähigkeiten der verschiedenen Zellen verschiedenen Stoffen gegenüber beruhen. Soll weiter den Zutritt des Sauerstoffes und die Vorgänge bei den Oxydationen klarstellen, welche dem Organismus die nötige Energie liefern, die Ausnutzung dieser Energie zu den Arbeitsleistungen des Körpers, und noch vieles andere. Hier handelt es sich also um ganz etwas anderes als bei der sogenannten physiologischen Chemie: hier sollen dynamische Verschiebungen untersucht werden: ein Vorgang soll vom Anfangsstadium zum Endstadium verfolgt werden, unter Aufdeckung aller dazwischenliegenden Phasen. Hier tritt also die rein chemische Orientierung in den Hintergrund, und die biologische Fragestellung beherrscht das Feld, wenn auch, wie bereits gesagt, die Methodik zum großen Teil eine chemisch-analytische sein wird. Aber es treten zwei weitere Methoden als wesentlich neu hinzu: die Beobachtung am lebenden Körper, häufig mit Zuhilfenahme des Experiments am lebenden Organ oder Organismus; es tritt aber ferner hinzu die physikalisch-chemische Messung der interkurrierenden Prozesse, soweit diese zu verfolgen sind.

Wollte man also eine Darstellung der gesamten Biochemie geben, so müßte man diese biologische Auffassung als die übergeordnete zur Leitlinie wählen: man müßte eine Darstellung der chemischen Vorgänge in der lebenden Substanz geben, und die rein chemischen und analytischen Daten an den geeigneten Stellen unterbringen. Ein solches Lehrbuch existiert noch nicht, das diese Grundidee wirklich streng durchführt; es ist auch vielleicht noch gar nicht möglich, es zu schreiben, weil die Lücken in dem Aufbau einer dynamischen Biochemie noch zu gewaltig sind. Ganz rein könnte im

verschiedenen Bedingungen (Tierart, Alter, Ernährung, Krankheiten usw.) daran. Alle diese Forschungen arbeiten mit rein chemischen Methoden, sowohl die systematische Erforschung der einzelnen Körperstoffe und ihrer chemischen Zusammenhänge, als auch die analytische Erforschung der Körperzusammensetzung. Für den Biologen ist die analytische Forschungsrichtung schon eine übergeordnete: die Kenntnis der einzelnen Stoffe nur eine Vorbereitung dafür. Aber auch die Analyse ist, biologisch gemessen, wieder nur eine Vorstufe für die eigentliche Biochemie. Sie untersucht nur ruhende Zustände, sie gibt nur ein Bild, wie sich ein Gewebe in einem gerade erfaßten Zustande verhält. Man hat diese beiden rein chemischen Gruppen recht glücklich als statische Biochemie bezeichnet. Für den Biologen aber ist die letzte und höchste Erfüllung dieser Wissenschaft die sogenannte dynamische Biochemie. Sie soll die Resultate der analytischen Biochemie ausnutzen zu einer Aufklärung der Vorgänge in der lebenden Substanz. Sie soll erklären, auf welchen Wegen die Stoffe, die sich im Körper finden, aus den zugeführten Nahrungsstoffen sich bilden, wie sich andererseits diese Stoffe umformen, bevor sie im Körper entweder im Stoffwechsel völlig verbrannt werden oder zum Teil als Schlacken in die Ausscheidungen übergehen. Sie soll erklären, wie sich ganz bestimmte, nur temporär nötige Substanzen bilden, wie z. B. das Casein der Milch, einige Sexualprodukte usw., oder wie sich die Hilfsstoffe bilden, die der Körper wieder bei der Verarbeitung anderer chemischer Stoffe benötigt, wie z. B. die Säure des Magensaftes, die Fermente. Soll weiter erklären, auf welchen Wegen die Stoffe im Körper verteilt werden, wie sie vom Darm ins Blut, vom Blut in die Gewebe gelangen, und worauf die selektiven Fähigkeiten der verschiedenen Zellen verschiedenen Stoffen gegenüber beruhen. Soll weiter den Zutritt des Sauerstoffes und die Vorgänge bei den Oxydationen klarstellen, welche dem Organismus die nötige Energie liefern, die Ausnutzung dieser Energie zu den Arbeitsleistungen des Körpers, und noch vieles andere. Hier handelt es sich also um ganz etwas anderes als bei der sogenannten physiologischen Chemie: hier sollen dynamische Verschiebungen untersucht werden: ein Vorgang soll vom Anfangsstadium zum Endstadium verfolgt werden, unter Aufdeckung aller dazwischenliegenden Phasen. Hier tritt also die rein chemische Orientierung in den Hintergrund, und die biologische Fragestellung beherrscht das Feld, wenn auch, wie bereits gesagt, die Methodik zum großen Teil eine chemisch-analytische sein wird. Aber es treten zwei weitere Methoden als wesentlich neu hinzu: die Beobachtung am lebenden Körper, häufig mit Zuhilfenahme des Experiments am lebenden Organ oder Organismus; es tritt aber ferner hinzu die physikalisch-chemische Messung der interkurrierenden Prozesse, soweit diese zu verfolgen sind.

Wollte man also eine Darstellung der gesamten Biochemie geben, so müßte man diese biologische Auffassung als die übergeordnete zur Leitlinie wählen: man müßte eine Darstellung der chemischen Vorgänge in der lebenden Substanz geben, und die rein chemischen und analytischen Daten an den geeigneten Stellen unterbringen. Ein solches Lehrbuch existiert noch nicht, das diese Grundidee wirklich streng durchführt; es ist auch vielleicht noch gar nicht möglich, es zu schreiben, weil die Lücken in dem Aufbau einer dynamischen Biochemie noch zu gewaltig sind. Ganz rein könnte im

übrigen diese Orientierung doch nicht sein, weil viele chemische Stoffe in zu verschiedenen Gebieten mitwirken, und man sich wegen der rein chemischen Zusammenhänge oft wiederholen müßte. Eine streng geschlossene dynamische Biochemie könnte man also nur schreiben, wenn man alle chemischen Stoffe gradeso wie etwa Alkohol und Schwefelsäure als bekannt voraussetzt. Das ist aber bei der komplizierten Art vieler Stoffe unzulässig, und so ziehen auch die besten Lehrbücher Kompromisse zwischen der rein biologischen und der chemischen Orientierung des Materials; und wenn auch Kompromisse in der Disponierung eines Buches immer unerfreulich sind; es scheint wohl noch nicht anders zu gehen. Am wenigsten aber geht es in einer kurzen Einführung für den Anfänger, wie sie dies Buch geben soll.

Ich habe nun das Kompromiß ganz offen bekannt, und die rein chemische Orientierung für den ersten Hauptteil, die biologische für den zweiten vorangestellt.

Der erste Hauptteil bringt die wichtigsten chemischen Stoffe des Tierkörpers in systematischer Anordnung, unter Berücksichtigung ihrer chemischen Zusammenhänge und ganz kurzer Angabe der wichtigsten Konstanten.

Aber ich habe doch schon hier der biologischen Auffassung einige wesentliche Konzessionen gemacht. Bei allen Körperklassen habe ich weitergehende Ausführungen über die biologische Bedeutung dieser Substanzen, Entstehung, Wert und Abbau im Tierkörper angeschlossen, als dies sonst in kleineren Werken der Fall war.

Im zweiten Hauptteil andererseits habe ich dann den Versuch gemacht, wenigstens die allerwichtigsten Vorgänge oder sagen wir besser die relativ am besten aufgeklärten im Zusammenhange darzustellen, wie z. B. den Stoffwechsel, die Verdauung, den Haushalt der Zelle, wobei dann für die chemischen Einzeldaten auf den ersten Teil verwiesen wird. Außerdem finden sich dort am passenden Orte die allerwichtigsten Angaben über die Zusammensetzung der Gewebe, Sekrete usw. Daß ich mich auf die Tierwelt, und zwar in der Hauptsache auf die Säugetiere beschränkt habe, bedarf bei der didaktisch notwendigen Abtrennung dieses Gebietes keiner speziellen Begründung.

Systematischer Teil.

Die chemischen Stoffe des tierischen Körpers.¹⁾

I. Die Stoffe mit offenen Kohlenstoffketten. (Acyclische Reihe.)

¹⁾ Die anorganischen Bestandteile des Tierkörpers werden an dieser Stelle nicht gesondert behandelt. Soweit es sich um einfache Salze handelt, ist an ihnen hier nichts zu beschreiben, und soweit sie (P, S, J) in komplexen Verbindungen auftreten, werden sie dort erwähnt. Die Bedeutung der anorganischen Stoffe wird im II. Hauptteil (§§ 130/131) behandelt werden.

A. Einfachste Verbindungen der Fettreihe.

§ 1. Von den zahlreichen Verbindungen, die sich von den Kohlenwasserstoffketten mit offenem Kohlenstoffgerüst, den Kohlenwasserstoffen der sogenannten aliphatischen Reihe ableiten lassen, findet sich in der tierischen Substanz nur ein außerordentlich kleiner Teil vor; viel weniger als in den Pflanzen. Schon die Anzahl der chemischen Gruppierungen, die überhaupt im Tierkörper vorkommen, ist sehr beschränkt. Im wesentlichen finden wir nur Körper aus der Gruppe der Alkohole, der Fettsäuren und ihrer einfachsten Derivate, von denen besonders die Aminosäuren als Baustoffe der Eiweißkörper außerordentlich wichtig sind. Von den Aldehyden kommen nur der als Zwischenprodukt des Zuckerabbaues auftretende, jüngst auch in tierischen Geweben nachgewiesene Acetaldehyd und die Zucker, einige Ketone und Ketonsäuren, sowie ferner noch einige komplizierte schwefel- und phosphorhaltige Verbindungen vor. Weiter spielt noch die Gruppe der Säureamide in Form des Harnstoffes und seiner Derivate eine Rolle. Sodann finden sich eine Reihe komplizierter cyclischer Stoffe, die sich vom Benzol, von hydrierten Ringsystemen und von stickstoffhaltigen Kernen ableiten. Aber auch innerhalb der einzelnen Gruppen finden wir mit einigen Ausnahmen nur immer wenige Vertreter. Eine größere Anzahl von tierischen Stoffen liefern eigentlich nur die einfachen Karbonsäuren und deren wichtigste Derivate, ihre Ester, als Konstituenten der tierischen Fette, und die Aminosäuren, von denen sich weiterhin einige Amine ableiten. Von wichtigeren Gruppen sind z. B. gar nicht vertreten die Grenzkohlenwasserstoffe selbst. Von letzteren sei an dieser Stelle nur das Methan CH_4 erwähnt, obgleich es auch nicht in der tierischen Substanz selbst entsteht, sondern ausschließlich durch Gärungsprozesse im Darmkanal vieler Tiere, namentlich der Pflanzenfresser. Insofern spielt es aber indirekt eine physiologische Rolle im Stoffwechsel und sei deswegen hier nicht gänzlich übergangen, da es sich auch, vom Darm her resorbiert, in den Blutgasen und in der Ausatemungsluft wiederfinden läßt.

Es seien nunmehr die einfachsten Kohlenstoffverbindungen der tierischen Substanz hier nach ihren natürlichen Gruppen geordnet und in ihren genetischen Zusammenhängen dargestellt. Wir beginnen mit den einfachsten, stickstofffreien Derivaten der Kohlenwasserstoffe, den Alkoholen.

Alkohole.

Von den einwertigen Alkoholen der Fettreihe kommen nur einige wenige als wirklich konstituierende Stoffe tierischer Materie vor, und zwar einige höhere Alkohole, die Bestandteile tierischer Wachse sind.

Die niederen Alkohole kommen zwar bei anderen biologischen Vorgängen, wie den Gärungen, vor, nicht aber als eigentliche Körperbestandteile.

Im tierischen Gewebe findet sich von allen niederen Alkoholen nur der Äthylalkohol.

Wie der Alkohol der tierischen Gewebe entsteht, ist eine noch nicht einwandfrei beantwortete Frage. Nach einigen Autoren soll er im Darm durch Gärungen entstehen und einfach resorbiert sein, es ist aber wahrscheinlicher, daß er unter bestimmten, bisher nicht bekannten Bedingungen durch Fermente aus Zucker entsteht, ganz ähnlich wie bei der Hefegärung. (§§ 30, 39). *Stoklasa* will solche Gärungsfermente aus sterilen tierischen Organen gewonnen haben, während andere seine Resultate auf Bakterien zurückführen.

Von höheren Alkoholen kommen folgende vor:

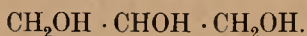
Cetylalkohol, $C_{16}H_{33}OH$, findet sich im Walrat, sowie im Fett der Bürzeldrüse der Vögel, auch im Bienenwachs.

Oktadecylalkohol, $C_{18}H_{37}OH$ ebenfalls im Walrat und der Bürzeldrüse.

Myricylalkohol, auch Melissylalkohol genannt, $C_{30}H_{62}O$, im Bienenwachs.

Die Alkohole sind in diesen Wachsen an verschiedene höhere Fettsäuren gebunden, auf die wir unten zurückkommen werden.

Der bei weitem wichtigste tierische Alkohol ist das dreiwertige **Glycerin** von der Formel:



Es ist ein wesentlicher Bestandteil aller echten Fette, die aus Glycerinestern, hauptsächlich der Palmitinsäure, Stearinsäure und Ölsäure, bestehen, sowie als Phosphorsäureester der wichtigsten Phosphatide. Glycerin entsteht bei der Gärung der Zucker (§ 30) in geringen Mengen; seine Bildung kann aber vervielfacht werden (*Neuberg*), so daß dieser Weg zeitweise technisch für seine Gewinnung benutzt wurde (*Connstein*).

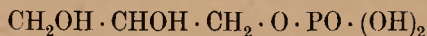
Das Glycerin ist eine dicke, süß schmeckende Flüssigkeit, leicht löslich in Wasser und Alkohol, unlöslich in Äther und Chloroform. Es erstarrt bei ca. -20° und siedet bei 290° .

Nachweis: Beim Erhitzen mit wasserentziehenden Mitteln, z. B. Borsäure, bildet sich ein äußerst heftiger Geruch nach Akrolein, dem Aldehyd $CH_2:CH \cdot CHO$.

Eine quantitative Bestimmung beruht darauf, daß Glycerin bei der Oxydation mit Permanganat in Oxalsäure übergeht, die als Calciumsalz bestimmt wird.

Glycerin kommt nicht frei in tierischen Geweben vor (vielleicht Spuren im Blut); sondern ausschließlich in Esterbindung in den Fetten und Phosphatiden. Wenn die Fette im Organismus gespalten werden, so wird es freigesetzt und verbrannt, oder zum Aufbau von Kohlehydraten (Glykogen) verwendet (vgl. § 18).

Ein Ester des Glycerins, die **Glycerinphosphorsäure** von der Formel



bildet mit Baryum resp. Calcium Salze, die in kaltem Wasser leicht, in warmem schwerer löslich sind. Synth. hergestellt. Optisch aktiv, linksdrehend.

Wichtiges Spaltprodukt des Lecithins (§ 19).

Die fünf- und sechswertigen Alkohole sind wegen ihrer engen Beziehungen zur Zuckergruppe dort (§ 28) kurz erwähnt.

Fettsäuren.

Von den einfachen gesättigten Monocarbonsäuren der Formel $C_nH_{2n+1}COOH$ spielen nur wenige in biologischen Substraten eine Rolle. Wichtig daneben sind einige Oxyssäuren, sowie vor allem die Aminosäuren, und zwar sowohl solche einbasischer als auch zweibasischer Säuren.

§ 2. Gesättigte Säuren.

Außer den verschiedenen Säuren, welche die Fette und Wachse zusammensetzen, kommt eigentlich nur noch Ameisensäure als Produkt des Tierkörpers in Betracht.

Ameisensäure, $HCOOH$, findet sich frei im Afterdrüsensekret der Ameisen. In geringer Menge auch im Harn und Blut der Wirbeltiere, wohl aus Glycerin entstanden (§ 18). Leicht bewegliche, in Wasser lösliche Flüssigkeit, stark reduzierend, ätzend.

Reihe	Name	Formel	F. ^o	Kp. ^o	Sp. G.
C ₁	Ameisensäure	H · COOH	+ 8,6	101	1,22
C ₂	Essigsäure	CH ₃ · COOH	+ 16,7	118	1,05
C ₄	Normale Buttersäure	CH ₃ (CH ₂) ₂ · COOH	— 8	162	0,98
C ₅	Normale Valeriansäure	CH ₃ (CH ₂) ₃ · COOH	— 58	185	0,956
C ₆	Normale Capronsäure	CH ₃ (CH ₂) ₄ · COOH	— 1,5	205	0,925
C ₈	Normale Caprylsäure	CH ₃ (CH ₂) ₆ · COOH	+ 16,5	237	0,91
C ₁₀	Normale Caprinsäure	CH ₃ (CH ₂) ₈ · COOH	+ 31,4	201 ¹⁾	0,93
C ₁₂	Laurinsäure	C ₁₁ H ₂₃ · COOH	+ 44	225 ¹⁾	0,875
C ₁₅	Myristinsäure	C ₁₃ H ₂₇ · COOH	+ 53,8	250 ¹⁾	0,86
C ₁₆	Palmitinsäure	C ₁₅ H ₃₁ · COOH	62	268 ¹⁾	0,85
C ₁₈	Stearinsäure	C ₁₇ H ₃₅ · COOH	69,2	287 ¹⁾	0,845
C ₂₆	Cerotinsäure	C ₂₅ H ₅₁ · COOH	78	—	—
C ₃₀	Melissinsäure	C ₂₉ H ₅₉ · COOH	90	—	—

Die höheren Fettsäuren werden mit zunehmendem Molekulargewicht immer weniger löslich in Wasser, sind aber mit Wasserdämpfen noch bis zu höheren Gliedern flüchtig. Die noch höheren Glieder sind feste Massen, leichter als Wasser, von relativ niedrigem Schmelzpunkt, nicht mehr flüchtig mit Wasserdampf. Es sind bis C₂₂ fast immer normale, d. h. mit unverzweigter Kette, darüber hinaus enthalten sie ein tertiäres C-Atom. Alle in tierischen Geweben enthaltenen Fettsäuren haben eine gerade Zahl von C-Atomen. Diese Paarigkeit der Säuren hat, worauf *Spiro* kürzlich hingewiesen hat, einen tiefen biologischen Sinn. Sie hängt mit der Tatsache zusammen, daß der physiologische Abbau dieser Ketten immer am β -C-Atom erfolgt (§ 18), daß also

¹⁾ Bei vermindertem Druck (100 mm Hg).

jedesmal zwei C abgetrennt werden, so daß die Säuren beim Entstehen niederer Fettsäuren aus höheren immer „paarig“ bleiben. Ebenso wird wohl bei der Entstehung immer ein Essigsäurerest (resp. Acetessigsäure) sich anlagern.

Die niederen Glieder, bis etwa zur Capronsäure, sind biologisch dadurch wichtig, daß sie durch Bakterienwirkung aus den Aminosäuren, indirekt also aus den Proteinen entstehen können. Dabei tritt also eine Abspaltung der Aminogruppe, bei zweibasischen Säuren auch der einen Carboxylgruppe ein. Bei den Säuren C₅ bis C₁₀ tritt dabei optische Aktivität auf (*Neuberg*). So entsteht Buttersäure aus Glutaminsäure usw. Ebenso aber entstehen einige Fettsäuren durch Bakterien aus Kohlehydraten, namentlich Buttersäure.

Essigsäure und Propionsäure entstehen bei der Fäulnis und ähnlichen bakteriellen Prozessen, finden sich deshalb in Spuren in organischen Produkten, im Harn, Schweiß, Faeces.

Essigsäure bildet sich wahrscheinlich auch im Stoffwechsel. Sie wird vielleicht z. T. weiter oxydiert, z. T. aber geht sie in Acetessigsäure über, oder durch Anlagerung von Ammoniak in Glykokoll (§ 9).

Buttersäure entsteht ebenfalls sowohl bei der Eiweißfäulnis als bei verschiedenen Gärungen von Kohlehydraten. Findet sich deshalb in geringen Mengen überall, wo Bakterien tätig gewesen sind. Harn und Faeces enthalten stets Buttersäure. Auch eine Isobuttersäure von der Formel (CH₃)₂CH·COOH, also eine Dimethylessigsäure, findet sich gelegentlich.

Ein regelmäßiges und wichtiges Vorkommen der Buttersäure ist das in der Kuhbutter, als Glycerinester. (Monobutyryn).

Valeriansäuren. Sowohl die normale kommt bei der Fäulnis vor, als auch die optisch aktive d-Valeriansäure; ferner eine Isovaleriansäure, Isopropylessigsäure (CH₃)₂·CH·CH₂COOH im Delphintran und als bakterielles Produkt wie die anderen erwähnten. Von den Capronsäuren kommen sowohl die normale als auch eine Isobutylessigsäure in der Butter vor, ebenso im Kokosfett, eine inaktive und eine d-Capronsäure bei der Eiweißfäulnis (*Neuberg*). Ferner enthalten diese Fette noch einige andere Säuren, nämlich Capryl- und Caprinsäure. Caprinsäure findet sich ferner auch im Wollfett.

Laurinsäure, C₁₂H₂₄O₂ findet sich im Walrat (§ 15) und angeblich in der Frauenmilch. Myristinsäure kommt vor allem im Walrat vor. Soll sich aber auch in der Rindergalle und anderwärts vorgefunden haben.

Palmitinsäure ist eine der drei wichtigsten Säuren, welche die tierischen Fette zusammensetzen. Am meisten enthält Palmöl oder Japanwachs, aus dem sie rein dargestellt wird. Aus tierischem Fett kann man sie schwer isolieren, weil die Mischung mit Stearinsäure kaum zu trennen ist. Sie kristallisiert in dünnen Nadeln oder in fettigglänzenden Schuppen.

Stearinsäure am reichlichsten im Rindertalg. Kristallinische Blättchen.

Cerotinsäure ist Bestandteil vieler Wachse. Darstellung aus Bienenwachs. Kristallisiert in dünnen Nadeln.

Melissinsäure ebenfalls im Bienenwachs.

Lignocerinsäure, aus dem Pflanzenreich (Erdnußöl) längst bekannt, ist neuerdings als entscheidend wichtiger Bestandteil von tierischen Phosphatiden, z. B. des Sphingomyelins aufgefunden worden. Sie ist eine Isomere der normalen Säure C₂₄. F. 81°.

Eine noch höhere Säure von der Formel C₃₃H₆₆O₂ ist aus dem Wachs einer Blattlaus *Psylla* dargestellt worden, die *Psyllasäure*. F. 94°.

§ 3. Ungesättigte Säuren.

Die einzig wichtige Säure dieser Reihe ist die **Ölsäure** C₁₇H₃₃·COOH. Sie bildet als Glycerinester einen ständigen Anteil der tierischen Fette. Farb-

loses Öl, F. + 14°, Kp. 285°, Sp. G. 0,898. Sie geht durch salpetrige Säure in eine stereomere Säure, die Elaidinsäure, über, die erst bei etwa 50° schmilzt. Diese Eigenschaft wird zum Nachweis der Ölsäure in flüssigen Fetten benutzt.

Die doppelte Bindung der Ölsäure liegt zwischen dem 9. und 10. Kohlenstoffatom.

Da die Ölsäure ungesättigt ist, wirkt sie reduzierend. Darauf beruht die zum histologischen Nachweis von Fetten vielbenutzte Osmiumreaktion, die eine Reduktion des Osmium(8)oxyds OsO_4 zu niederen Oxyden darstellt, die sich im Fett mit schwarzer Farbe lösen.

In einigen Fetten, z. B. Waltran kommen andere Ölsäuren vor, deren Konstitution noch nicht bekannt ist.

Von höheren Homologen der Ölsäure seien genannt: Gadoleinsäure $\text{C}_{29}\text{H}_{58}\text{O}_2$ im Fischtran, F. 24,5°. Erukasäure $\text{C}_{22}\text{H}_{42}\text{O}_2$ im Rüböl, F. 33°. Geht analog der Ölsäure durch salpetrige Säure in die stereomere Brassidinsäure über, die erst bei 60° schmilzt.

Mehrere doppelte Bindungen enthalten einige Fettsäuren, so die Linolensäure $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}_2$ und Linolensäure $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_2$, die im Leinöl und anderen Pflanzenölen enthalten sind. Sie bilden aber auch im Tierkörper einen anscheinend notwendigen Bestandteil der meisten Phosphatide, z. B. des Lecithins und Kephalsins (§ 19), die auch noch andere bisher nicht identifizierte, stark ungesättigte Fettsäuren enthalten. Als Bestandteil der pflanzlichen Nahrung werden sie auch im Tierfett abgelagert.

Eine Säure $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{COOH}$ oder $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_2$ ist die Clupanodonsäure einiger Fischtrane, die auch im Kephalin (§ 19) vorkommen soll. Sie enthält eine verzweigte C-Kette.

§ 4. Zweibasische Säuren.

Die mehrbasischen Säuren spielen im Gegensatz zu den Fettsäuren nur eine geringe physiologische Rolle. Sie werden gelegentlich in geringer Menge im Tierkörper aufgefunden.

Oxalsäure, $(\text{COOH})_2$, im Pflanzenreich weit verbreitet, kommt in kleiner Menge im Harn, z. T. an Harnstoff gebunden (Oxalursäure), gelegentlich als Kalksalz in Blasensteinen vor.

Sie entsteht bei energischer Oxydation von Zucker. Die kleinen im Harn vorkommenden Mengen rühren z. T. aus der Nahrung her. Sie entsteht aber auch im Stoffwechsel, da sie noch nach längerem Hunger im Harn vorhanden ist. Nach *Pincussohn* scheint sie in der Hauptsache aus Purinen zu entstehen (§ 61).

Bernsteinsäure, $\begin{matrix} \text{CH}_2 \cdot \text{COOH} \\ | \\ \text{CH}_2 \cdot \text{COOH} \end{matrix}$ ist wichtig als Muttersubstanz der Asparaginsäure (10) und der Weinsäure. Sie kommt gelegentlich im Harn und anderen Körperflüssigkeiten vor, wahrscheinlich von Darm her resorbiert, wo sie durch Fäulnis der Proteine entsteht. Bildet sich auch bei der Autolyse der Organe und bei der Hefewirkung, auch hier aus dem Hefeweiß.

Glutarsäure, $\text{CH}_2 \begin{matrix} \text{CH}_2 \cdot \text{COOH} \\ \text{CH}_2 \cdot \text{COOH} \end{matrix}$, Muttersubstanz der Glutaminsäure (§ 10).

Oxysäuren und Ketosäuren.

Von Oxysäuren spielen nur drei eine physiologische Rolle, davon sind aber zwei sehr wichtig, die Milchsäure und die β -Oxybuttersäure. Einige andere sind als Derivate der Kohlehydrate erwähnenswert.

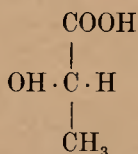
§ 5. Einbasische Oxysäuren.

Milchsäure, $\text{CH}_3 \cdot \text{CHOH} \cdot \text{COOH}$, α -Oxypropionsäure, existiert in zwei optischen Antipoden (§ 6), von denen nur die d-Form hier wichtig ist, die man auch Fleischmilchsäure nennt.

d-Milchsäure, Fleischmilchsäure, regelmäßiger Bestandteil fast aller tierischer Organe und des Harns. Hauptsächlich im Muskel.

Sirupöse Flüssigkeit. $[\alpha]_D = +3,5^\circ$. Geht beim Eintrocknen in Anhydride über. Die Salze, von denen das Zinksalz charakteristisch ist, drehen links. Zinklactat $[\alpha]_D = -6,1^\circ$; leicht löslich in Wasser, schwer in Alkohol.

Welche der beiden möglichen (s. u.) Konfigurationen der d-Milchsäure zukommt, ist noch nicht sicher; wahrscheinlich ist die Konfiguration



d-, l-Milchsäure, Gärungsmilchsäure, bei zahlreichen Spaltpilzgärungen. Zinksalz schwer löslich in Wasser, unlöslich in Alkohol.

Nachweis beider Milchsäuren durch Jodlösung (Jodoformprobe) oder *Uffelmannsche* Probe; die durch Zusatz eines Tropfens Eisenchlorid zu verdünntem Phenol entstandene Violett-färbung geht durch Milchsäure in Zeisiggelb über.

Die Milchsäure ist physiologisch ohne Zweifel eine höchst interessante Substanz, wenn auch ihre Rolle noch nicht gänzlich aufgeklärt ist. Sie bildet sich bei der alkoholischen Gärung durch Hefe als Nebenprodukt, und eine ganze Reihe von Gärungen durch Bakterien liefern in der Hauptsache aus Kohlehydraten Milchsäure. Sie kommt aber auch in allen Geweben vor. Die Säure, die im arbeitenden Muskel sich bildet, ist hauptsächlich d-Milchsäure, sie entsteht bei der Autolyse der Organe (§ 113) usw. Es ist sicher, daß die Milchsäure beim Abbau der Zucker (§ 39) im Organismus regelmäßig entsteht, und unter bestimmten Bedingungen erhalten bleibt, während sie in der Norm weiter oxydiert wird. Ihr Bestehenbleiben ist an Sauerstoffmangel geknüpft, da man Milchsäure aus sauerstoffarmen Geweben (Erstickung, Muskel nach der Arbeit) isolieren kann. Es ist damit nicht gesagt, daß der gesamte Zuckerabbau über M. verläuft. Man kann sich die Sache zunächst hypothetisch so vorstellen, daß der Zucker primär in dieselben labilen Zwischenstoffe wie bei der Hefengärung (§ 30) übergeht, daß davon ein Teil direkt weiter oxydiert wird, ein anderer Teil zunächst zu Milchsäure wird, und diese erst nach erfolgter physiologischer Funktion weiter oxydiert wird; denn die Milchsäure ist eine höchst wichtige Substanz: sie spielt eine gewichtige Rolle bei der Erzeugung der Muskelkontraktion (§ 255); sie ist der regulierende Reizstoff für die Auslösung und Rückbildung der dabei eintretenden physikochemischen Prozesse an den Muskelproteinen. Die bei der Muskelkontraktion mitwirkende Milchsäure bildet sich aus einer Vorstufe, dem Lactacidogen (*Embden*), das mit dem Zymophosphat (§ 26) wahrscheinlich identisch ist. Sie wird auch nicht ganz weiteroxydiert; ein Teil bildet sich nach der Muskelkontraktion wieder zu Glykogen zurück (*Meyerhof*), ein anderer Teil wird ganz oxydiert. Freilich hat aber die Milchsäure wohl noch eine andere

Quelle, sie kann auch im Tierkörper aus dem Alanin (α -Aminopropionsäure) einem wichtigen Baustein der Proteine, sich bilden (*Neuberg* und *Langstein*). $\text{CH}_3\text{CH}(\text{NH}_2) \cdot \text{COOH} + \text{H}_2\text{O} = \text{CH}_3\text{CHOH} \cdot \text{COOH} + \text{NH}_3$. Direkte Versuche sprechen in der Tat dafür, daß Milchsäure auch ein Stoffwechselprodukt der Eiweißkörper sein kann, womit ihre Rolle als noch wichtiger erscheint. Immerhin wird wohl ihre Entstehung aus Zuckern als die vorwiegende Quelle anzusehen sein, und speziell bei der Muskelarbeit ist sie sicher die einzige.

Die zweite wichtige Oxysäure ist die β -Oxybuttersäure, $\text{CH}_3 \cdot \text{CHOH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$.

Nur die l-Form kommt physiologisch in Betracht. Glashelle Tafeln, F. 50°. $[\alpha]_{\text{D}} = -23^\circ$. Geht durch Oxydation in Acetessigsäure über.

Über ihre Entstehung im Stoffwechsel siehe bei Acetessigsäure (§ 8).

Cerebronsäure, ein Bestandteil des Cerebrins (§ 21) ist eine α -Oxypentacosansäure

$\text{C}_{24}\text{H}_{48} \begin{matrix} \text{OH} \\ \text{COOH} \end{matrix}$ mit verzweigter Kette, mit derselben wie die Lignocerinsäure, aus der sie bei der Oxydation entsteht $\cdot [\alpha]_{\text{D}} = 4,16$. F. 106°.

§ 6. Zweibasische Oxysäuren. Prinzipien der Stereochemie.

Weinsäure, $\begin{matrix} \text{CHOH} \cdot \text{COOH} \\ \text{CHOH} \cdot \text{COOH} \end{matrix}$, existiert wegen ihrer beiden asymmetrischen C-Atome in 3 verschiedenen Formen, einer d-, l- und i-Weinsäure, wozu natürlich noch die d-, l-Form, die Traubensäure¹⁾, kommt. Im Pflanzenreich kommt die d-Weinsäure vor. Sie steht in naher Beziehung zu den Tetrosen (s. §§ 28, 32).

Ebenso gehören zu den Pentosen die verschiedenen Stereoisomeren der Trioxyglutarsäure, und zu den Hexosen die der Tetraoxyadipinsäure $\text{COOH}(\text{CHOH})_2\text{COOH}$, die zu Zuckersäure zu Glukose, Schleimsäure zu Galaktose usw.

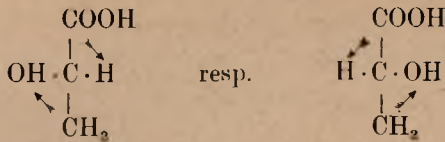
Von höherbasischen Oxysäuren kommt die Zitronensäure $\text{CH}_2 \cdot \text{COOH} \cdot \text{COOH} \cdot \text{COOHCH}_2 \cdot \text{COOH}$ ständig in der Milch vor.

Prinzipien der Stereochemie. An den Weinsäuren ist zuerst der Gegensatz zwischen den „optischen Antipoden“ sonst absolut strukturell identischen Substanzen durch die klassischen Forschungen *Pasteurs* scharf präzisiert worden. Sie bildeten dann wieder das Fundament für die großartige Theorie *van't Hoff's* über die Asymmetrie der Kohlenstoffatome, aus der die Stereochemie, die Lehre von der Lagerung der Atome im Raum, nicht nur in der Ebene, erwachsen ist.

Ein C-Atom ist dann asymmetrisch, wenn es mit 4 verschiedenen Gruppen gebunden ist. So ist ein einfaches Beispiel die Milchsäure, $\text{CH}_2 \cdot \text{CHOH} \cdot \text{COOH}$, bei der das gesternte C-Atom das asymmetrische ist. Solche Stoffe mit einem asymmetrischen C-Atom bilden zwei Stereoisomere, die sich nur durch die Verschiedenheit der optischen Drehung unterscheiden (*Enantiostereomerie*). So gibt es zwei Milchsäuren, eine dextrogyre (d-) und eine laevogyre (l-), deren Konfiguration folgende ist:

¹⁾ Von dieser, Acid. racemicum, haben alle diese inaktiven Mischformen ihren Namen erhalten.



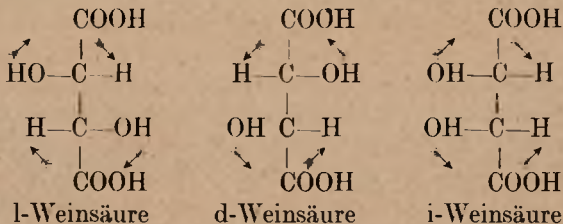


Man sieht, daß die Richtung des Weges z. B. vom OH zum H bei beiden Formeln die umgekehrte ist: es sind Spiegelbilder. Außer diesen beiden optisch aktiven Formen gibt es stets noch eine Mischform beider, die sogenannte racemische (d-, l-) Form. Diese ist eine einfache Mischung oder auch eine lockere Verbindung der aktiven Formen.

Komplizierter wird die Sache, sobald mehr als ein asymmetrisches C vorhanden ist. Dann gibt es eine ganze Reihe von Stereoisomeren, deren Anzahl von der der asymmetrischen C abhängt (Diastereomerie). Die Zahl ist bei n asymmetrischen C $= 2^n$, bei 2 also 4. Indessen treten schon von 2 asymmetrischen C an die wirklich inaktiven Formen auf, die mit den racemischen nichts zu tun haben, sondern darauf beruhen, daß innerhalb des Moleküls selbst sich eine neue Symmetrie herstellt, welche die optische Aktivität aufhebt. Diese ist dann vorhanden, wenn 2 asymmetrische C strukturgleich gebunden sind, wie bei der Weinsäure



Dadurch werden zwei sonst gegebene aktive Paare identisch und inaktiv. Bei der Weinsäure C finden sich also 3 Stereoisomere, die folgende Konfigurationen aufweisen:



Die beiden ersten Formen sind wieder Spiegelbilder wie bei der Milchsäure, bei der dritten dagegen verläuft der Weg vom OH zum H desselben C-Atoms in der einen Hälfte des Moleküls entgegengesetzt wie in der strukturgleichen anderen, dadurch wird eben die optische Aktivität beseitigt. Sobald mehr als 2 asymmetrische C vorhanden sind, steigt die Zahl der Stereoisomere nach der Formel 2^n schnell. Es gibt dann mehrere optisch aktive Paare, die voneinander auch chemisch verschieden sind, und außerdem in den Fällen, wo es infolge Strukturgleichheit zweier asymmetrischer C zu einer inneren Symmetrie kommt, noch optisch inaktive Formen.

So gibt es z. B. von den Zuckern, die am einen Ende eine Aldehydgruppe, am anderen eine Alkoholgruppe tragen, nur optisch aktive Formen, und zwar bei 4 asymmetrischen C $2^4 = 8$ Paare, während bei den dazugehörigen Alkoholen, die an beiden Enden identische Alkoholgruppen tragen, wodurch die beiden inneren C strukturgleich werden, es inaktive Formen gibt, und die Zahl der Stereoisomere auf 10 zusammenschumpft. Alles Nähere über die Details s. § 29.

Zucker: $\text{CHO} \cdot \overset{*}{\text{CHOH}} \cdot \overset{*}{\text{CHOH}} \cdot \overset{*}{\text{CHOH}} \cdot \overset{*}{\text{CHOH}} \cdot \text{CH}_2\text{OH}$
 = 16 Stereomere (8 optisch aktive Paare),

Alkohole: $\text{CH}_2\text{OH} \cdot \overset{*}{\text{CHOH}} \cdot \overset{*}{\text{CHOH}} \cdot \overset{*}{\text{CHOH}} \cdot \overset{*}{\text{CHOH}} \cdot \text{CH}_2\text{OH}$
 = 10 Stereomere (4 Paare, 2 inaktive Formen).

§ 7. Aldehyde. Ketone und Ketonsäuren.

Von diesen beiden Körperklassen spielen nur zwei Vertreter eine bedeutende physiologische Rolle, des Aceton und die Acetessigsäure.

Der **Acetaldehyd**, dessen wichtige Rolle als Zwischenglied beim Zuckerabbau (§ 30) sichergestellt ist, war im Tierkörper noch nicht nachgewiesen, wenn auch seine Anwesenheit nicht unwahrscheinlich war. Vor kurzem haben nun *Hirsch* in der atmenden Muskulatur, sowie *Stepp* und *Feulgen* beim Diabetiker Acetaldehyd im Harn gefunden. Es bleibt abzuwarten, ob es sich um ein regelmäßiges, physiologisches Auftreten des Acetaldehyds im Körper handelt. Auch Aldol als Kondensationsprodukt zweier Mol. Acetaldehyd $\text{CH}_3\text{CHOH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CHO}$ ist im Diabetikerharn gefunden worden.

Aceton. Dimethylketon, CH_3COCH_3 .

Wasserklare Flüssigkeit von charakterist. Geruch, Kp. 56,3°. Mischbar mit Wasser, Alkohol und Äther.

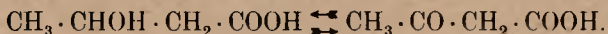
Nachweis durch die Jodoformprobe mit Jod und Kalilauge, sowie durch Rosa-färbung mit Nitroprussidnatrium und Essigsäure (*Legalsche* Probe) und durch unlösliche Niederschläge mit Quecksilbersulfat.

Acetessigsäure. Diacetsäure, $\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{COOH}$.

Farblose Flüssigkeit. Spaltet beim Kochen CO_2 ab und geht in Aceton über.

Nachweis durch Eisenchlorid, rote Farbe, die beim Erhitzen verschwindet (*Gerhardsche* Probe). Unterscheidung von Aceton: Sie gibt mit Aminoacetophenon und Natriumnitrit nach Zusatz von HCl purpurviolette Färbung.

Acetessigsäure entsteht durch Oxydation von β -Oxybuttersäure, in die sie durch Reduktion umgekehrt übergeführt werden kann.



Brenztraubensäure $\text{CH}_3\text{CO} \cdot \text{COOH}$, dicke Flüssigkeit, ist ein Zwischenprodukt des Zuckerabbaus, da sie durch ein Ferment Carboxylase in Acetaldehyd + CO_2 übergeht. $\text{CH}_3\text{CO} \cdot \text{COOH} = \text{CH}_3\text{CHO} + \text{CO}_2$ (*Neuberg*) (§ 30).

§ 8. Physiologie der „Acetonkörper“. Unter diesem Namen faßt man drei Stoffe zusammen, die physiologisch zusammengehören: Aceton, Acetessigsäure und β -Oxybuttersäure.

Diese Körper sind normalerweise keine Endprodukte des Stoffwechsels, sie erscheinen niemals im normalen Harn. Wohl aber treten sie unter bestimmten pathologischen Zuständen gemeinsam im Harn auf, Aceton als flüchtige Verbindung dann auch in der Ausatemluft. Die wichtigste dieser abnormen Bedingungen ist der schwere Diabetes, bei dem oft erhebliche Mengen dieser Stoffe ausgeschieden werden. Andere Bedingungen sind z. B. Inanition oder auch die bloße Entziehung von Kohlehydraten.

Indessen ist zum mindesten die Acetessigsäure aller Wahrscheinlichkeit nach ein normales Stoffwechselzwischenprodukt. Sie entsteht beim Abbau der Fettsäureketten im Tierkörper, so daß ihre Bildung ein integrierendes Moment des Fettstoffwechsels sowie des Eiweißstoffwechsels zu sein scheint. Wahrscheinlich entsteht sie auch synthetisch aus 2 Mol. Essig-

säure, die ihrerseits beim Abbau gebildet wird. Nur wird sie im normalen Stoffwechsel weiter verändert, entweder direkt oxydiert oder vielleicht unter Synthese zu Zuckern oder Fettsäuren aufgebaut. Ihr Auftreten im Harn wäre dann also eine Störung des weiteren Abbaus; und diese Störung hängt ohne Zweifel mit dem Darniederliegen der Zuckerumwandlung wie beim Diabetes zusammen. Aceton ist zweifellos nur ein sekundäres Produkt, das aus der Acetessigsäure durch Abspaltung von Kohlendioxyd entsteht. Zweifelhafte ist aber noch ihr Verhältnis zur β -Oxybuttersäure. Früher nahm man allgemein an, daß primär die Oxybuttersäure und aus ihr erst sekundär durch Oxydation die Acetessigsäure entstehe. Es erscheint jedoch als sicher, daß jedenfalls auch umgekehrt aus der Acetessigsäure durch Reduktion β -Oxybuttersäure entstehen und im Harn erscheinen kann. Daneben ist aber wohl auch der umgekehrte Modus als möglich anzusehen. Es handelt sich hier um eine leicht umkehrbare Reaktion, bei der je nach den Umständen die eine oder andere Richtung überwiegen kann.

Es ist hier einer der wichtigen Fälle zu verzeichnen, wo eine Anomalie uns die Möglichkeit gibt, in das komplizierte Getriebe der chemischen Vorgänge im Organismus einen Blick zu tun. Nur der Umstand, daß bisweilen die Kräfte versagen, die zum weiteren Abbau der „Acetonkörper“ beitragen, hat auf diese Frage hingelenkt, und durch experimentelle Untersuchungen hat man dann den Schleier weiter lüften können. Ähnliche Fälle werden wir noch öfters kennen lernen. Jedenfalls können wir also mit ziemlicher Sicherheit daran festhalten, daß die Acetessigsäure und wahrscheinlich auch die β -Oxybuttersäure normale Abbaustufen im Umsatz der Fettsäuren und Aminosäuren darstellen, die sonst weiter verändert werden; unter bestimmten abnormen Bedingungen, nämlich dann, wenn kein oder nur wenig Zucker gleichzeitig verbrennt, erhalten bleiben und dann im Harn ausgeschieden werden.

Aminosäuren.

§ 9. Die Bedeutung der Aminosäuren als Spaltprodukte der Proteine wird bei der Besprechung dieser Körper (§ 77) gewürdigt werden; an dieser Stelle seien nur die wichtigsten Daten über die speziellen Eigenschaften der Aminosäuren der Fettreihe gegeben.

Die Aminosäuren enthalten neben dem Carboxyl COOH noch die basische Aminogruppe $-\text{NH}_2$; sie zeigen deshalb die Eigenschaften amphoterer Stoffe, d. h. sie können sowohl Anionen wie Kationen bilden, geben also sowohl mit starken Säuren wie mit starken Basen Salze. Da sie alle mit Ausnahme des Glykokolls ein asymmetrisches C-Atom enthalten, so sind sie optisch aktiv, doch kommt in den Proteinen immer nur der eine optische Antipode, und zwar manchmal die d-, manchmal die l-Form, vor.

Bei der synthetischen Darstellung entstehen immer die racemischen Formen. Wollte man also die natürlich vorkommenden Aminosäuren selbst synthetisieren, so mußte man diese racemischen Formen in die beiden Komponenten spalten, was bei den meisten auch gelungen ist. Meist benutzt man dazu die Salze mit optisch aktiven Alkaloiden, z. B. Brucin oder Strychnin, am besten nach vorheriger Überführung der Aminosäuren in die Benzoylverbindungen; dann zeigen die beiden entstehenden optisch aktiven Salze genügend verschiedene Löslichkeitsverhältnisse, um sie trennen zu können. Mit diesen und anderen Methoden ist es bei den meisten Aminosäuren gelungen, die synthetisch ge-

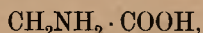
wonnenen racemischen Formen zu trennen und zu den natürlich vorkommenden optisch aktiven Säuren zu gelangen.

Charakteristisch sind meist die Verbindungen mit Naphtalinsulfosäure und Naphtylisocyanat, bisweilen auch die Benzoylverbindungen, sowie die Kupfersalze. Die niederen Glieder schmecken süß.

Verbindungen von der Form $RCH < \begin{matrix} NH \cdot CO \cdot NH_2 \\ COOH \end{matrix}$, die Uraminosäuren, sind synthetisch hergestellt und kommen vielleicht im Proteinmolekül vor.

Von großer biologischer Wichtigkeit ist die Feststellung *O. Warburgs* (1921), daß die an sich gegen Luftsauerstoff vollkommen unempfindlichen Aminosäuren sehr schnell oxydiert werden, wenn man ihre wässerigen Lösungen mit Blutkohle an der Luft schüttelt. Es tritt hier erst eine Adsorption an die Kohlenoberfläche und dann die Adsorptionskatalyse (§ 98) ein, welche die A. und zwar zu CO_2 und NH_3 , also genau wie bei der physiologischen Verbrennung oxydiert. Diese Tatsache rückt die Bedeutung der Adsorptionskatalyse für die Zellatmung in ganz neues Licht (vgl. § 97).

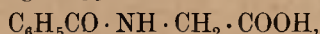
Glykokoll, Aminoessigsäure,



findet sich frei und als Hippursäure im Harn, ferner in der Galle als Glycholsäure (§ 45) usw.

Monokline Kristalle, leicht löslich in Wasser, unlöslich in Alkohol und Äther. F. 240°. Süßer Geschmack. (Name: gleich „Leimsüß“.)

Die Benzoylverbindung, **Hippursäure**,



findet sich ständig im Harn von Pflanzenfressern, kann aber auch bei anderen Tieren durch Fütterung mit Benzoesäure erzeugt werden.

Kristalle vom F. 187,5°. Schwer löslich in Wasser, leicht in Alkohol, schwerer in Äther. Daneben findet sich im Harn bisweilen noch die Phenacetursäure, gepaart aus Glykokoll und der bei der Eiweißfäulnis im Darm entstehenden Phenylessigsäure (§ 42).

Bedeutung der Hippursäurebildung.

Die Kupplung von Benzoesäure an Glykokoll ist das älteste bekannte Beispiel einer Synthese im Tierkörper, eines Vorganges, den man früher als den Pflanzen allein zukommend angesehen hatte. Heute wissen wir, daß zwar die synthetischen Prozesse in der Pflanze quantitativ überwiegen, daß sie aber auch im tierischen Stoffwechsel eine unentbehrliche Rolle spielen. Während aber die meisten Synthesen bei der Bildung von Körpersubstanzen, z. B. Proteinen oder Depotstoffen, Fett und Glykogen, eintreten, hat dieses Beispiel einer Synthese einen anderen Sinn. Es handelt sich hier um eine sogenannte Entgiftungsreaktion. Ein dem Körper zugeführtes, in vielen Fällen auch ein im Körper selbst oder im Darmkanal entstehendes Gift wird durch Kuppelung an einen anderen Stoff in eine unschädliche Form gebracht und in dieser durch die Niere entfernt. In diesem Fall, wo es sich um eine Säure handelt, wird das basische Glykokoll benutzt, das im Tierkörper als Spaltprodukt der Proteine zur Verfügung steht; in anderen Fällen, wo es sich um Elimination von Phenolen usw. handelt, geschieht die Kuppelung an Schwefelsäure (§ 42) oder auch Glukuronsäure (§ 37). Der Ort dieser Synthesen ist meist die Leber, andererseits findet z. B. die Hippursäurebildung

beim Hunde (nicht beim Kaninchen) fast allein in der Niere statt, wie Versuche am „überlebenden Organ“ ergeben haben. Es hat sich ferner ergeben, daß bei Zufuhr von Benzoesäure so große Mengen Hippursäure ausgeschieden werden, daß die vorhandene Glykokollmenge unmöglich ausgereicht haben kann (die man ja aus der umgesetzten Eiweißmenge annähernd berechnen kann); es muß also unter diesen Umständen eine Neubildung von Glykokoll aus anderen Aminosäuren oder durch Anlagerung von NH_3 an Essigsäure stattgefunden haben.

d-Alanin, d- α -Aminopropionsäure,



Süßschmeckende Nadeln vom F. etwa 300° . $[\alpha]_{\text{D}} = +2,7^\circ$. d-Alanin wird durch Hefe glatt vergoren, während der optische Antipode unberührt bleibt. So kann man die Komponenten trennen.

Eine β -Aminopropionsäure findet sich an Histidin gebunden als Carnosin im Muskel. d-Aminobuttersäure ist als Spaltprodukt des Lupineneiweiß gefunden worden. Aus Casein hat man angeblich eine inaktive Aminoisobuttersäure isoliert.

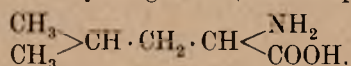
d-Valin, Aminoisovaleriansäure,



In den Eiweißkörpern nur spärlich aufgefunden; schwer von Leucin zu trennen.

Nadeln, ziemlich schwer löslich in Wasser; leicht in Methylalkohol, schwach süß schmeckend. F. 315° . $[\alpha]_{\text{D}} = +6,42^\circ$. Chlorhydrat $[\alpha]_{\text{D}} = +29^\circ$. Eine Aminovaleriansäure mit normaler Kette (Norvalin) scheint ebenfalls in Proteinen vorzukommen (*Abderhalden*).

l-Leucin, α -Aminoisobutylelessigsäure (Aminocaprinsäure),

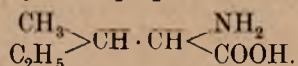


Schon 1818 von *Proust* aufgefunden. Wegen seiner geringen Löslichkeit in Wasser und Alkohol sowie seiner charakteristischen Kristallform besonders leicht bei der Eiweißspaltung nachzuweisen.

Leucin schmeckt nicht mehr süß, leicht bitter. F. ca. 297° unter Zersetzung; $[\alpha]_{\text{D}} = -10,34^\circ$, Chlorhydrat $-15,9^\circ$.

Charakteristisch das schwachblaue, schwerlösliche Cu-Salz.

d-Isoleucin, Methylaethylaminopropionsäure,



Ist erst neuerdings von *F. Ehrlich* entdeckt worden, da es von Leucin schwer quantitativ zu trennen ist.

Charakteristisch ist die Löslichkeit des Cu-Salzes in Methylalkohol. Isoleucin ist erheblich leichter löslich in Wasser als Leucin; $[\alpha]_{\text{D}} = +9,70^\circ$, Chlorhydrat $= +36,8^\circ$.

Eine d- α -Aminonormalcaprinsäure, das Norleucin, ist von *Abderhalden* bei der Hydrolyse von Nervensubstanz gefunden worden; wahrscheinlich auch sonst vorhanden.

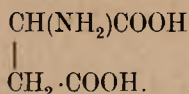
Eine Oxyaminosäure ist das **l-Serin**, α -Amino- β -oxypropionsäure,

$\text{CH}_2\text{OH} \cdot \text{CH} < \begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \text{COOH} \end{array}$, kommt besonders reichlich in der Seide vor.

Kristalle, ziemlich leicht löslich in Wasser, unlöslich in Alkohol. F. 245° unter Zersetzung; $[\alpha]_{\text{D}} = -6,8^\circ$ Chlorhydrat $+14,45^\circ$.

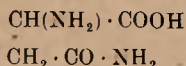
§ 10. Aminoderivate von zweibasischen Säuren sind Asparaginsäure und Glutaminsäure, beides wichtige Eiweißspaltprodukte.

l-Asparaginsäure, Aminobernsteinsäure,



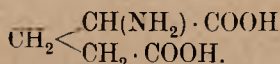
1827 entdeckt. Kristalle, ziemlich schwer löslich in Wasser, saurer Geschmack. $[\alpha]_D = -2,3^\circ$, Chlorhydrat + 26,5°.

Ein Amid der A. ist das Asparagin



das in großen Mengen in grünen Pflanzen usw. vorkommt. Da es im Darm der Herbivoren durch Bakterien zu Eiweiß aufgebaut werden kann, ist es für deren Ernährung wichtig (§ 196).

d-Glutaminsäure, Aminoglutarsäure,



1866 entdeckt.

Kristalle, löslich in 100 Teilen Wasser. F. 213° unter Zersetzung; $[\alpha]_D = +10,5^\circ$.

Auch das dem Asparagin entsprechende Amid der Glutaminsäure, das Glutamin kann im Stoffwechsel auftreten; es ist nach *Thierfelder* im Proteinmolekül enthalten, ferner tritt nach Zufuhr von Phenyllessigsäure beim Menschen Phenylacetylglutamin (Kuppelung s. o.) im Harn auf.

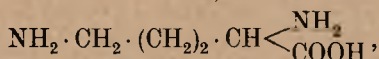
Eine Oxyglutaminsäure hat *Dakin* unter den Spaltprodukten des Caseins aufgefunden.

Glutaminsäure geht leicht in Pyrrolderivate über (§ 46), sowie bei der Fäulnis in Buttersäure, unter glatter Abspaltung von NH_3 und CO_2 .

Diaminosäuren.

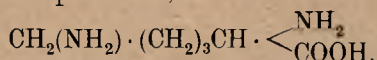
Bei der Fällung von Proteinspaltungsgemischen mit Phosphorwolframsäure scheidet man im wesentlichen eine Gruppe von 3 Substanzen ab, die man früher als Hexonbasen zusammenfaßte: Lysin, Arginin und Histidin. Das Histidin hat aber eine gänzlich andere Konstitution (§ 46), während Lysin und Arginin einigermäßen zusammengehören, da das Arginin seinerseits ein Derivat des dem Lysin nahe verwandten Ornithins ist.

Ornithin, α -, δ -Diaminovaleriansäure,



findet sich im Hühnerharn nach Fütterung von Benzoesäure als Benzoylornithin. Es vertritt also hier das Glykokoll der Hippursäure (§ 9). Bei der Spaltung der Proteine durch Säuren bildet es sich nicht, da es im Arginin gebunden bleibt.

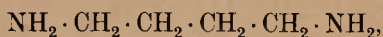
Lysin, α -, ϵ -Diaminocaprinsäure,



Noch mangelhaft untersucht.

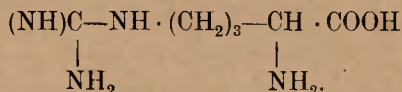
Charakteristisch das Pikrat und die Dibenzoylverbindung: Lysursäure.

Bei der Fäulnis und bei abnormen Stoffwechselforgängen z. B. Cystinurie (s. § 12) gehen Ornithin bzw. Lysin unter Abspaltung von CO₂ in die entsprechenden Diamine über (*Loewy* und *Neuberg*), die also gelegentlich im Harn vorkommen. Ornithin liefert Tetramethylendiamin,



auch Putrescin genannt, Lysin Pentamethylendiamin oder Cadaverin.

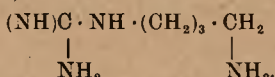
d-Arginin hat die Formel einer Guanidin- α -aminovaleriansäure,



Es ist also eine Verbindung von Ornithin mit Harnstoff. Auch synthetisch aus Ornithin dargestellt.

d-Arginin bildet leicht in Wasser lösliche Kristalle. F. ca. 207°. unter Zersetzung. Es reagiert stark alkalisch und gibt gut krist. Salze. Charakteristisch sind die Doppelsalze mit AgNO₃.

Eine dem Arginin ähnliche, um ein CO₂ ärmere Substanz findet sich im Heringsperma, das Agmatin (*Kossel*).



Es steht also zum Arginin in demselben Verhältnis wie Putrescin zum Ornithin.

Arginin gibt bei der Spaltung mit Alkalien Ornithin und Harnstoff. Dieselbe Spaltung bewirkt auch ein Ferment der Organe, namentlich der Leber, die Arginase. Da dieser Vorgang zweifellos auch im Stoffwechsel vor sich geht, haben wir eine Quelle der Harnstoffbildung aus Eiweiß aufgedeckt. Näheres siehe § 86.

Eine Diaminotrioxydodekancarbonsäure C₁₂H₂₈N₂O₅ ist aus Casein erhalten worden. Noch sehr ungenügend bekannt.

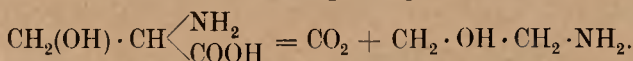
§ 11. Aminoalkohole, Alkamine, Betalae.

Diese Gruppe von Stoffen, die gleichzeitig die Alkoholgruppe und eine Aminogruppe, frei oder in Form sog. „quaternärer Basen“ enthält und dadurch stark basische Eigenschaften erlangt, war im Tierreich lange Zeit nur durch einen Vertreter, das Cholin, bekannt. Erst die neuere Forschung hat mehrere solcher Stoffe aufgedeckt, so daß man nun die Gruppe als eine Einheit zusammenfassen kann.

Der einfachste Vertreter ist der

Aminoethylalkohol, Colamin $\begin{array}{c} \text{CH}_2 \cdot \text{OH} \\ | \\ \text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2 \end{array}$, bekannt geworden als Spalt-

produkt einiger Phosphatide, speziell des Kephalins (§ 19). Es ist auch synthetisch zu erhalten, sowie durch Abspaltung von CO₂ aus dem Serin (§ 9)



Ob diese Reaktion sich auch physiologisch abspielt, ähnlich wie das Cystein (§ 12) in Taurin übergeht, so daß man das Colamin als von den Proteinen abstammend ansehen könnte, ist noch nicht bekannt. Jedenfalls liegt hier theoretisch eine Brücke zwischen Aminosäuren und Phosphatiden vor.

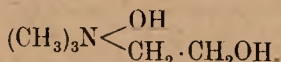
Farbloses Öl, leicht löslich in Wasser, sehr starke Base, wirkt ätzend.

Ein weiteres Alkamin findet sich ebenfalls als Spaltprodukt anderer Phosphatide und Cerebroside (§ 21), das

Sphingosin. Es ist ein zweiwertiger Aminoalkohol der Formel $C_{17}H_{31}(OH)_2 \cdot NH_2$, mit normaler C-Kette, der bei Entfernung eines Hydroxyls das n-Heptadecyl-oxy-amin, genannt Sphingin liefert.

Wenn man im Colamin die Aminogruppe erschöpfend methyliert, so daß eine quaternäre Base entsteht, so erhalten wir den wichtigsten dieser Stoffe, das als Spaltprodukt des Lecithins lange bekannte Cholin, das überall in Tieren und Pflanzen vorkommt.

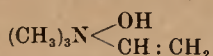
Cholin, Trimethyloxaethylammoniumhydrat, hat also die Formel



Leicht lösliche, zerfließliche Masse; gibt mit Säuren Salze. Charakteristisch ist das Doppelsalz mit Platinchlorid, das zum Nachweis dient.

Cholin findet sich vielfach in tierischen Geweben, auch im Blute, und spielt eine physiologische Rolle, z. B. bei der Regulierung des Blutdruckes als Antagonist des Adrenalins (§ 243). Außerdem ist es in der Darmwand und der Milz vorhanden und wirkt als Regulator der Darmbewegungen, durch den *Auerbachschen Plexus (le Heux)*.

Um ein Molekül H_2O ärmer ist das Neurin,



das ein sehr intensiv giftig wirkendes Fäulnisprodukt (Ptomain) darstellt. Es kommt auch im Harn vor. Es entsteht dabei vermutlich aus dem Lecithin resp. Cholin. Bei weiterer Fäulnis bilden sich die einfachen Methylamine, die auch im Stoffwechsel, besonders der Pflanzen, aus Cholin sich bilden können, und gelegentlich im Harn vorkommen, z. B. Trimethylamin $(CH_3)_3N$.

Dem Cholin homolog, also um ein CH_2 reicher ist das im Muskel von *Kutscher* aufgefundene Neosin $C_8H_{17}O_2N$.

Es kommen aber noch weitere ähnliche Basen vor, die außer der OH-Gruppe und dem quaternären Amin noch eine Carboxylgruppe besitzen, also den Betainen zugehören.

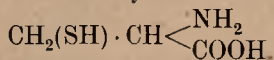
Betain ist die quaternäre Base des Glykokolls, $(CH_3)_3N \cdot CH_2$. Findet sich weit verbreitet in Pflanzen, ist aber auch im Muskel von Wirbellosen gefunden worden, bei Wirbeltieren ist sein Vorkommen ohne Fäulnis zweifelhaft.

Wohl aber kommen höhere Betaine im Muskel von Säugetieren vor, so das der Oxyaminobuttersäure, das Carnitin (Novain), und das des Ornithins, das Myokynin. Verwandt damit sind noch weitere Basen des Muskels, die bisweilen auch in den Harn übergehen, z. B. Oblitin, Vitiatin. Sie leiten ihrerseits wieder zur Kreatin-Gruppe über (§ 14), worauf ihr Vorkommen gerade im Muskel deutet. Es sind Nebenwege entweder bei der Bildung oder beim Abbau des so wichtigen Kreatins. Die erschöpfende Methylierung ist als eine Entgiftungsreaktion aufzufassen, wie die Bildung des Kreatins an sich auch.

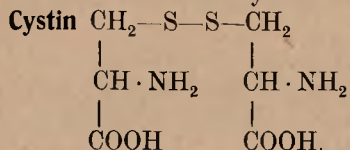
§ 12. Schwefelhaltige Stoffe.

Wahrscheinlich ist der gesamte Schwefel der einfachen Proteine in Form einer einzigen Verbindung vorhanden, die bei der Spaltung entsteht, des l-Cystins. Besonders die Keratine der Haare, Wolle, Federn sind sehr reich an Cystin, das ein unentbehrliches Aufbaumaterial des tierischen Körpers ist. Die Proteide enthalten außerdem noch komplizierte Schwefelsäureester (§ 38).

Das Cystin ist das Derivat einer Thioaminopropionsäure, des Cysteins,



Zwei Moleküle Cystein vereinigen sich unter Abgabe von Wasserstoff zum



l-Cystin bildet bisweilen Harnsteine, in denen es schon 1810 *Wollaston* aufgefunden hat. Es kommt ferner bei einer ganz eigenartigen Stoffwechselanomalie, der Cystinurie, im Harn vor.

Charakteristische sechseckige Tafeln, unlöslich in Wasser, Alkohol und verdünnter Essigsäure; löslich in stärkeren Säuren und in Alkalien. $[\alpha]_D$ in Norm. $\text{HCl} = -222^\circ$.

Ein Dipeptid aus Cystein und Glutaminsäure, das *Glutathion* hat *Hopkins* in fast allen Zellen aufgefunden. Es ist sehr leicht oxydabel zu Cystin-Glutaminsäure, und ebenso leicht wieder reduzierbar; *Hopkins* schreibt ihm eine große Rolle bei der Reduktion der Gewebe zu (§ 118).

Cystein resp. Cystin stehen in genetischem Zusammenhang mit einer weiteren schwefelhaltigen Substanz des Tierkörpers, dem **Taurin**, Aminoethansulfonsäure $\text{CH}_2 \cdot \text{SO}_3\text{H}$

|
 $\text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2$, in die Cystin durch Oxydation und CO_2 -Abspaltung übergeht.

Taurin findet sich frei in den Muskeln von Mollusken und im Blut der Selachier; bei höheren Wirbeltieren nur in der Galle, und zwar an Cholsäure gebunden als Taurocholsäure (§ 45); diese wird zweifellos im Organismus aus Cystin gebildet. Der weitere Weg der Zersetzung führt wahrscheinlich zur Isaethionsäure $\text{CH}_2(\text{OH}) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{SO}_3\text{H}$, die glatt zu CO_2 und H_2SO_4 verbrannt wird. Die Schwefelsäure erscheint dann als Salz oder an aromatische Verbindungen gekuppelt im Harn. Diesen Weg geht injiziertes Cystin, das total oxydiert wird; im Stoffwechsel wird es zuerst an Cholsäure gebunden und dadurch geschont; nur dann geht es in Taurin über.

Taurin bildet Kristalle, leicht löslich in heißem Wasser, unlöslich in Alkohol und Äther.

Bei dieser Gelegenheit sei erwähnt, daß noch einige andere schwefelhaltige Stoffe gelegentlich im Tierkörper gefunden worden sind. Bekannt ist das ganz singuläre Vorkommen freier Schwefelsäure im Speichel einer sizilianischen Schnecke, *Dolium Galea*, während sonst natürlich nur Sulfate, diese aber ganz allgemein, als Stoffwechselprodukte aller schwefelhaltigen Verbindungen auftreten. Schwefelsäure findet sich ferner fast regelmäßig im Harn gebunden an aromatische Stoffe, in den sogenannten Ätherschwefelsäuren (§ 42). Auch Aethylsulfid $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{S}$ kommt im Harn vor.

Ferner aber finden sich vielfach, vor allem im Speichel, geringe Mengen von Rhodanaten, Sulfoeyanverbindungen, so Rhodankalium, KCNS . Blut und Milch sind frei davon. Welche Rolle diese Substanzen spielen, und wie sie entstehen, ist nicht bekannt.

§ 13. Säureamide.

Von großer physiologischer Bedeutung ist eine Gruppe von stickstoffhaltigen Stoffen, deren Ausgangspunkt das Amid der Kohlensäure, der Harnstoff ist.

Harnstoff, Urea, bisweilen $\overset{+}{U}$ geschrieben, Carbamid, $\text{CO} \begin{matrix} \text{NH}_2 \\ \text{NH}_2 \end{matrix}$, ist das alleinige Endprodukt des normalen Eiweißabbaus bei Säugetieren (bei den Vögeln tritt auch Harnsäure als solches auf). Zum Teil entsteht er aus Arginin (§ 11), zum überwiegenden Teil aber durch Abspaltung der NH_2 -Gruppe aus den Aminosäuren und Anlagerung von CO_2 .

Es ist dies also ein synthetischer Vorgang und einer der wichtigsten und am längsten bekannten solcher Prozesse im Tierkörper. Diese Synthese geht vorwiegend in der Leber vor sich, wie experimentell erwiesen werden konnte. Schaltet man die Leber aus dem Stoffwechsel aus, so wird die synthetische Harnstoffbildung erheblich eingeschränkt, das Ammoniak der Aminosäuren tritt dann als Ammonsalz, zum Teil an Milchsäure gebunden, in den Harn über. Wie diese Synthese verläuft, ist unbekannt. Die darüber aufgestellten Theorien sind alle gleich unbewiesen. Nach neueren Arbeiten scheint die alte Theorie, daß Cyansäure CONH als Zwischenprodukt entsteht, wieder in den Vordergrund zu treten.

Als Ausscheidungsprodukt des Eiweißstoffwechsels kommt Harnstoff natürlich reichlich im Harn vor, findet sich aber auch sonst in geringer Menge, so im Blut, Transsudaten und Organen. Auffallend ist sein reiches Vorkommen im Blute der Haifische. Da H. von Bakterien zu Eiweiß assimiliert wird, kann er bei Wiederkäuern als Nahrungsmittel verwertet werden (s. § 196).

Harnstoff wirkt bei künstlicher Zufuhr als Reizstoff auf den Energiewechsel der Zellen, was vielleicht von großer physiologischer Bedeutung ist (vgl. § 181).

Wasserfreie Nadeln vom F. 130° , sehr leicht löslich in Wasser, schwerer in Alkohol, unlöslich in Äther, Essigäther und Chloroform.

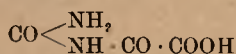
Durch Hydrolyse mit Säuren wird Harnstoff in NH_3 und CO_2 gespalten, wenn man unter Druck erhitzt. Dasselbe bewirkt ein Enzym Urease, das in einigen Pflanzensamen, z. B. Sojabohne, und Bakterien vorkommt. Bei der Fäulnis des Harns bildet sich also Ammoniak (Auftreten ammoniakalischen Geruchs in Klosetts und Jauchegruben). Diese Reaktion wird neuerdings zur quantitativen Bestimmung des Harnstoffs benutzt, indem das NH_3 abgesaugt, in Schwefelsäure aufgefangen und dann maßanalytisch bestimmt wird. Salpetrige Säure spaltet Stickstoff ab, ebenso unterbromige Säure (Bestimmung des Harnstoffs nach *Hüfner*; Messung des gebildeten N.) Beim Erhitzen gibt Harnstoff Biuret $\text{NH} \begin{matrix} \text{CO}-\text{NH}_2 \\ \text{CO}-\text{NH}_2 \end{matrix}$, das der bekannten roten Reaktion auf Peptone u. dgl. mit CuSO_4 den Namen gegeben hat.

Harnstoff kann natürlich auch synthetisch dargestellt werden. Historisch berühmt ist die Umlagerung von Ammoniumcyanat in Harnstoff durch Erhitzen (*Wöhler* 1828). $\text{CON} \cdot (\text{NH}_4) = \text{CO} \begin{matrix} \text{NH}_2 \\ \text{NH}_2 \end{matrix}$.

Carbaminsäure, $\text{CO} \begin{matrix} \text{NH}_2 \\ \text{OH} \end{matrix}$, kommt als Salz im Harn vor, besonders nach Ausschaltung der Leber. Sie ist wahrscheinlich eine Vorstufe des Harnstoffs bei der Synthese, da sie bei entlebten Tieren giftig wirkt.

Die freie Carbamidsäure ist unbeständig, zerfällt bei der Freisetzung aus ihren Salzen sofort in NH_3 und CO_2 .

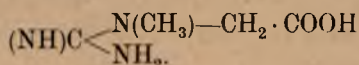
Harnstoff bildet mit einer Reihe von Säuren Verbindungen, die man als Ureide bezeichnet. Das Ureid der Oxalsäure, die Oxalursäure



findet sich als Ammonsalz im normalen Harn. Als Diureide kann man die Purinderivate auffassen.

§ 14. Guanidin, $\text{C}(\text{NH}) \begin{array}{l} \text{NH}_2 \\ \text{NH}_2 \end{array}$, findet sich in Pflanzensamen und als Nebenprodukt bei der Autolyse der Gewebe. Erhalten zuerst durch Oxydation von Guanin. Ist anscheinend als Vorstufe des Kreatins (s. u.) und als Reizstoff im Muskel ein normales Stoffwechselprodukt, das wahrscheinlich aus dem Arginin (§ 11) entsteht, aber in der Norm sofort zu Kreatin entgiftet wird; dasselbe gilt für Methyl- und Dimethylguanidin (vgl. § 247), die beide im Harn gefunden worden sind. Guanidinderivate sind zwei wichtige Stoffe des Tierkörpers, das Kreatin und das Kreatinin.

Kreatin, Methylguanidinessigsäure,

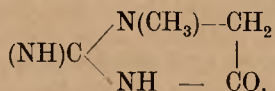


1834 von *Chevreuil* in den Muskeln aufgefunden. Es ist in der Tat der charakteristische Muskelstoff, der sich fast nur dort vorfindet und aus dem Fleisch-extrakt dargestellt werden kann. Auch synthetisch hergestellt.

Durchsichtige harte Prismen mit einem Kristallwasser, leicht löslich in heißem Wasser, schwerer in kaltem, schwer in Alkohol, unlöslich in Äther.

Durch Erwärmen mit verdünnter H_2SO_4 geht es über in sein Anhydrid

Kreatinin,



das ein regelmäßiger Harnbestandteil der Säuger ist. Es kommt auch im Blut und Muskel vor.

Wasserfreie Prismen, auch in Wetzsteinformen, leicht löslich in Wasser, sehr schwer löslich in Alkohol, nicht in Äther. Charakteristisch ist das schwerlösliche Chlorzinkdoppelsalz. Alkalien führen es in Kreatin über.

Nachweis: *Weylsche* Reaktion, Rotfärbung mit Nitroprussidnatrium und Natronlauge.

Die Physiologie dieser beiden Körper ist noch nicht völlig klar. Indessen ist jetzt wenigstens mit ziemlicher Sicherheit festgestellt, daß sie aus Abbauprodukten der Proteine entstehen. Kreatin entsteht wohl aus dem Arginin, resp. dem daraus abgespaltenen Guanidin (s. o.); und Kreatinin ist mit Wahrscheinlichkeit als ein Umwandlungsprodukt des Kreatins aufzufassen, das dann als unbrauchbar durch den Harn entfernt wird. Nach *Riesser* muß man auch an eine Bildung aus Cholin und Harnstoff denken. Jedenfalls sind beides Stoffwechselprodukte aus eigenen Körperstoffen, und nicht etwa bloß der Fleischnahrung entstammend; denn Kreatinin findet sich auch im Hungerharn und im Harn von Neugeborenen. Es sind auch in

der Leber und anderen Organen Fermente aufgefunden, die diese Überführung von Kreatin in Kreatinin bewirken. Doch tritt auch Kreatin im Harn auf, z. B. bei Kohlehydratmangel. Das Hauptproblem aber ist die Bildung des Kreatins. Sie ist jedenfalls keine Funktion des Proteinumsatzes. Da sie hauptsächlich im Muskel stattfindet, so liegt es nahe, sie als eine Art Eigenstoffwechsel der Muskelmasse unabhängig vom Gesamtumsatz des Körpers aufzufassen. Wahrscheinlich hängt sie aber nicht von der Muskulararbeit, sondern vom Tonus ab (s. a. § 255). Auch bei starken Angriffen auf die Muskelsubstanz, harter Arbeit, toxischer Einschmelzung im Fieber oder bei Vergiftungen bildet sich reichlicher Kreatin. Vermutlich ist das Guanidin ein wichtiger Reizstoff für den Muskel, der den normalen Tonus (vielleicht durch partielle Entziehung der beruhigenden Ca-Ionen) aufrecht erhält; sein Überschuß wird durch Methylierung und Anlagerung an Essigsäure entgiftet (s. a. Parathyreoidea [§ 247]).

Bei diesem Entgiftungsvorgang entstehen als Nebenprodukte wahrscheinlich auch die § 11 kurz erwähnten sonstigen Muskelbasen.

B. Wachse, Fette und Lipide.

In der tierischen Substanz spielen zwei Arten von Säureestern eine große Rolle, nämlich die Ester einwertiger Alkohole der Fettreihe und diejenigen des Glycerins. Erstere sind die wesentlichen Bestandteile der Wachse, letztere der Fette. Als stickstoff- und phosphorhaltige Derivate der Fettsäuren charakterisiert sich eine wichtige Gruppe komplizierter chemischer Stoffe, die Phosphatide.

§ 15. Die Wachse.

Wachse finden sich in der Natur sowohl im Pflanzenreich als auch bei wirbellosen Tieren weit verbreitet. Es dient das Wachs stets als Schutz der jungen Tiere gegen äußere Einflüsse, ein Bestreben, das sich bei der Verwendung des Bienenwachses zur planmäßigen Herrichtung von festen Gehäusen ausgebildet hat.

Unter den tierischen Wachsen sind die wichtigsten folgende:

Wachse der Blattläuse. Hier ist zu nennen das chinesische Wachs von *Coccus cerifera* in China, das industriell gewonnen wird. Es besteht hauptsächlich aus Cerylerolat. Ferner das Coccerin der Cochenille, ein bei 101° schmelzendes Wachs, schließlich das Psyllawachs aus Finnland von einer Blattlaus *Psylla alni*, das aus psyllasaurem Psyllaalkohol (§ 2) besteht. Ein ähnlicher Alkohol findet sich auch im Hummelwachs. Auch das Mückenfett steht den Wachsen nahe.

Am wichtigsten ist das **Bienenwachs**, das im wesentlichen aus der in Alkohol löslichen Cerotinsäure und dem Myricin, dem bei 64° schmelzenden Palmitinsäuremyrcylester besteht. Bei den Bienen ist sichergestellt, daß sie nicht etwa pflanzliche Wachse aufnehmen und nur unwesentlich verändern, sondern daß sie das Wachs in ihrem eigenen Stoffwechsel aus Zuckern aufbauen.

Wachse höherer Tiere. Hier finden wir eigentlich nur zwei fettartige Sekrete, die einwertige Alkohole als wesentliche Bestandteile enthalten. Es ist dies das Bürzeldrüsensekret der Vögel, das zum Schutz des Gefieders

vor Wasser benutzt wird und aus Estern des Oktadecylalkohols besteht, und das Walrat.

Das **Walrat** ist ein Fett, das vor allem beim Pottwal (*Physeter macrocephalus*) vorkommt, hauptsächlich in einer großen Drüse am Schädel, aber in kleineren Behältern weit an der Oberfläche verbreitet. Das Fett enthält einen flüssigen, wenig bekannten Anteil, sowie einen festen, das eigentliche Walrat, *Spermaceti*, das im wesentlichen aus Palmitinsäurecetylestern besteht. Auch dieses Hautfett dient zum Schutze vor dem Seewasser.

Die Talgsekrete der anderen Wirbeltiere und des Menschen sind relativ wenig untersucht. Sie enthalten, wie am Wollfett der Schafe nachgewiesen, eine ganze Menge komplizierter Ester, darunter auch solche einwertiger Alkohole, aber vor allem das spezifische Produkt Cholesterin, das eine ganz andere Zusammensetzung aufweist (§ 44).

Die echten Fette.

§ 16. Allgemeine Eigenschaften.

Weitaus die wichtigsten Ester der tierischen Substanz sind die Ester des Glycerins, welche die Fette zusammensetzen. Die eigentlichen Fette des Tierkörpers bestehen fast ausschließlich aus den Triglyceriden dreier Fettsäuren, der Palmitinsäure, der Stearinsäure und der Ölsäure. In den Fetten tierischer Sekrete, z. B. der Butter, sowie in den Fetten niederer Wirbeltiere, namentlich der Fische, kommen auch Glycerinester anderer ungesättigter Fettsäuren vor, wie z. B. der Clupanodonsäure (§ 3). Auch einige pflanzliche Öle, wie das Olivenöl, sind in ihrer Zusammensetzung den tierischen Fetten sehr ähnlich.

Da die flüssigen Fette für Kerzenfabrikation und als Nahrungsmittel weniger wertvoll sind, werden ihre ungesättigten Fettsäuren neuerdings durch Reduktion im Großbetriebe mit Hilfe metallischer Katalysatoren, z. B. Nickel, in gesättigte feste Säuren übergeführt (Härten der Öle).

Die Triglyceride der genannten Fettsäuren können synthetisch erhalten werden, wenn man die entsprechenden Fettsäuren mit Glycerin erhitzt (*Berthelot*). Es sind dann alle drei Alkoholgruppen des Glycerins durch Säurereste ersetzt. Das Tripalmitin hat z. B. die Formel:



Das reine Tripalmitin schmilzt bei 62°, das Tristearin bei 71,5°, das Triolein bei — 4°. In den Fetten sind diese drei Glyceride in sehr wechselndem Verhältnis verbunden, wodurch die Differenzen im Schmelzpunkt der Fette ihre Erklärung finden. Ölsäurereiche Fette sind entweder überhaupt flüssig, Öle, oder schmelzen sehr leicht, wie z. B. Gänsefett; stearinreiche, wie Rindertalg, schmelzen erst bei höherer Temperatur. Eine völlige Trennung der Triglyceride aus den Fetten ist sehr schwierig.

Das, was man gewöhnlich als Fett bezeichnet und durch Auspressen oder Ausschmelzen tierischer Gewebe erhält, enthält noch verschiedene Bei-

mengungen, wie z. B. die sogenannten Lipoiden, Farbstoffe usw., sowie das fettlösliche Vitamin A (§ 134). Reine Fette erhält man dann daraus durch verschiedene Prozeduren, namentlich Lösen in Äther.

Alle Fette zeigen folgende übereinstimmende Eigenschaften:

Sie sind löslich in warmem Alkohol, in Äther, Benzol, Chloroform und Ligroin, unlöslich in Wasser und Salzlösungen.

Beim Erhitzen an der Luft fangen sie bei etwa 200° allmählich an, sich zu zersetzen, und verbreiten dabei einen charakteristischen brenzlich-beißenden Geruch, der auf einer Bildung von Akrolein (§ 1) aus dem Glycerin beruht. Diese Probe ist wichtig für die Erkennung echter Fette im Gegensatz zu äußerlich fettartigen Substanzen, den Mineralölen, Vaseline usw., die aber aus Kohlenwasserstoffen bestehen.

Das Ranzigwerden einiger Fette an der Luft beruht auf dem Freiwerden flüchtiger Fettsäuren durch Spaltung und auf oxydierenden Vorgängen, wohl vor allem an der Ölsäure.

Die Verseifung der Fette, d. h. die Zerlegung in Glycerin und die entsprechenden Säuren, kann auf verschiedene Weise geschehen, nämlich durch überhitzten Wasserdampf, durch Säuren (mit Sulfo Säuren der Benzolreihe als Katalysatoren, Twitchell-Prozeß) oder Alkalien, oder durch spezifische, überall im Tier- und Pflanzenreich vertretene Fermente, die Lipasen, die eine große physiologische Bedeutung haben (§ 18).

Bei der Hydrolyse durch Alkalien entstehen neben Glycerin die Alkalisalze der Fettsäuren, die Seifen.

§ 17. Untersuchung der Fette.

Da bei einer Untersuchung der Fette zu praktischen Zwecken, speziell zur Unterscheidung verschiedener tierischer Fette, an eine Isolierung der einzelnen Bestandteile nicht gedacht werden kann, so hat man eine Reihe von Kennzeichen ausgearbeitet, die zur Vergleichung und Unterscheidung ausreichen. Es sind dies folgende:

1. Der Schmelzpunkt (F.). Wie bereits erwähnt, hängt dieser Punkt bei den tierischen Fetten im wesentlichen von dem Verhältnis der Ölsäure zu den anderen Fettsäuren ab, sowie wiederum, ob mehr Palmitin oder mehr Stearin vorhanden ist. Mischungen von Palmitinsäure und Stearinsäure schmelzen zwischen 62° und 69°. Ein Gehalt an Ölsäure von 50% drückt den Schmelzpunkt bereits auf 51° herab. Die einzelnen tierischen Fette haben eine ziemlich konstante Zusammensetzung und somit auch einen ziemlich konstanten F. So z. B. Rind etwa 45°, Schwein etwa 40°, Gans etwa 32°.

2. Die Säurezahl. Da die meisten Fette auch etwas freie Fettsäuren enthalten, so kann man eine geringe Menge Alkali zusetzen, ehe die Reaktion gegen Phenolphthalein alkalisch wird. Diese Zahl in Milligramm KOH nennt man die Säurezahl, deren Größe also ein Maß für den Anteil an freien Fettsäuren ist.

Man löst zu dem Zweck die Fette in Alkoholäther und setzt so lange alkoholisches Kali zu, bis Phenolphthalein gerötet wird; so ergibt 1 g Rindertalg eine Säurezahl von 0,5 bis etwa 10, Schweinefett 1 bis 20, Menschenfett nicht mehr als 2 mg Kali.

3. Die Verseifungszahl gibt im Gegensatz dazu an, wieviel neutrale Ester sich im Fett befinden. Sie wird ausgedrückt durch die Milligramm KOH,

die verbraucht werden, um die nach dem Verseifen entstandenen Fettsäuren zu neutralisieren.

Zu dem Zweck werden die Fette in der Hitze mit alkoholischen KOH verseift, und der Überschuß mit HCl zurücktitriert. Je mehr neutrale Ester der höheren Fettsäuren die Fette enthalten, desto höher wird die Verseifungszahl. Sie beträgt z. B. für die gewöhnlichen tierischen Fette durchweg ca. 195 mg KOH pro Gramm Fett. Dagegen zeigen andere Fette, z. B. Butter und einige Pflanzenfette, niedere Zahlen, was vor allem davon herrührt, daß neben den Triglyceriden noch unverseifbare Stoffe, wie Cholesterin, und höhere Alkohole in den Fetten enthalten sind. Die Verseifungszahlen für die reinen Triglyceride betragen:

Palmitin	209
Stearin	189
Olein	190

so daß die durchschnittliche Zahl der tierischen Fette von etwa 195 in der Mitte dieser drei Normalzahlen liegt.

4. Die Jodzahl gibt an, wieviel Jod in Prozenten seines Gewichtes Fett zu addieren vermag, sie ist demnach ein Maß für den Gehalt an ungesättigten Säuren. Man fügt zu der alkoholischen Lösung der Fette eine Lösung von Jod und HgCl_2 in Alkohol und titriert den Überschuß an Jod mit Thio-sulfat zurück. Die Jodzahl des Oleins ist 86, d. h. 1 g Olein kann 0,86 g Jod binden. Die Jodzahlen der üblichen Tierfette schwanken natürlich mit dem Gehalt an Olein und betragen z. B. für Rind etwa 40, für Schwein 50—70, für Gans etwa 70, für Butter etwa 30 Prozent.

Die Jodzahlen der Pflanzenfette schwanken in sehr weiten Grenzen.

5. Die *Reichert-Meißlsche* Zahl gibt an, wieviel niedere, demnach mit Wasserdämpfen flüchtige Fettsäuren im Fett enthalten sind.

Sie wird ausgedrückt in Kubikzentimeter Zehntelnormal-KOH, die nötig sind, um die nach dem Verseifen und Wiederansäuern mit Wasserdämpfen übergehenden Fettsäuren aus 5 g Fett zu neutralisieren. Diese Zahl ist hauptsächlich bei der Untersuchung der Butter von Wichtigkeit, die viel mehr niedere Fettsäuren enthält als die anderen Fette. Ihre *Reichert-Meißlsche* Zahl ist 20—33, während für Talg und Schweinefett die Zahlen nur etwa 1 sind, und Kokosöl, ein häufig der Butter zugesetztes Fett, nur 5—7 hat.

6. Die *Hehnersche* Zahl gibt an, wieviel in Wasser unlösliche Fettsäuren nach der Verseifung im Fett enthalten sind. Sie ist eine Ergänzung zur *Reichert-Meißlschen* Zahl. Die Säuren werden nach der Verseifung der Fette durch Ansäuern ausgefällt und gewogen.

7. Die *Acetylzahl* dient zur Bestimmung von etwa vorhandenen Hydroxylgruppen, also entweder höherer Alkohole oder Oxysäuren, mit Essigsäureanhydrid. Auch diese Zahl ist, wie leicht ersichtlich, für die fast nur aus reinen Triglyceriden bestehenden üblichen Tierfette äußerst klein und unwichtig.

8. Die *Elaidinprobe* zum Nachweis der Ölsäure (§ 3) wird natürlich nur dann angestellt, wenn die Jodzahl erwiesen hat, daß überhaupt ungesättigte Säuren vorhanden sind.

Im Gegensatz zu anderen ungesättigten Fettsäuren des Pflanzenreiches wird Ölsäure bei 25° fest, wenn man sie mit etwas Kupfer + Salpetersäure 24 h. stehen läßt.

9. *Trennung der einzelnen Bestandteile.* Eine Trennung der Fette in die einzelnen Glycerinester gelingt nur mit den allergrößten Schwierigkeiten. Es sei hier darauf nicht eingegangen. Etwas leichter gelingt die Trennung der Fettsäuren nach der Verseifung. Nach der Verseifung entfernt man zunächst durch Ausschütteln mit Petroläther die unverseiften Bestand-

teile, höhere Alkohole usw.; dann durch Destillation mit Wasserdampf die niederen Fettsäuren. Der Rest, der nun aus den Seifen der höheren Fettsäuren besteht, wird dadurch weiter getrennt, daß die Bleisalze der Palmitinsäure und Stearinsäure in Äther unlöslich sind, die der Ölsäure dagegen löslich.

§ 18. Physiologie der Fette.

Die Fette spielen im Stoffwechsel eine sehr gewichtige Rolle. Sie werden in großem Maßstabe bei den Vorgängen in der lebenden Substanz abgebaut und verbrannt, und zwar in der Norm vollständig bis zu Kohlendioxyd und Wasser. Wegen ihres sehr hohen Gehaltes an verfügbarer chemischer Energie, nämlich über 9 Kalorien per Gramm, dienen sie als eine der Hauptquellen für die Energieleistungen des Körpers, mechanische Arbeit und Wärmeproduktion.

Die Frage, ob und inwieweit die Fette nur als Energieträger dienen, und demnach durch aequikalorische Mengen von Kohlehydraten (vgl. bei Stoffwechsel §§ 168, 182) ersetzbar sind, hat eine ebenso große wissenschaftliche wie praktische Bedeutung für die Ernährungsfrage. Daß in sehr weitem Umfange Fett durch Kohlehydrat ersetzt werden kann, praktisch sogar völlig, zeigen die unten angeführten Ergebnisse der Mast, sowie neuere Versuche von *Osborne* und *Drummond* mit praktisch völlig fettfreier Nahrung an Ratten. Aber damit ist nicht gesagt, daß die natürlichen Fette durch reine Kohlehydrate ersetzbar wären (Stärke, Zucker). Denn die ersteren enthalten außer „Fetten“ im chemischen Sinne meist noch unbekanntere accessorische Stoffe, das Vitamin A, (§ 134), die unentbehrlich sind. Diese finden sich hauptsächlich in Butter und einigen Pflanzenölen, nicht in durch Umschmelzen gereinigten Fetten (Talg usw.), ebenso aber auch in natürlichen kohlehydrathaltigen Pflanzenstoffen. Man darf also nur fragen, ob reine Fette durch reine Kohlehydrate ersetzbar sind, und das ist mindestens sehr weitgehend der Fall. Eine absolut fettfreie Nahrung ist wohl noch nicht erprobt worden.

Als Energieträger sind die Fette die Hauptreservestoffe des Organismus. Sie werden bei überschüssiger Nahrungszufuhr aller Art in den Geweben abgelagert, um in Zeiten ungenügender Zufuhr herangezogen und verbraucht zu werden.

Die Quellen dieser Fettdepots und natürlich ebenso des jeweilig verbrennenden Fettes sind verschiedener Art.

Die eine Quelle ist die Zufuhr von Fetten selbst, sei es tierischen oder pflanzlichen Ursprunges. In der Tat ist es mit völliger Sicherheit nachgewiesen, daß körperfremdes Fett vom Darne aufgenommen und als solches in den Geweben abgelagert wird, in denen es durch seine eben beschriebenen Konstanten aufgefunden werden kann. Die Hauptstellen dafür sind die Unterhautgewebe, das Muskelgewebe und das Knochenmark. Solche Versuche sind an Hunden mit Rüböl und Leinöl sowie mit Butter, an Kühen mit Kokosöl und Sesamöl usw. ausgeführt worden, wobei die fremden Fette sogar in die Milch und andere Sekrete übergehen. Natürlich findet diese Ablagerung fast reinen körperfremden Fettes offensichtlich nur dann statt, wenn man eben zu Versuchszwecken sehr große Mengen eines Fettes verfüttert. Es gilt auch nicht für alle Fette. So wird z. B. Walrat zwar resorbiert, aber nach der Spal-

tung verschwindet der Cetylalkohol, und die Palmitinsäure wird an Glycerin zu Tripalmitin gebunden. Genau dasselbe tritt ein, wenn man Palmitinsäureaethylester verfüttert, er wird ebenfalls als Tripalmitin abgelagert. Das dazu nötige Glycerin gibt also der Körper selbst her, wahrscheinlich aus Zucker gebildet (§ 30). In der Norm bildet bei gewöhnlicher Nahrung jedes Tier sein eigenes Fett aus, indem es von den zugeführten Fetten einen Teil stärker angreift als andere Teile. So schwanken die einzelnen Tierfette nur unbedeutend um eine Durchschnittszusammensetzung herum. Diese allerdings hängt sehr wesentlich von der täglichen Nahrung ab. Die spezifische Zusammensetzung der Körperfette drückt doch immer den Einfluß aus, der durch die Aufnahme ganz bestimmter Fette ausgeübt wird. Deshalb sind die einzelnen Tierfette eben je nach der üblichen Nahrung recht verschieden.

Nach *Abderhalden* muß man ferner unterscheiden zwischen dem von der Nahrung abhängigen Fett der Fettdepots und dem Fett der eigentlichen Körperzellen. Dies soll ebenso wie die Proteine einen absolut spezifischen, von der Nahrung unabhängigen Charakter tragen.

Diese Normalzusammensetzung eines Tierfettes wird aber auch dadurch erreicht, daß das in den Organen deponierte Reservefett durchaus nicht nur aus Fetten der Nahrung sich bildet. Es entsteht nämlich auch Fett im Stoffwechsel neu, und zwar aus anderen Nährstoffen, vor allem aus den Kohlehydraten. Diese werden zum Teil als Glykogen abgelagert; bei reicher Kohlehydratfütterung indessen geht ein beträchtlicher Teil davon in Fette über, wofür die Mästung von Schweinen mit Reis oder Gerste, die von Fettgänsen mit ausschließlicher Kohlehydratfütterung die bekanntesten Beispiele sind. Auch aus Eiweiß kann Fett entstehen. Ein experimenteller Beweis für diese wichtige Umwandlung hat sich allerdings nicht führen lassen. Zwar können die Bakterien sicher Eiweiß in Fett überführen, wie die Bildung von palmitinsaurem Calcium (Leichenwachs) in Kadavern zeigt, aber das beweist nichts für die tierische Zelle. Die früher als Beweis angesehene „fette Degeneration“ der Zellen beruht nicht auf einer Neubildung, sondern nur auf einer Einschwemmung von Fett in die betroffenen Gewebe von anderen Geweben her (*Rosenfeld*). Aber da zweifellos Zucker aus Eiweiß entsteht, so kann auf diesem Umwege auch Fett gebildet werden. Jedenfalls finden Reduktionsprozesse, bei denen die relativ sauerstoffarmen Fette aus Kohlehydraten und ähnlichen Substanzen entstehen, ständig im Körper dann statt, wenn eine reichliche Überernährung vorhanden ist. Dann bilden sich auch bei fast oder ganz fettfreier Kost große Fettdepots aus. Bei der Pflanze ist die Bildung von Fetten aus Kohlehydraten wohl der einzige Modus der Entstehung, so daß schließlich alle Fette einmal aus Kohlehydraten entstanden sind. Der Weg des Überganges ist noch dunkel. Doch darf man wohl annehmen, daß nicht die Zucker direkt, sondern ihre Abbauprodukte (§ 39) sich zu längeren Ketten kondensieren und dann reduziert werden.

Insbesondere bietet nach *Neuberg* der Weg von der Brenztraubensäure zur Buttersäure (§ 30) einen Anhaltspunkt, zumal er in den Gärungsgemischen auch bereits höhere Fettsäuren aufgefunden hat (Capryl- und Caprinsäure). *Neuberg* hat ferner kürzlich (mit *Hirsch*) ein Ferment Carboligase aufgefunden, das Abbaustoffe der Zucker (Aldehyde) mit anderen Aldehyden zu längeren Kohlenstoffketten vereinigt.

Die Zufuhr des Nahrungsfettes zu den Geweben geschieht in großen

Zügen in folgender Art: Ein kleiner Teil der Fette passiert wohl die Darmwand unverändert in emulgiertem Zustande, die Hauptmenge jedenfalls wird durch die fettspaltenden Fermente des Magens und Darmes, die Lipasen, in Fettsäuren und Glycerin gespalten, und beide Teile für sich, die Fettsäuren in Form von Seifen, resorbiert.

Bei beiden Prozessen spielt die Galle eine sehr lebhaft fördernde Rolle (§ 191).

Aber schon in der Darmwand tritt wiederum eine (wenigstens partielle) Vereinigung beider Komponenten ein, resp. die Vereinigung mit Glycerin, wenn andere Fettsäureester (Walrat, Aethylpalmitat s. o.) verfüttert werden; das so neu gebildete Fett wird nun als Neutralfett in den Lymphwegen¹⁾ weitergeführt, um schließlich ins Blut und mit ihm zu den Geweben zu gelangen, in denen es nun entweder unter Abbau direkt zu den Leistungen der Zelle herangezogen wird oder zunächst als Reserve abgelagert, thesauriert wird.

Dort bleibt es liegen, bis der Körper infolge ungenügender Ernährung dazu übergeht, sein Reservefett zu verwerten, abzubauen. Auf welche Weise dies geschieht, darüber sind wir noch sehr ungenügend unterrichtet, was die Zwischenstufen angeht. Sicher ist nur, daß es in Kohlensäure und Wasser übergeht und dabei seine Energie hergibt, aber auf welchen Wegen, ist noch nicht zu sagen. Zweifellos geht dem eigentlichen Abbau zunächst eine erneute Spaltung in Fettsäure und Glycerin voraus, die wiederum von Lipasen, wie sie in allen Organzellen vorhanden sind, bewirkt wird. Dann gehen Glycerin und Fettsäuren eigene Wege. Das erste wird wohl meist glatt verbrannt werden (wobei nach *Salkowski* Ameisensäure als Zwischenprodukt auftritt), es kann aber auch in Glykogen übergehen. Von den Fettsäuren können wir annehmen, daß oxydierende Kräfte an den dem Carboxyl nahestehenden Kohlenstoffatomen (meist am zweiten vom Carboxyl an gerechnet, dem β -Kohlenstoff, *Knoop*) angreifen, und so jedesmal zwei C abspalten, dadurch die Ketten verkürzen und so schließlich zu den Endprodukten führen. Man kann dies nur daraus indirekt mit einiger Wahrscheinlichkeit erschließen, daß einige körperfremde Fettsäuren bei künstlicher Einführung in den Kreislauf solche Wege gehen. Es bilden sich aus den Fettsäuren dabei zunächst Ketosäuren, und zwar in folgender Art:

Wenn man z. B. Buttersäure, Capronsäure und auch höhere Fettsäuren, mit grader Anzahl von C-Atomen, wie sie allein im Tierkörper vorkommen, in den Kreislauf der überlebenden Leber einschaltet, so entsteht schließlich immer, wenn auch in z. T. kleinen Mengen, Acetessigsäure,



Aus der Buttersäure entsteht Acetessigsäure durch direkte Oxydation am β -C-Atom



Man nimmt nun an, daß auch aus den höheren Fettsäuren immer erst die β -Ketosäure entsteht und diese dann weiter zerfällt, vielleicht indem Essigsäure und eine um 2 C-Atome ärmere Fettsäure sich bildet, die nun wieder durch β -Oxydation weiter abgebaut wird.

¹⁾ Wo vielleicht noch weitere Synthesen in den Leukocyten stattfinden.

Die Entstehung von Ketosäuren beim Abbau der Fette macht es un-
gemein wahrscheinlich, und Beobachtungen bei Stoffwechselstörungen bestätigen
diese chemische Vorstellung, daß ein Weg des Abbaues der Fette über die
sogenannten Acetonkörper, nämlich β -Oxybuttersäure und Acetessigsäure
und dann Essigsäure führt. (Näheres s. § 8).

Ein anderer Weg führt von den Fetten zu den Zuckern oder zucker-
ähnlichen Stoffen. Glycerin kann ohne Zweifel in Zucker übergehen, für die
Fettsäuren ist es fraglich.

Jedenfalls sind die Einzelheiten dieses Weges und seine quantitative Bedeutung noch
völlig unbekannt. Fest steht nur, daß aus Fett Kohlehydrat gebildet werden kann; es
ist jedoch nicht unmöglich, daß hierfür das Glycerin allein hinreicht. Ob auch Fett-
säuren Zucker bilden, wird bestritten, es ist jedoch wahrscheinlich, daß sich aus den
niederen Abbauprodukten der Fettsäuren zuckerähnliche Stoffe bilden können. Dagegen
ist für die früher vertretene Ansicht, daß alles Fett nur auf dem Wege über Zucker ver-
brannt wird, kein Beweis erbracht; im Gegenteil ist sie unwahrscheinlich; nur für
die spezielle Ernährung des arbeitenden Muskels scheint eine Umwandlung in Zucker
tatsächlich notwendig zu sein, da dieser als der alleinige Nährstoff anzusehen ist
(§ 255).

Neben diesem glatten Abbau zu energetischen Zwecken dienen die Fette
auch zu anderen chemischen Reaktionen. So sind sie sicherlich nötig zum
Aufbau der biologisch höchst wichtigen Phosphatide (Lecithin usw.); ferner
entstehen aus ihnen wahrscheinlich auch Cholesterin und die Gallen-
säuren, jedoch ist dieser Mechanismus bisher unaufgeklärt.

§ 19. Die Phosphatide.

Die Phosphatide sind komplizierte, phosphorsäurehaltige Derivate ver-
schiedener Fettsäuren, die den wichtigsten chemischen Inhalt des heute viel
benutzten Begriffes der „Lipoide“ ausmachen. Unter diesem Namen faßt
man am besten alle Stoffe zusammen, die sich aus Zellen durch Äther
ausziehen lassen. Man erhält dabei ein höchst kompliziertes, noch nicht
annähernd chemisch aufgeklärtes Gemisch von Substanzen, die aber wegen
ihrer sehr großen und auf die einzelnen Bestandteile nicht aufteilbaren bio-
logischen Bedeutung mit dem gemeinsamen Namen bezeichnet worden sind.
Man tut aus diesem Grunde am besten, den Begriff „Lipoid“ rein physio-
logisch zu fassen, als einen Sammelbegriff für eine Reihe von Substanzen,
die gerade durch ihre Löslichkeit in Äther, Chloroform usw. eine lebenswichtige,
aber im einzelnen noch wenig geklärte Rolle spielen. Chemisch ist mit dem
Begriff nicht viel anzufangen, da die Lipoide Körper ganz differenter Natur
enthalten. So würde z. B. die gegebene Definition dahin führen, daß auch
echte Fette, wie auch Fettsäuren, da auch sie durch Äther extrahierbar sind,
zu den Lipoiden zu rechnen wären; jedoch muß man dies in Kauf nehmen,
da eine bessere Definition des Lipoidbegriffes eben zurzeit nicht zu geben
ist. Sehen wir also davon ab, daß auch Neutralfette sich im Ätherextrakt
der Zellen finden können, so haben wir vor allem zwei Gruppen von Substanzen
in den Lipoiden zu unterscheiden, die freilich chemisch gar nichts miteinander
zu tun haben, nämlich die Sterine einerseits und die Phosphatide anderer-
seits. Dazu kommen noch die P-freien Cerebroside und sicherlich noch weitere,
ganz ungenügend bekannte Gruppen, auf die wir noch hinweisen werden.
Namentlich in der Hirnsubstanz finden sich eine ganze Reihe von Lipoiden,

die noch nicht definitiv getrennt und erkannt sind. Ferner finden sich vielfach Farbstoffe lipidähnlicher Natur, die Lipochrome.

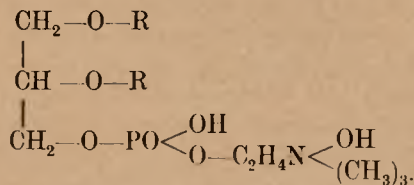
Die Sterine werden wir dort besprechen, wo sie chemisch hingehören, nämlich bei den cyclischen Verbindungen (§ 44). Hier sei vor allem die wichtige Gruppe der Phosphatide besprochen.

Die Phosphatide kann man allgemein so definieren, daß es sich um hochmolekulare Körper handelt, die insofern einen gemeinsamen Aufbau zeigen, als sie bestehen aus einer Verbindung von Glycerin mit Phosphorsäure, an die sich weiterhin ein basischer Stoff bindet, während an dem Glycerin sich Fettsäurereste anlagern. Man unterscheidet sie näher nach der Anzahl von P- und N-Atomen, die sie enthalten, und spricht demnach von Monoamino-phosphatiden usw.

Lecithin, Kephalin.¹⁾

Das wichtigste und am besten studierte aller Phosphatide, ist das Lecithin oder besser die Gruppe der Lecithine, denn es ist zweifellos, daß das Lecithin, wie man es gewöhnlich bekommt, immer noch ein Gemisch mehrerer Monoaminophosphatide ist, z. B. mit Kephalin. Aber auch die eigentlichen (Cholin-)Lecithine sind nicht einheitlich, da bei ihnen noch verschiedene Fettsäuren eine Rolle spielen. Jedenfalls aber sind diese verschiedenen Lecithine nahe verwandt, so daß wir hier der Einfachheit halber vom Lecithin als einer einheitlichen Substanz sprechen wollen.

Im Lecithin finden wir als Kern eine Glycerinphosphorsäure, die mit Cholin (§ 11) verbunden ist, während sich an die beiden noch freien Alkoholgruppen des Glycerins Fettsäuren binden. Diese können verschiedener Natur sein, und zwar kommen neben Stearinsäure, Palmitinsäure und Ölsäure sicherlich noch stärker ungesättigte Säuren vor, vielleicht Linolensäure. Wenn wir also die Fettsäurereste als unbestimmt einfach mit R bezeichnen, gewinnen wir folgende allgemeine Formel des Lecithins.



Eine absolute Trennung der verschiedenen Lecithine ist bisher nicht gelungen; bisher waren außerdem alle Präparate noch mit Kephalin usw. verunreinigt. Erst kürzlich hat *Levene* ein wirklich reines Lecithin (d. h. ein Gemisch reiner Lecithine) erhalten, und ein reines Distearyllecithin, das also nur Stearinsäure enthalten soll, ist industriell dargestellt worden. Leberlecithin enthält neben Stearin- und Palmitinsäure noch zwei ungesättigte Säuren, Eilecithin und Leberlecithin nur Palmitin-, Stearin- und Ölsäure (*Levene*). Auch *Fränkel* stellte aus Gehirn ein Stearyl-Oleyl-Lecithin dar.

Das Lecithin ist in fast allen Zellen enthalten, besonders reichlich z. B. im Eidotter (fast 10% der feuchten Substanz). Auch die Milch enthält mehrere Ph.

¹⁾ Die Nomenclatur ist noch nicht ganz einheitlich, weil die Natur der Stoffe selbst noch unsicher ist. Am einfachsten ist es, wenn man die Cholin enthaltenden Ph. als Lecithine, die Colamin enthaltenden als Kephaline bezeichnet. Es ist aber nicht ausgeschlossen, daß es auch „Lecithine“ mit Colamin und „Kephaline“ mit Cholin gibt.

Eigenschaften: Weiche amorphe Masse, löslich in Äther, Alkohol, Benzol, CHCl_3 , unlöslich in kaltem Aceton. Optisch aktiv. An der Luft oxydiert es sich und zieht gleichzeitig Wasser an.

Lecithin ist ein Kolloid, und bildet wie die Proteine (§ 70) als amphoterer Elektrolyt kolloide, stark hydratisierte Ionen. Es neigt infolgedessen zu Adsorptionsbindungen mit Proteinen, den sog. Lecithalbuminen (s. unten), die in den Zellen vorhanden sind. Aus diesem Grunde ist nicht alles Lecithin durch einfache Ätherextraktion den Zellen zu entziehen, weil diese lockeren Verbindungen in Äther nicht löslich sind. Wenn man aber das Eiweiß erst mit Alkohol koaguliert, kann man diese Verbindung zerlegen und auch das gebundene Lecithin gewinnen. Ähnliche lockere Verbindungen geht Lecithin auch mit Fermenten usw. ein, sowie auch mit Kohlehydraten (s. unten).

Seine kolloide Natur zeigt es auch darin, daß es mit Wasser quillt und dabei ölige Fäden usw. bildet, die sog. Myelinreaktion.

Bei der Spaltung durch Basen oder spezifische noch sehr wenig bekannte Fermente, die Lecithasen, zerfällt es in seine Komponenten, Fettsäuren, Glycerinphosphorsäure und Cholin.

Dies geschieht auch sicherlich im Zellstoffwechsel, so daß Cholin häufig im Organismus nachgewiesen werden kann, in dem es eine wichtige Rolle spielt.

Die Verbindungen des Lecithins mit anderen im Körper vorkommenden Substanzen haben in der physiologischen Chemie eine Rolle gespielt, weil man ihnen einen großen Anteil an der zweifellosen Bedeutung des Lecithins im Stoffwechsel zuschreiben wollte. Chemisch ist indessen trotz lebhafter Bemühungen dabei wenig Sicheres herausgekommen. Es ist keine einzige Verbindung als solche charakterisiert, auch das „Jecorin“ nicht, das aus Leber, Blut usw. gewonnen wurde. Es handelt sich wohl durchweg um Adsorptionsgleichgewichte von Lecithin, resp. anderen Phosphatiden mit Zuckern und Proteinen, resp. deren Abbauprodukten. Dahin gehören auch die „Lecithalbumine“ tierischer Gewebe. Die Vitelline des Eidotters gehören überhaupt nicht dazu, wie man früher annahm, sondern zu den Phosphorproteiden (§ 93).

Andere Phosphatide. Da man bis vor ziemlich kurzer Zeit alles Lecithinähnliche meist schlankweg als Lecithin bezeichnete, so sind wir über die anderen in den Zellen vorkommenden Phosphatide noch recht ungenügend orientiert, mit Ausnahme der des Gehirns, dessen wichtigstes Phosphatid das **Kephalin** ist. Es kommt aber auch in fast allen anderen Geweben vor. Es wird durch seine Unlöslichkeit in Alkohol vom Lecithin getrennt.

Über seine Konstitution weiß man etwas mehr als von den meisten anderen Phosphatiden. Sie entspricht völlig dem Lecithin, nur steht an Stelle des Cholins Colamin oder Aminoäthylalkohol (§ 11).

Die Säuren des Kephalins gehören der Reihe C_{17} an. Rein dargestellt wurde bisher nur das (künstlich hydrierte) Hydrokephalin, in dem diese z. T. ungesättigten Säuren zu Stearinsäure reduziert sind.

Ein weiteres Phosphatid dieser Gruppe wurde im Rinderpankreas gefunden, das **Vesaltin**.

Ferner gehören dazu die **Myeline**, die in Äther schwer löslich sind und saure Eigenschaften besitzen. Näheres nicht bekannt.

§ 20. Kompliziertere Phosphatide.

Man unterscheidet hier verschiedene Gruppen nach dem Verhältnis P : N.

Ein angebliches Monoaminodiphosphatid ist das **Cuorin** aus dem Herzmuskel. Vom Lecithin läßt es sich durch seine Unlöslichkeit in kaltem Alkohol

trennen. Es enthält ebenfalls Glycerinphosphorsäure, ungesättigte Fettsäuren und einen basischen Rest, der aber nicht Cholin sein soll.

Es ist ebenfalls an der Luft oxydabel, sonst dem Lecithin äußerlich sehr ähnlich. Ähnliche Stoffe sind aus Leber, Niere und Eigelb hergestellt worden. Nach *Maclean* ist das Cuorin (als Kunstprodukt bei der Herstellung) zu streichen. Es ist aus schnell getrocknetem Herzmuskel nicht zu erhalten, wahrscheinlich also ein Gemisch von Lecithin mit Kephalin usw.

Ein Diaminophosphatid (P : 2 N) ist das **Sphingomyelin**. Es kommt im Gehirn, Blutkörpern usw. in reichlicher Menge vor. Es kristallisiert; enthält Cholin, aber keine Glycerinphosphorsäure, sowie eine weitere Base, das Sphingosin (§ 11), das auch in anderen, aber P-freien Hirnsubstanzen, den Cerebrosiden (§ 21) vorkommt. Die Fettsäure ist Lignocerinsäure $C_{23}H_{47}COOH$.

Ein interessantes Gehirnphosphatid hat kürzlich *S. Fränkel* beschrieben. Es besteht aus einer Di-Glucosaminphosphorsäure (§ 38), die mit zwei Lignocerinsäureresten verestert ist.

Ein als Carnaubon benanntes Phosphatid ist zu streichen, es hat sich als unreines Sphingomyelin erweisen, ebenso ist das sog. Sahidin zu streichen, es ist mit Kephalin verunreinigtes Lecithin, wie andere in der Literatur erwähnte besondere Phosphatide wahrscheinlich auch.

Endlich muß noch dem **Protagon** ein Wort gewidmet werden. Früher hielt man diese Substanz für das einzige in Betracht kommende Phosphatid des Gehirnes. Es läßt sich in der Tat eine Substanz mit bestimmten Eigenschaften kristallisiert in großen Mengen aus der weißen Hirnsubstanz darstellen, und zwar durch Extraktion mit warmem Alkohol. Trotzdem stehen heute die meisten Untersucher auf dem Standpunkte, daß es nur ein Gemenge ist, und zwar von Phosphatiden, speziell Sphingomyelin, und Cerebrosiden. Nach anderer Meinung soll es sich um molekulare Verbindung zweier solcher Stoffe handeln.

Diese Lipoidforschungen, die ja noch, abgesehen vom Gehirn, in den ersten Anfängen stehen, haben doch schon ergeben, daß in den einzelnen Organen eine überraschende Mannigfaltigkeit von Phosphatiden vorkommt. Diese Tatsache unterstützt natürlich die moderne Ansicht von der großen Bedeutung dieser labilen Substanzen im Zelleben, und die Spezifität, welche die einzelnen Organe in dieser Hinsicht auszeichnet, kann wohl dahin gedeutet werden, daß die spezifischen Lipoide mit der Spezifität der Organtätigkeit in irgendwelchen bisher unerforschten Zusammenhängen stehen.

§ 21. Cerebroside usw.

An dieser Stelle sei eine kleine Gruppe von Lipoiden kurz erwähnt, die vorwiegend im Gehirn, aber auch in anderen Zellen vorkommen.

Es sind dies die **Cerebroside** oder Sphingogalaktoside. Es sind stickstoffhaltige, aber phosphorfremde Substanzen. Sie sind charakterisiert dadurch, daß sie aus drei Spaltstücken bestehen, nämlich Fettsäuren verschiedener Natur, unter ihnen Phrenosinsäure oder Cerebronsäure, eine verzweigte α -Oxysäure mit 25 C-Atomen, die bei der Oxydation in Lignocerinsäure übergeht (*Levene*), ferner Basen, wie z. B. dem Sphingosin und endlich Galaktose. Es sind also Glykoside eigenartiger Natur. Wegen des Gehaltes an

Sphingosin und Lignocerinsäure stehen sie dem Sphingomyelin nahe (s. o.).

Sie entstehen bei der Hydrolyse jener zweifelhaften Substanz, die man als Protagon bezeichnet, und der sie entweder nur beigemischt sind, oder in der sie als Adsorptionsverbindungen mit Phosphatiden vorhanden sind.

In dieser Gruppe finden wir nun eine ganze Reihe von Substanzen, über deren chemische Individualität immer wieder Zweifel auftauchen. Die Gemische sind eben kaum zu entwirren.

Nach den neueren Forschungen von *Levene* u. A. sind die früher unterschiedenen Stoffe Cerebrin, Cerebron, Phrenosin, Pseudocerebrin und Homocerebrin chemisch identisch und nur verschiedene Gemische der beiden optischen Antipoden d-Cerebrin und l-Cerebrin. *Kerasin* soll anstatt Cerebronsäure Lignocerinsäure enthalten.

Außerdem gibt es aber noch andere, wie Enkephalin, sowie das Pyosin und Pyogenin aus Eiter. Über alle diese ist wenig Positives bekannt. Endlich gibt es noch den Phosphatiden ähnliche, aber an Stelle des P Schwefel enthaltende Stoffe im Gehirn, die Sulfatide.

§ 22. Physiologie der Lipolde.

Über ihre Entstehung im Tierkörper sind wir bisher sehr mangelhaft unterrichtet. Sowohl von den Phosphatiden als auch dem Cholesterin, dem einzigen Sterin tierischer Zellen, können wir mit Sicherheit annehmen, daß jedenfalls eine Quelle die entsprechenden ähnlichen Substanzen der Pflanzennahrung sind, die nur unwesentlich verändert werden. Ob sich im Tierkörper Cholesterin aus Kohlehydraten oder aus Ölsäure durch Ringschließung bilden kann, wissen wir nicht sicher, wenn auch neue Versuche von *Gamble* an Säuglingen eine Synthese von Cholesterin als erwiesen annehmen. Die Bildung soll in der Leber und der Nebennierenrinde erfolgen (*Chauffard*). Eine Synthese andererseits der Phosphatide aus ihrem Komponenten ist wahrscheinlich. Wenigstens wissen wir, daß anorganische Phosphorverbindungen zum Aufbau organischer Substanzen dienen können, doch ist die Synthese von Phosphatiden nur für die Vögel sichergestellt. Sie bilden reichlich Phosphatide aus einer Nahrung, die fast nur anorganischen Phosphor enthält, und legen lecithinreiche Eier (*Stepp, Fingerling*). Dagegen scheinen die Säugetiere diese Fähigkeit nicht zu besitzen.

Daß auch die Vögel zugrundegehen, wenn man sie mit einer Nahrung füttert, die mit Äther extrahiert ist, hat mit größter Wahrscheinlichkeit mit der dadurch bedingten Entfernung der Phosphatide nichts zu tun. Hier handelt es sich vielmehr um die Entfernung der in Äther löslichen Vitamine, jener seltsamen „Ergänzungstoffe“ der natürlichen Nahrung, die für das Gedeihen des Körpers, für Wachstum und Nervenfunktion unentbehrlich sind. Die meisten natürlichen Nahrungsmittel enthalten einen an die Fette gebundenen Stoff, das „fettlösliche Vitamin A“, dessen Natur unbekannt ist, das aber jedenfalls kein Phosphatid ist. Auf diese Angelegenheit können wir erst § 134 genauer eingehen.

Über den physiologischen Abbau der Lipoide können wir nur wenig sagen. Das Cholesterin der Nahrung scheint vom Darm aufgenommen zu werden; dann findet es sich z. T. frei, z. T. in Estern im Blut und allen Zellen. Bei der Speicherung und Verteilung spielt die Rinde der Nebenniere eine noch nicht aufgeklärte Rolle. Als Hauptausscheidungsorgan ist die Leber anzusehen, so daß es mit der Galle wieder in den Darm zurückgelangt und dann zum

Teil reduziert als Koprosterin (§ 44) oder umgewandelt in Gallensäuren mit dem Kote entfernt wird. Das Lecithin wird sicher zum Teil schon durch die Darmsäfte gespalten; die Spaltprodukte werden dann nach der Resorption in den Zellen selbst zu spezifischen Zellphosphatiden wieder synthetisiert. Auch das Zellecithin kann durch Fermente der Zellen, Lecithasen, gespalten werden, so daß Cholin in die Gewebe und Sekrete gelangt. Wahrscheinlich ist auch hier wieder eine Synthese zu verschiedenen Phosphatiden möglich. Das Cholin wird vermutlich zu Aminin usw. abgebaut.

Die Bedeutung der Zellipoide, dieser Begriff freilich chemisch im weitesten Sinne gefaßt, im Haushalt des Lebens scheint eine äußerst wichtige und mannigfaltige zu sein, wenn auch ihre Erkenntnis erst im allerersten Anfange steht. Einerseits spielen diese kolloiden Stoffe eine sehr wichtige Rolle in der physikalischen Chemie der Zellen, nämlich in der Zusammensetzung der Zellgrenzschicht. Diese ist in der Hauptsache aus Eiweißkörpern und Lipoiden in kolloider Emulsion gebildet. Die Zellgrenzschicht, die Plasmahaut ist nun aber der Sitz jener Kräfte, welche das Eindringen und Ausscheiden von Stoffen in die Zelle und aus der Zelle bewirken, bedingt also die Permeabilität der Zelle. Auf der Möglichkeit des Eindringens von Nährstoffen und der Abgabe von Abfallstoffen beruht aber der Austausch zwischen Blut und Geweben, also der gesamte Zellstoffwechsel. Stoffe also, die in den Lipoiden löslich sind, werden von diesem Anteil der Plasmahaut aufgenommen und dringen durch sie hindurch, wie z. B. einige Gifte (Alkohole, Urethane usw.). So sind denn also die Lipoide der Zellmembran sehr wesentliche Vermittler bei diesen grundlegend wichtigen Beziehungen, wenn auch sicherlich nicht die einzig ausschlaggebenden. Denn gerade für die wichtigsten Nährstoffe, Zucker, Aminosäuren, wäre eine reine Lipoidschicht nicht permeabel. Auf diese wichtigen Fragen werden wir erst § 219 zurückkommen. Mit der Permeabilität hängt aber nicht nur die Wirkung der erwähnten narkotischen Gifte, sondern auch die der spezifisch auf die Zellen wirkenden Gifte, der Toxine, Hämolyse usw. zusammen, und auch dabei spielen Lipoide eine Rolle. Vor allem scheint es das Lecithin resp. andere Phosphatide zu sein, die in der Wirkung dieser Stoffe unentbehrlich sind. Bisweilen handelt es sich anscheinend um Spaltungen dieser Phosphatide unter dem Einfluß von in den spezifischen Substanzen enthaltenen Fermenten, und die entstehende Ölsäure ist das eigentlich hämolytische Agens. Manche Serumreaktionen, wie z. B. die bekannte Komplementbindungsreaktion, *Wassermannsche* Reaktion, stehen in engem Zusammenhang mit Phosphatiden. Auch bei der Wirkung anderer aktiver Stoffe, insbesondere der Fermente, spielt das Lecithin eine wichtige, aber noch nicht genügend geklärte Rolle.

Auch bei dem Phänomen der Blutgerinnung (§ 89) scheinen Phosphatide mitzuwirken.

Andererseits zeigt sich häufig ein gewisser Antagonismus zwischen dem Lecithin und dem Cholesterin, das geradezu als ein Antikörper gegen die mit dem Lecithin reagierenden Stoffe auftritt. So gibt Cholesterin mit Fermenten Niederschläge, wirkt als Antikörper gegen Blutgifte, wie Saponine und Schlangentoxine usw. Auf alle diese Dinge kann hier nur ganz aphoristisch hingewiesen werden, weil sie zum Teil noch nicht genügend geklärt sind, zum Teil ihre nähere Erörterung nicht in den Plan dieses Buches gehört.

Es ist aber wahrscheinlich den Lipoidkörpern eine ganz generelle Wichtigkeit im Ablauf der Lebensvorgänge in den Zellen zuzuschreiben. Diese leicht zersetzlichen, chemisch aktiven Kolloidsubstanzen können durch ihre Fähigkeit, lockere Verbindungen mit den wichtigsten Nährstoffen, den Zuckern und den Proteinen zu geben, unentbehrlich beim Umsatz dieser Substanzen sein, indem sie mit großer Oberfläche adsorbieren und dadurch geradezu als Katalysatoren wirken. Die Tatsache, daß anscheinend jedes Gewebe seine spezifischen Lipoide enthält, wird mit der Spezifität der Gewebefunktionen in Zusammenhang gebracht. Speziell für die Nervenfunktion wird ihnen besondere Wichtigkeit zugeschrieben, wie denn in der Tat z. B. *Peritz* bei schweren Degenerationen der nervösen Substanz eine Lecithinverarmung des Körpers konstatieren konnte. Andererseits enthalten die endokrinen Drüsen relativ sehr erhebliche Mengen an Phosphatiden. Wie sich diese höchst interessanten Dinge weiter entwickeln werden, steht dahin. Durch diese wenigen Hinweise soll nur das Ziel gewiesen werden, dem diese im einzelnen noch unreifen Ideen zustreben.

C. Die Kohlehydrate.

Unter dem alten Name Kohlehydrate versteht man eine große Gruppe von Substanzen, deren äußerliches Merkmal darin besteht, daß sie auf ein C-Atom immer ein Molekül Wasser enthalten. Dies träfe natürlich auf eine ganze Menge sonst völlig zusammenhangloser Stoffe zu; und in der Tat beschränkt sich diese Bezeichnung auf ein viel engeres Gebiet, nämlich die Zucker und ihre komplexen Derivate. Chemisch ist aber auch mit dieser alten Bezeichnung nicht viel anzufangen, weil logischerweise wieder Derivate der Zucker eingerechnet werden, die nicht gerade diese „Kohlehydrat“-zusammensetzung haben. Eigentlich ist also der Begriff Kohlehydrat nur noch ein physiologischer, umschließend eine Gruppe chemischer Stoffe von größter Bedeutung, deren wichtigste Glieder eben die Zucker sind. Immerhin ist die traditionelle Bezeichnung so eingebürgert, daß sie nicht ohne weiteres aus der Welt zu schaffen ist, und auch in der rein chemischen Beschreibung weiter an der Spitze stehen soll.

Allgemeine Chemie der Zucker.

§ 23. Die Grundlage der Chemie der Kohlehydrate ist die Chemie der einfachen Zucker, der Monosaccharide oder Monosen.

Die einfachen Zucker sind entweder Oxyaldehyde oder Oxyketone, so daß man sie als **Aldosen** und **Ketosen** trennt. Bei den allermeisten trägt jedes Kohlenstoffatom auch eine Oxygruppe, bei einigen wenigen pflanzlichen Zuckern finden wir endständige unoxydierte Methylgruppen.

Die bekannten Zucker bestehen aus Ketten von 3 bis 10 Kohlenstoffatomen, jedoch kommen in der Natur nur solche mit 5 bis 7 vor.

Nach der Zahl der oxydierten C-Atome unterscheidet man Triosen, Tetrosen, Pentosen usw. bis Decosen, und benennt also, wenn man genau sein will, die einzelnen Gruppen mit dem Namen Aldopentosen, Kethexosen usw.

Der einfachste Oxyaldehyd ist der Glykolaldehyd, $\text{CH}_2\text{OH} \cdot \text{CHO}$, den man also allenfalls auch zu den Zuckern rechnen könnte, jedoch hat er für diese Darstellung kein weiteres Interesse. Triosen sind Glycerinaldehyd, $\text{CH}_2\text{OH} \cdot \text{CHOH} \cdot \text{CHO}$, und sein Isomeres, die Ketose Dioxyaceton, $\text{CH}_2\text{OH} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2\text{OH}$. Diesen hat man eine wichtige Rolle bei der Gärung (§ 30) und dem ähnlich verlaufenden Abbau der Zucker im Tierkörper zugeschrieben, wahrscheinlich spielen sie indessen nicht selbst dabei mit, sondern das ähnliche Methylglyoxal $\text{CH}_2 : \text{C}(\text{OH}) \cdot \text{CHO}$.

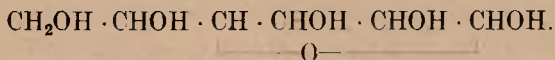
Tetrosen sind bisher in der Natur nicht gefunden, nur synthetisch erhalten worden.

Dagegen sind die Pentosen im Tier- und Pflanzenreich wichtig. Von ihnen kommen Arabinose, Xylose und Ribose in tierischen und pflanzlichen Organismen vor, während die Lyxose künstlich erhalten ist.

Heptosen sowie ihnen zugehörige Alkohole sind selten in Pflanzen gefunden worden. Vorkommen im Tierkörper zweifelhaft (§ 34).

Alle diese Gruppen treten an Bedeutung weit in den Hintergrund gegenüber der Gruppe der **Hexosen**. Ihre Glieder sind im tierischen und pflanzlichen Organismus weit verbreitet und spielen im Stoffwechsel aller Lebewesen eine dominierende Rolle, sei es in Form der einfachen Zucker, sei es in Form komplizierter Derivate, der Disaccharide usw. und der hochkomplexen Substanzen, wie Stärke und Zellulose. Unter ihnen stehen wieder zwei Zucker im Vordergrund, nämlich von den Aldosen die d-Glukose oder der Traubenzucker, und von den Ketosen die d-Fructose oder Fruchtzucker¹⁾. Sehr viel weniger wichtig sind die ebenfalls natürlich vorkommenden Zucker d-Mannose und d-Galaktose, die relativ spärlich verbreitete Aldosen sind, und die Sorbose, eine ebenfalls wenig wichtige Ketose. Andere Sechszucker kommen in der Natur nicht vor, sind aber synthetisch erhalten worden.

Gewöhnlich schreibt man die Zucker als normale Oxyaldehyde: $\text{CH}_2\text{OH} \cdot \text{CHOH} \cdot \text{CHOH} \cdot \text{CHOH} \cdot \text{CHOH} \cdot \text{CHO}$. In Wirklichkeit haben sie keine freie Aldehydgruppe, sondern sind nach *Tollens* sekundäre Alkohole mit einem in Ringbindung stehendem Sauerstoffatom und zwar unter Bildung eines 5-Ringes:



Diese Formel erklärt vor allem die Stereoмерie auch der einzelnen Monosen, z. B. der α - und β -d-Glucose (§ 26). Danach sind die Zucker eigentlich Hydro-

furanderivate vom Fünfring Furan: $\begin{array}{l} \text{CH} = \text{CH} \\ \text{CH} = \text{CH} \end{array} \text{O}$, wie sie denn auch

leicht in Furfurol und andere Furanderivate übergehen (§§ 33, 34).

Die einfachen Zucker, sowohl die Aldosen wie die Ketosen, zeigen wegen der vielen reaktionsfähigen Gruppen ihres Moleküls eine reiche chemische Wandlungsfähigkeit, die sich bei allen mit geringfügigen Unterschieden in der gleichen Weise äußert, so daß man die gemeinsamen Reaktionen der Beschreibung der einzelnen Stoffe voranstellen kann. Dazu kommt dann noch

¹⁾ Die Bezeichnungen „Dextrose“ für d-Glucose und „Laevulose“ für d-Fructose läßt man am besten ganz fallen.

das Vorhandensein einer Reihe von asymmetrischen C-Atomen, die es bedingen, daß von allen Zuckern gleicher Konstitution stets mehrere Stereomere existieren, wodurch das Bild der Chemie der Zucker ein sehr buntes wird.

§ 24. Reduktion, optische Aktivität.

Alle Monosacharide, sowohl Aldosen wie Ketosen, wirken auf leicht Sauerstoff abgebende Substanzen reduzierend. Diese Eigenschaft wird in der Praxis der Zuckerbestimmung sowohl zum Nachweis als zur quantitativen Analyse sehr viel angewendet, und zwar benutzt man meist Metallsalze in alkalischer Lösung.

Die wichtigsten Proben siehe unten bei Nachweis und Bestimmung.

Wegen des Vorhandenseins asymmetrischer C-Atome zeigen die Zucker eine optische Aktivität. Diese ist für die verschiedenen Zucker verschieden groß, für je ein Paar aber gleich groß, und nur in der Richtung verschieden, so daß man von optischen Antipoden spricht. Die optische Aktivität ist also — mit gewissen Einschränkungen s. u. — eine Konstante. Die „spezifische Drehung“ $[\alpha]$ ist definiert durch die wirkliche Drehung, reduziert auf 100%ige Lösung der aktiven Substanz. Meist benutzt man die Rohrlänge 10 cm und das Licht der Natriumlampe mit der Spektrallinie D. Dann schreibt man also die spezifische Drehung

$$[\alpha]_D = \frac{100 \cdot \alpha}{l \cdot c} \quad (+ = \text{rechts-, } - = \text{linksdrehend})$$

wobei die einzelnen Buchstaben bedeuten: α den beobachteten Drehungswinkel, l die Länge des Polarisationsrohres (in dm), c die Konzentration des Stoffes in 100 ccm Lösungsmittel. Meist gibt man noch die Temperatur an. Ist also $[\alpha]_D$ bekannt, so kann man bei reinen Lösungen aus der abgelesenen

Drehung α umgekehrt die Konzentration c finden; denn $c = \frac{100 \alpha}{l [\alpha]_D}$. Man kann dann also das Polarimeter zur quantitativen Bestimmung benutzen.

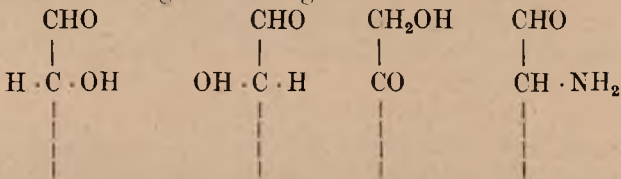
Die Drehung ist sehr abhängig von allerlei Verunreinigungen, auch von solchen, die bisweilen absichtlich zum Zwecke der Klärung bei Harn usw. zugesetzt werden, wie z. B. Bleisalze usw. Auf diese Seite der Frage ist bei quantitativer Bestimmung sehr zu achten.

Es sei schon hier vorweggenommen, daß die Bezeichnung d resp. l durchaus nicht etwa die wirkliche Drehung angeben soll. Sie ist vielmehr ausschließlich eine Bezeichnung des genetischen Zusammenhanges der einzelnen Zuckerarten, auf den wir (§ 28) zurückkommen. So dreht z. B. d -Fructose links, l -Arabinose rechts.

§ 25. Hydrazone und Osazone.

Eine sehr große Bedeutung für die Untersuchung und Erforschung der Zucker haben die von *Emil Fischer* entdeckten Verbindungen mit Phenylhydrazin und ähnlichen aromatischen Substitutionsprodukten des Hydrazins. Da sie zum großen Teile schwerlösliche und wohlcharakterisierte Stoffe darstellen, sind sie für die Trennung und Unterscheidung der Zucker, die sonst sehr schwierig ist; oft das einzig sichere Mittel.

So geben z. B. folgende Konfigurationen dasselbe Osazon:

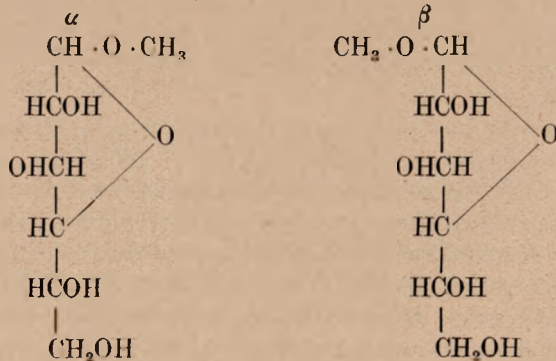


Daraus folgt, daß Glukose, Fruktose, Mannose und Glukosamin dasselbe Osazon ergeben (§ 29). Dadurch wird natürlich der Wert der Osazonreaktion zur Erkennung der einzelnen Zucker stark eingeschränkt. Wo aber solche Bedenken nicht obwalten, sind die Osazone wegen ihrer geringen Löslichkeit, ihres charakteristischen F., sowie ihrer konstanten Drehung sehr wertvolle Mittel zur Bestimmung der Zucker.

§ 26. Ester und Äther.

Da die Zucker Alkoholgruppen enthalten, so geben sie auch die gewöhnlichen Reaktionen der Alkohole. So benutzt man zu analytischen Zwecken die Benzoyl ester. Ester der Zucker mit Schwefelsäure und Phosphorsäure kommen in der Natur vor, so in den Nukleinsäuren. Eine Fructosediphosphorsäure (Zymophosphat) ist die Vorstufe der Milchsäure im Muskel (Lactacidogen) (§ 255) und spielt bei der alkoholischen Gärung der Zucker eine bisher allerdings noch unklare Rolle (§ 30). Auch eine Fructosemonophosphorsäure hat *Neuberg* dargestellt. Endlich kommt nach *S. Fränkel* ein Phosphorsäureester eines Diglucosamins in einem Gehirnphosphatid (§ 20) vor. Sehr interessant sind die von *Zemplén* und *Hess* dargestellten Fettsäure ester der Zucker, bei denen sämtliche freien Alkoholgruppen der Zucker durch Stearyl usw. besetzt werden. Es sind fettähnliche, niedrig schmelzende Substanzen.

Viel wichtiger sind die Äther der Zucker, die man ganz allgemein als **Glykoside** bezeichnen kann. Die Existenz von Äthern beruht darauf, daß nach der *Tollensschen* Formel (§ 23) die Zucker in Wirklichkeit keine freie Aldehydgruppe, sondern an ihrer Stelle eine Alkoholgruppe enthalten. Auf Grund der Konfiguration (§ 29) sind auch schon für die einzelnen Hexosen zwei Stereomere möglich, die bei den freien Zuckern sehr leicht ineinander übergehen, bei den Glykosiden aber beständig sind, so daß wir hier zwei Reihen kennen, von denen die α -Glukoside von der α -Glukose, die β -Glukoside von der β -Glukose abzuleiten sind. So haben die Äther des Methylalkohols mit Glucose, die Methylglucoside, folgende Formel:



Zu diesen Glykosiden gehören eine ganze Reihe von Pflanzenstoffen, bei denen sich Zucker, fast stets β -d-Glucose, mit den verschiedensten Alkoholen resp. Hydroxylverbindungen paaren, wie z. B. Salicin, Amygdalin, Populin und viele andere. Zu diesen glykosidähnlichen Verbindungen gehören aber auch die im Tierkörper eine Rolle spielenden gepaarten Glukuronsäuren (§ 37).

Glykoside sind ferner auch in den Nucleinsäuren enthalten, in denen sich Purine und Pyrimidine mit Zuckern, hauptsächlich d-Ribose, gepaart haben.

Glykosidähnlicher Natur sind auch die natürlichen Gerbstoffe. Bei ihnen sind aber häufig alle Hydroxylgruppen in Ätherbindung an aromatische Reste gebunden, so z. B. bei der Penta-galloyl-glucose und dem ähnlich gebauten Tannin.

Eine analoge Struktur schreibt *Hess* der Cellulose zu. Er nimmt an, daß alle Hydroxyle der Glucose wieder an je ein Glukosemolekül gekoppelt sind, so daß ähnliche Gebilde entstehen, wie die Fette in ihrer Bindung an Glycerin. Doch wird seine Auffassung bestritten (s. a. § 36).

Noch wichtiger aber sind die Äther der Zucker untereinander. Wenn sich 2 oder mehr Monosen in Ätherbindung paaren, so entstehen die Disacharide (Biosen), Trisacharide usw. Diese Stoffe spielen in der Natur eine bedeutende Rolle, wie der Rohrzucker, der Milchzucker usw.

Je nachdem bei dieser Kuppelung die freie Aldehydgruppe bestehen bleibt oder nicht, wirken diese Doppelzucker z. T. reduzierend, z. T. nicht, was für ihren Nachweis natürlich sehr wichtig ist.

Durch Aufspaltung mittels Säuren oder Alkalien werden diese Ätherbindungen generell getrennt und die Paarlinge wieder erhalten. Diese Reaktion bezeichnet man, ausgehend von der wichtigsten dieser Erscheinungen, der Spaltung von Rohrzucker in d-Glucose und d-Fructose, als *Inversion*. Dieser Name rührt daher, daß Rohrzucker eine Rechtsdrehung besitzt, während das nach der Aufspaltung entstandene Gemisch gleicher Teile d-Glucose und d-Fructose links dreht, weil die Fructose eine größere spezifische Drehung hat als die Glucose:

Die wichtigsten Biosen sind:

Rohrzucker, Saccharose	aus d-Glucose und d-Fructose
Maltose	„ „ „ d-Glucose
Milchzucker, Lactose	„ „ „ d-Galaktose

Über ihre Konstitution s. § 29.

§ 27. Wirkung von Alkalien.

Die Monosacharide sind sehr empfindlich gegen überschüssige OH-Ionen. Schon bei sehr geringen Graden von Alkalinität gehen Umwandlungen vor sich, die für die Physiologie von Bedeutung sind. Es stellen sich nämlich sehr leicht gewisse Gleichgewichte her; wenn man z. B. Glucose mit Alkali behandelt, bildet sich Mannose und Fructose, und umgekehrt, so daß immer sich ein annähernd konstantes Verhältnis zwischen diesen Monosen herstellt. Auch Galaktose geht zum Teil in andere Zucker über. Diese Dinge sind natürlich für den Stoffwechsel von Wichtigkeit. Mannose z. B. wird an sich schlechter zersetzt als Glucose und Fructose, wie man bei experimenteller Einfuhr direkt in die Blutbahn feststellen kann. Wahrscheinlich wird sie eben

bei natürlicher Ernährung im Körper immer erst zu einem Teil in Glucose oder Fructose übergeführt, diese werden verbrannt, und nun stellt sich ein neues Gleichgewicht her, indem wieder ein Teil Mannose in angreifbare Zucker übergeht, bis schließlich alle Mannose auf diesem Umwege zersetzt ist.

Stärkere Alkalien wirken energisch zersetzend auf die Zucker, es tritt Gelbfärbung ein, und es bilden sich unbekannte Substanzen.

§ 28. Genetische Zusammenhänge.

Die Zucker weisen wegen der mehrfachen reaktionsfähigen Gruppen ihres Moleküls eine außerordentlich große Wandlungsfähigkeit auf. Ein großer Teil dieser Vorgänge ist nun geeignet, aufbauende und abbauende Prozesse innerhalb der Zuckergruppe einzuleiten, wodurch sie eine besondere Bedeutung für die Aufklärung ihrer Konstitution und sterischen Konfiguration und für die Synthese gewonnen haben. Wir wollen zunächst die rein konstitutionellen Umwandlungen besprechen, um auf die sterischen Fragen nachher im Zusammenhange eingehen zu können.

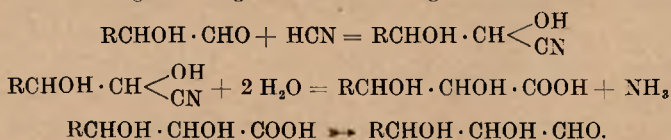
Durch Reduktion gehen die Monosaccharide, Aldosen wie Ketosen, in Alkohole über, so Glucose in Sorbit, Arabinose in Arabit, nach der allgemeinen Formel:



Bei der Oxydation der Aldosen entstehen zunächst Monocarbonsäuren, indem die Aldehydgruppe zur Carboxylgruppe oxydiert wird. Dabei entstehen also Säuren vom Typus der Glukonsäure $\text{CH}_2\text{OH} \cdot (\text{CHOH})_4 \cdot \text{COOH}$. Bei stärkerer Oxydation entstehen zweibasische Säuren, indem auch die endständige Alkoholgruppe in Carboxyl übergeht, also die Zuckersäure und ihre Stereoisomeren, alle von der Formel $\text{COOH} \cdot (\text{CHOH})_4 \cdot \text{COOH}$. Außerdem aber existieren noch Säuren, bei denen die Aldehydgruppe erhalten ist, aber die primäre Alkoholgruppe in Carboxyl übergegangen ist, die Glukuronsäuren, $\text{COOH} \cdot (\text{CHOH})_4 \cdot \text{CHO}$ (§ 37). Die Ketosen werden naturgemäß bei der Oxydation aufgespalten, es entstehen dabei Ameisensäure und andere niedere Fettsäuren.

Diese Oxydationen und Reduktionen sind nicht nur deshalb von Wichtigkeit, weil ein Teil dieser Substanzen sich in der Natur vorfindet, sondern auch, weil sie die Möglichkeit geben, die Zucker ineinander überzuführen. Wenn man z. B. durch Synthese eine Säure vom Typus der Glukonsäure erhalten hat, so kann man diese wieder in Zucker überführen, und ebenso kann man auch die Alkohole wieder zu Zuckern oxydieren.

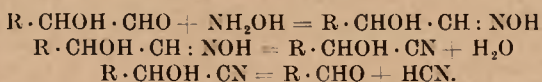
In der Tat spielen diese Stoffe als Zwischenkörper bei den aufbauenden und abbauenden Vorgängen in der Zuckergruppe mit. Den Aufbau höherer Zucker kann man generell nach folgender Methode vornehmen: An die Aldehydgruppe lagert man Blausäure an und erhält so ein Oxynitril, das durch Verseifung in eine um ein C höhere Säure vom Glukonsäuretypus übergeht, die nun ihrerseits wieder durch Reduktion in den um ein C reicheren Zucker übergeht. Folgende Formeln mögen die Reaktion versinnbildlichen:



Dabei entstehen stets zwei Stereomere, weil sich ein neues asymmetrisches C-Atom bildet. So gibt Arabinose Glucose und Mannose.

Umgekehrt kann man auch aus Zuckern Kohlenstoff abspalten und zu niederen Zuckern gelangen. Dafür gibt es vor allem zwei Methoden:

Die eine geht von den Hydroxylaminverbindungen der Zucker, den Oximen, aus, denen zunächst Wasser entzogen wird, wodurch Nitrile entstehen, die dann HCN abgeben und in einen um ein C ärmeren Zucker übergehen.



Die andere Methode geht von den Monocarbonsäuren aus, die mit H₂O₂ Ameisensäure abspalten und so direkt in niedere Zucker übergehen.

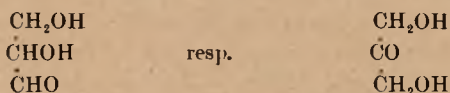


Ein dritter Weg, der je nach den Bedingungen sowohl Aufbau als Abbau der Zucker bewirkt, ist die Anwendung elektrischer Energie.

Auf diese Weise ist es möglich geworden, die Hexosen stufenweise bis zu Formaldehyd abzubauen und dabei gleichzeitig die sterischen Zusammenhänge aufzuklären. Ebenso hat aber man z. B. aus den Pentosen Hexosen aufgebaut und dabei dieselben Zusammenhänge wiedergefunden. Endlich hat man von den Hexosen ausgehend neue Zucker synthetisch gewonnen, die nicht in der Natur vorkommen, und ist dabei vorläufig bis zu den Dekosen gelangt.

Den größten Teil dieser Erfolge verdanken wir den klassischen Arbeiten *Emil Fischers*, dem auch die Synthese des Traubenzuckers aus dem Glycerin gelang, die als der wichtigste Schritt zur Aufklärung der Konstitution der Zucker anzusehen ist. Diese Synthese verläuft folgendermaßen:

Bei der Oxydation von Glycerin entsteht die sog. Glycerose, die je nach den Bedingungen aus zwei isomeren Körpern: Glycerinaldehyd und Dioxyaceton



in wechselndem Verhältnis besteht. Beide Stoffe sind bereits als Zucker, und zwar als die beiden möglichen Formen der Triose anzusehen. Diese geht durch Kondensation über die sog. Akrose, die in der Hauptsache aus d, l-Fructose besteht. Aus dieser Fructose läßt sich nun durch Reduktion der Alkohol, Mannit, gewinnen; dieser gibt bei der Oxydation Mannose. Aus dieser läßt sich weiter durch Oxydation zur Mannonsäure, sterische Umlagerung durch Kochen mit Chinolin zu Gluconsäure und Reduktion die Glucose darstellen. Ein der Akrose entsprechendes Rohprodukt hatte man schon früher durch Kondensation von Formaldehyd erhalten und mit verschiedenen Namen bezeichnet (Formose usw.).

Der Zusammenhang der Zucker mit Alkoholen resp. Dicarbonsäuren ist folgender:

Pentosen:

beide Ribosen \rightarrow Adonit \rightarrow Ribotrioxylglutarsäure
(inaktiv),

beide Xylosen \rightarrow Xylit \rightarrow Xylotrioxylglutarsäure
(inaktiv).

d-Arabinose } \rightarrow d-Arabit \rightarrow d-Trioxylglutarsäure.
d-Lyxose }

Hexosen.

1. Mannitgruppe:

d-Mannose \rightarrow d-Mannit \rightarrow d-Mannozuckersäure.

d-Idose \rightarrow d-Idit \rightarrow d-Idozuckersäure.

d-Glucose } \rightarrow d-Sorbit \rightarrow d-Zuckersäure.
d-Gulose }

(die l-Verbindungen ergeben ganz analog die entsprechenden l-Verbindungen.)

2. Dulcitgruppe:

Beide Galaktosen \rightarrow Dulcit — Schleimsäure (inaktiv).

d-Talose } \rightarrow d-Talit \rightarrow d-Talochleimsäure.
d-Altrose }

d-Allose \rightarrow Alloschleimsäure (inaktiv).

In dieser Gruppe sind die l-Verbindungen zum Teil noch nicht dargestellt worden.

Der Zusammenhang von Pentosen mit Hexosen ist folgender, wie sich aus Aufbau und Abbau ergibt.

Arabinose $\left\langle \begin{array}{l} \text{Glukose} \\ \text{Mannose} \end{array} \right.$

Xylose $\left\langle \begin{array}{l} \text{Idose} \\ \text{Gulose} \end{array} \right.$

Ribose $\left\langle \begin{array}{l} \text{Allose} \\ \text{Altrose} \end{array} \right.$

Lyxose $\left\langle \begin{array}{l} \text{Talose} \\ \text{Galaktose} \end{array} \right.$

§ 29. Konfiguration.

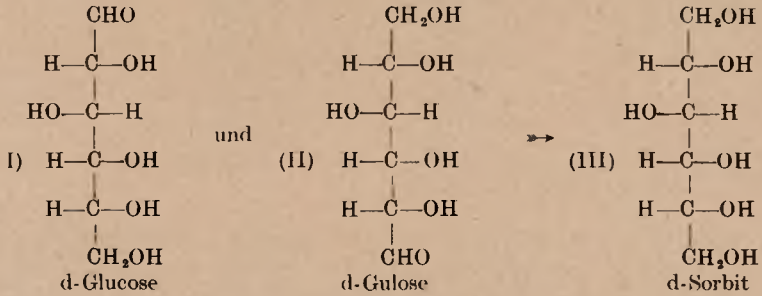
Über die Grundprinzipien der Stereochemie s. § 5.

Da die Hexosen 4 asymmetrische C-Atome enthalten, so sind nach der Theorie $2^4 = 16$ Stereomere oder 8 Paare optischer Antipoden möglich. Fast alle diese Stoffe sind bekannt, wenn auch nur einige davon sich in der Natur vorfinden. Die anderen sind durch sterische Umlagerungen oder Abbau aus den Pentosen erhalten worden.

Bei den Produkten der Oxydation resp. Reduktion, den Alkoholen oder zweibasischen Säuren, wenn also die beiden innersten C-Atome gleiche Strukturen binden, vermindern sich die Möglichkeiten sterischer Verschiedenheit um einige, weil entweder zwei verschiedene Paare dasselbe optisch aktive Paar geben, oder weil inaktive Formen aus beiden Antipoden desselben Paares entstehen (s. unten). Es gibt also für die Alkohole und zweibasischen Säuren in der Theorie nur je 10 Stereomere, von denen je 9 bekannt sind, und zwar von den Alkoholen die aktiven Paare Sorbit, Mannit, Talit und Idit, sowie der inaktive Dulcit. Ebenso sind von den 10 möglichen Dicarbonsäuren 9 bekannt, die Paare Zuckersäure, Mannozuckersäure, Idozuckersäure, Talochleimsäure und die inaktive Schleimsäure. Von den Pentosen gibt es nach der Theorie $2^3 = 8$, also 4 Paare, die sämtlich wenigstens in einem Repräsentanten bekannt sind: Arabinose, Ribose, Xylose, Lyxose.

Das Verschwinden einiger sterischer Verschiedenheiten bei den Alkoholen resp. zweibasischen Säuren, wo also die beiden endständigen Gruppen gleich werden, kann

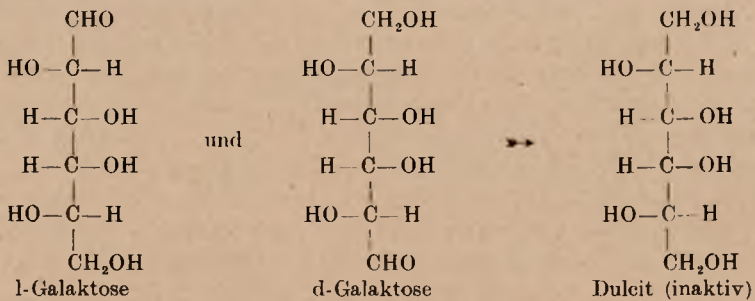
man sich folgendermaßen versinnbildlichen: Man kann sich unter den möglichen Konfigurationen solche auswählen, bei denen die Verschiedenheit nur auf der Stellung zu den verschiedenen Endgruppen beruht. Sie entsteht also im Formelbilde, wenn man die Endgruppen vertauscht; und ebendiese Stereoisomere sind es, die bei der Reduktion denselben Alkohol liefern. So geht Glucose durch Vertauschung der Endgruppen in Gulose über, und beide in Sorbit. Dies gilt ebenso für die d- wie für die l-Form.



Man ersieht ohne weiteres, daß I und II zwar verschieden sind, daß sie aber bei Reduktion der CHO-Gruppe identisch werden. Für die Oxydation beider Endgruppen zu COOH würde genau dasselbe gelten.

Für andere Gruppen von Stereoisomeren gilt das nicht, daß ihre Formelbilder durch Vertauschung der Endgruppen ineinander überzuführen sind; diese Verschiedenheiten werden dann eben nicht beim Gleichwerden der Endgruppen zum Verschwinden gebracht, so z. B. bei den Formeln der Glucose und Mannose (s. unten).

Ein Spezialfall dieser Regel liegt dann vor, wenn die Konfiguration eine derartige ist, daß bei Vertauschung der Endgruppen die Bilder der beiden optischen Antipoden entstehen, wie z. B. bei der Galaktose:

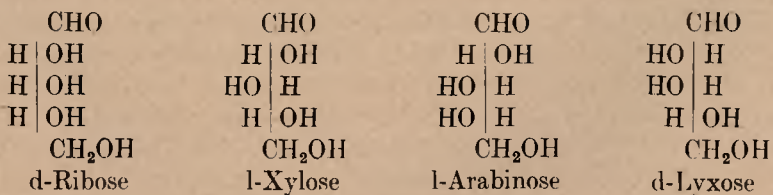


Dann geben beide optische Antipoden denselben Alkohol, der in diesem Falle natürlich durch innere Symmetrie des Moleküls inaktiv sein muß (vgl. inaktive Weinsäure [§ 5]).

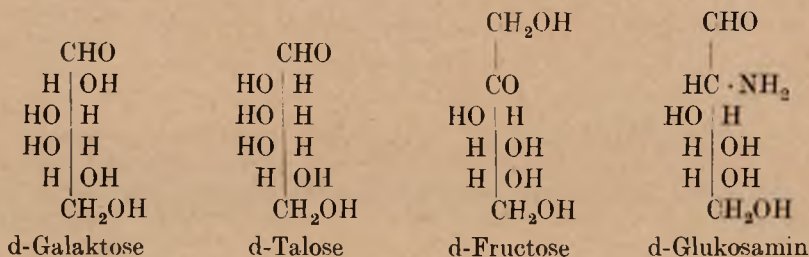
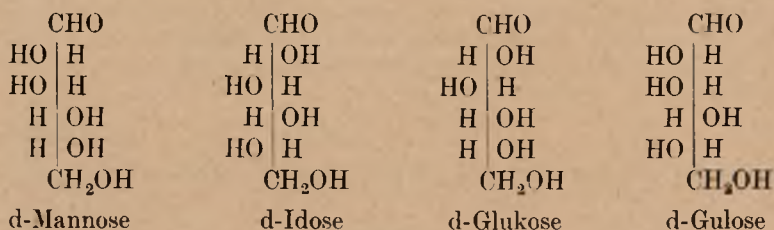
Diese Erwägungen gelten für alle Zucker, auch Pentosen usw.

Konfigurationsbilder der wichtigeren Monosacharide.

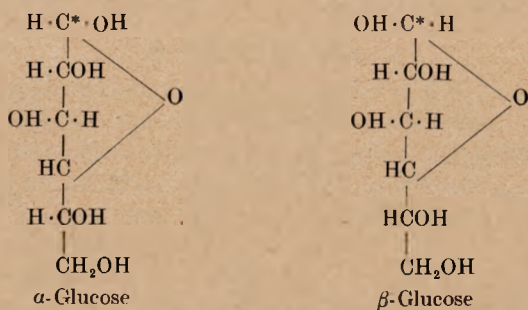
1. Pentosen.



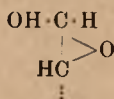
2. Hexosen.



Hier sind die älteren, einfacheren Formelbilder verwendet. Die *Tollenssche* Formel ergibt ein weiteres asymmetrisches C-Atom, und in der Tat existiert auch z. B. d-Glukose noch in zwei stereomeren Formen, die verschiedene optische Drehung haben, der α - und β -d-Glukose, deren Formelbilder sind:

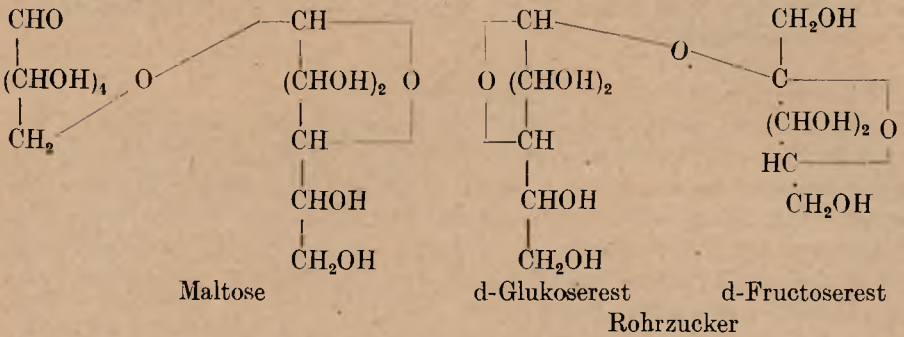


Eine dritte Form, die γ -Glukose, ist struktur isomer. Sie hat wahrscheinlich die Formel



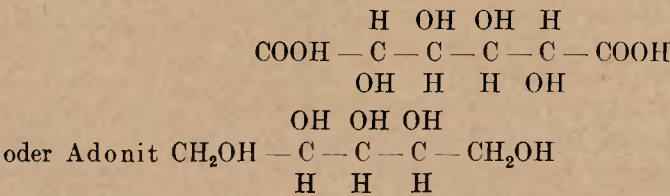
Die optischen Antipoden haben stets die genau umgekehrte Konfiguration. Die Konfiguration der erwähnten Derivate, Monosäuren, Disäuren und Alkohole folgt ohne weiteres aus den gegebenen Formeln, ebenso die erwähnten genetischen Zusammenhänge. Ebenso ergibt sich daraus, daß z. B. d-Glukose, d-Mannose, d-Fruktose und d-Glukosamin dasselbe Osazon geben müssen (§ 25), da die Verschiedenheiten nur am C-Atom 2 sitzen, das bei der Osazonbildung mit in Anspruch genommen wird.

Konfiguration der wichtigsten Disaccharide.



Aus diesen beiden Formeln sind die wesentlichen Unterschiede zu ersehen. Bei der Maltose ist die eine Aldehydgruppe frei, sie reduziert demgemäß (ebenso die ganz analog konstituierte Laktose), während im Rohrzucker beide reduzierende Gruppen nicht mehr frei sind, eine Reduktion also nicht vorhanden ist (s. unten).

Wir haben bei diesen kurzen Angaben immer nur von den d- und l-Verbindungen der einzelnen Typen als den optischen Antipoden gesprochen. Es gibt aber außerdem noch die sogenannten racemischen Formen, die aus gleichen Mengen der d- und l-Verbindung bestehen und als r- oder besser als d-, l-Verbindungen bezeichnet werden. Diese racemischen Zucker sind nicht etwa bloße mechanische Gemische, sondern tragen den Charakter chemischer Verbindungen, die unter gewissen Bedingungen existieren. Sie sind äußerlich u. a. dadurch charakterisiert, daß, wenn bei einer Reaktion beide Antipoden gleichzeitig entstehen, sie zusammen kristallisieren und nur schwer durch ganz bestimmte Manipulationen getrennt werden können. Bei dem Aufbau aus optisch nicht aktiven Substanzen entstehen im allgemeinen stets racemische Produkte. Dieselben Verhältnisse finden wir bei den Weinsäuren wieder, sowie bei den Aminosäuren. Die racemischen Formen sind natürlich optisch inaktiv, aber wohl zu unterscheiden von den Stoffen, bei denen trotz asymmetrischer C-Atome doch eine Symmetrie des ganzen Moleküls besteht (s. oben), so daß sie wirklich inaktive, nicht in zwei Antipoden trennbare Substanzen darstellen, wie z. B. die Schleimsäure:



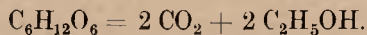
Weiter ist nochmals darauf hinzuweisen, daß die Bezeichnungen d und l nur dazu dienen sollen, die eben entwickelten genetischen Beziehungen zwischen den Zuckern auszudrücken. Wenn man aus der d-Arabinose eine Hexose darstellt, so ist das eben eine d-Hexose, und umgekehrt.

Die wirkliche Drehung ist dabei gänzlich ohne Belang, und die Fälle sind häufig, wo sie sich mit der Bezeichnung nicht deckt. So gehört der ge-

wöhnliche Fruchtzucker zu der d-Reihe, da er z. B. leicht aus Traubenzucker zu erhalten ist, ist aber linksdrehend. Trotzdem wird er als d-Fruktose wissenschaftlich klassifiziert.

§ 30. Gärung.

Eine Reihe sehr eigenartiger Umwandlungen der Zucker müssen wir gesondert betrachten, weil sie von großer biologischer Wichtigkeit sind, nämlich die Gärungserscheinungen, unter denen wieder die Alkoholgärung an erster Stelle steht. Unter dem Einfluß eines Fermentes oder einer Gruppe von Fermenten tritt eine Aufspaltung des Zuckermoleküls ein, die in letzter Linie zur Bildung von Alkohol und Kohlendioxyd führt, nach folgender von *Gay-Lussac* 1815 aufgestellter Formel:



Diese Fermente finden sich vor allem in der Hefe und einigen anderen Mikroorganismen, scheinen aber auch den Geweben höherer Pflanzen nicht fremd zu sein. Man kann mit Wahrscheinlichkeit wenigstens den Beginn der Umwandlungen, welche die Zucker in den Zellen höherer Lebewesen erleiden, als Wirkung eines auch in der Hefe vorkommenden Fermentes ansprechen, und dies mit dem sogenannten glykolytischen Ferment des Blutes und der Gewebe identifizieren. Außerdem findet sich dasselbe oder ein sehr nahestehendes Koferment der alkoholischen Gärung (§ 102) wie in der Hefe auch in allen tierischen Geweben, das gleichzeitig auch den Zuckerumsatz bei der Gewebsatmung steigert (*Meyerhof*) (§ 255). Hier sei nur auf die Wirkung des Hefenfermentes eingegangen, und zwar auch nur auf die rein chemischen Dinge, da die theoretische Bedeutung dieser Frage im Kapitel Fermente (§ 121) behandelt werden soll.

Die einfachen Zucker zerfallen also unter dem Einfluß der Hefe in Alkohol und Kohlendioxyd. Es werden durchaus nicht alle Zucker von diesem Ferment angegriffen. Es gären eigentlich nur d-Hexosen; bei den Triosen ist es sehr zweifelhaft, sie werden wohl nur in dem Maße vergoren, wie sie sich spontan in gärfähige Stoffe umwandeln. Alle anderen Reihen, auch die Pentosen, sind überhaupt gärungsunfähig. Von d-Hexosen gären auch nur 3 typisch, die Zymohexosen: d-Glukose, d-Fruktose und d-Mannose. d-Galaktose gärt schwierig und wird von einigen Hefen, z. B. *Sach. apiculatus* gar nicht angegriffen. Es liegen hier also ähnlich wie bei anderen Fermenten äußerst feine Spezifitäten vor, die für die Theorie der Fermente von großer Bedeutung geworden sind. Die höheren Zucker (Biosen usw.) gären in der Regel als solche nicht; wenn sie doch von Hefen angegriffen werden, so liegt dies im allgemeinen daran, daß die Hefen bestimmte Fermente enthalten, die imstande sind, die Ätherbindung der Biosen usw. zu lösen und die einfachen Hexosen freizusetzen, die dann von dem Ferment der Hefe vergoren werden. Dies gilt auch in beschränktem Maße für Stärke und Glykogen. Wo diese Fermente fehlen, können die Hefen im allgemeinen die Biosen nicht angreifen. Neuerdings hat *Willstätter* allerdings Brennereihefen gefunden, die Maltose ungespalten vergären.

Die Gärung selbst ist ein Prozeß, der bei niederen Temperaturen, nicht wesentlich über 45°, durch die Tätigkeit der Hefe vor sich geht, und allmählich

unter Entwicklung von Kohlendioxyd verläuft. An- oder Abwesenheit von Sauerstoff ist für den Prozeß bei echten Hefen fast ohne Belang. Die Details des Vorganges selbst sind für dieses Buch ohne Interesse.

Was uns aber noch interessiert, ist der chemische Vorgang bei der Umsetzung. Dieser ist heute in wichtigen Punkten klargestellt. Es handelt sich um eine mehrstufige Reaktion mit Auftreten von labilen Zwischenprodukten. Über den chemischen Weg sind wir heute dank den Arbeiten *Neubergs* wenigstens so weit im Klaren, als es sich um die letzten Phasen handelt. Zweifelhaft ist noch der Anfang, der Zerfall der C₆-Zucker in Stoffe der C₃-Reihe. Ob wirklich die bekannten Triosen (Glycerinaldehyd oder Dioxyaceton) zunächst entstehen, ist angesichts ihrer mangelnden Gärfähigkeit sehr unwahrscheinlich. Zweifelhaft auch die Bedeutung, die ein tatsächlich aufzufindender Diphosphorsäureester (§ 26) hat. Er spielt nach *Neuberg* bei der normalen Gärung gesunder Hefe keine Rolle. Wahrscheinlich tritt als wesentliches erstes Zwischenprodukt der C₃-Reihe das Methylglyoxal auf, dem man verschiedene Formeln, z. B. CH₂:C(OH)·CHO oder CH₃COCHO zuschreiben kann. Aus diesem entsteht Brenztraubensäure CH₃·CO·COOH durch Aufnahme von Sauerstoff. Damit kommen wir wenigstens insofern auf sicheren Boden, als wir wissen, daß ein spezifisches Ferment der Hefen, die Carboxylase, aus dieser CO₂ abspaltet und sie in Acetaldehyd überführt, der durch Aufnahme von 2 H in Alkohol übergeht. Damit ist das Auftreten von CO₂ glatt, das von Alkohol befriedigend erklärt. Das Auftreten von Acetaldehyd als wichtigem Durchgangspunkt ist von *Neuberg* durch Isolierung großer Mengen unter bestimmten Bedingungen erwiesen worden, wenn er nämlich die Weiterveränderung dieses Stoffes durch Bindung an Sulfite oder an Dimethyl-dihydroresorcin (Dimedon) verhindert. Im normalen Verlauf wird der Acetaldehyd zu Alkohol reduziert. Der dazu nötige Wasserstoff wird disponibel, wenn ein Sauerstoff zur Oxydation des Methylglyoxals verwendet wird, bei der Spaltung des Wassers, wie sie stets bei solchen gleichzeitig oxydierenden und reduzierenden Prozessen eintritt (vgl. § 118). Findet diese normale Reduktion des Acetaldehyds nicht statt, also bei seiner „Abfangung“ durch Sulfite, so geht der Wasserstoff an einen anderen Teil des Moleküls: er reduziert dann noch vorhandene C₃-Komplexe: es entsteht in großen Mengen Glycerin (*Neuberg, Connstein*). Für den feineren Mechanismus dieser Oxydoreduktionen gibt es mehrere Möglichkeiten, zwischen denen eine Entscheidung kaum zu treffen ist.

Auch die bekannte Essigsäuregärung des Alkohols durch bestimmte Bakterien verläuft nach *Neuberg* über Acetaldehyd bei Anwesenheit von Sauerstoff. Essigsäure kann aber auch ohne Luftzutritt aus Acetaldehyd entstehen, indem sich dieser unter hydroklastischer Aufnahme der Elemente des Wassers in Äthylalkohol und Essigsäure zersetzt.

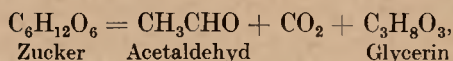


Auch dann bleibt bei der Vergärung von Zucker die Reduktion des Acetaldehyds aus, und so entsteht ebenfalls Glycerin.

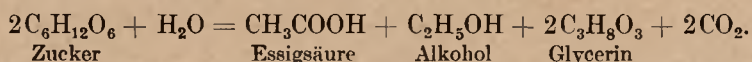
Es gibt also nach *Neubergs* Feststellungen drei Typen der Zymasegärung:

1. die normale, bei der als Endprodukte Alkohol und CO₂ entstehen,

2. die Acetaldehyd-Glyceringärung bei Anwesenheit von Sulfiten oder anderen Aldehyd-Abfangmitteln mit der Gesamtgleichung



3. die Äthylalkohol-Essigsäure-Glyceringärung bei Gegenwart alkalischer Salze, z. B. Natriumbicarbonat, mit der allgemeinen Formel:



Unter gewissen Bedingungen kann sich andererseits aus den Zwischenprodukten anstatt Alkohol + CO₂ Milchsäure bilden, die auch durch einfache Alkaliwirkung aus Zucker entsteht. Alkoholgärung und Milchsäuregärung sind jedenfalls nahe verwandte Vorgänge.

Milchsäure entsteht ebenfalls aus Methylglyoxal CH₃ · CO · CHO durch einen sehr einfachen Vorgang (Wasseraufnahme) unter dem Einfluß eines Fermentes Glyoxalase, (*Neuberg, Dakin*).

Milchsäure spielt vor allem bei den Gärungen der Zucker durch andere Pilze, namentlich eine Reihe Bakterien, eine große Rolle, sie tritt häufig als wesentliches Produkt auf. Sie entsteht aber auch im Stoffwechsel höherer Tiere aus Zucker (§ 5). Man kann sie als Stabilisierungsprodukt der labilen „Zwischenstoffe“, also wohl des Methylglyoxals, durch Wasseranlagerung in dem Falle ansehen, wenn keine weiter verändernden Fermente wirksam sind (vgl. a. § 254). Wichtig ist, daß auch bei zahlreichen Pilz- und Bakteriengärungen nach *Neuberg* Acetaldehyd als Zwischenprodukt gefaßt werden kann.

Außerdem aber gibt es noch eine ganze Reihe von Bakteriengärungen der Zucker, bei denen die verschiedensten Stoffe auftreten können. Die Buttersäuregärung stellt nach *Neuberg* einen vierten Typus der Gärungsvorgänge dar. Sie verläuft ebenfalls über Brenztraubensäure. Ein Teil wird normal weiter vergoren (Auftreten von Acetaldehyd, Alkohol usw.). Ein anderer Teil aber wird durch Aldolkondensation und andere Kernumlagerungen synthetisch zu einem Produkt, das schließlich durch CO₂-Abspaltung Buttersäure liefert. Da diese Zwischenprodukte keine Acceptoren für Wasserstoff darstellen, so muß der Gärungswasserstoff in molekularer Form abgeschieden werden.

Weitere sog. Gärungen — in Wirklichkeit einfache Oxydationen — sind die sog. Oxydationsgärungen, bei denen z. B. Zitronensäure oder Oxalsäure entstehen.

§ 31. Nachweis.

Die wichtigsten Methoden sind folgende:

1. Die optische Untersuchung im Polarimeter. Man bestimmt den Drehungswinkel und kann danach aus der bekannten spezifischen Drehung des Zuckers seinen Prozentgehalt berechnen (§ 23); oder in besonders konstruierten Apparaten direkt ablesen (Sacharimeter).

2. Die Gärprobe. Man läßt mit Hefe gären und bestimmt die Menge des gebildeten Kohlendioxyds. Daraus läßt sich nach der Gärungsformel die Zuckermenge berechnen.

3. Die Hydrazon- resp. Osazonmethode dient hauptsächlich zur qualitativen Unterscheidung der Zuckerarten resp. zum Nachweis von Zucker überhaupt. z. B. im Harn.

4. Die Reduktionsmethoden sind für Nachweis und Bestimmung gleich wichtig. Meist benutzt man Metallsalze.

- a) *Trommersche* Probe. Verdünnte Kupfersulfatlösung in starker Lauge oder *Fehlingsche* Lösung wird beim Erwärmen mit Zucker entfärbt, und es scheidet sich gelbrotes Cu_2O ab, das eventuell
- b) in der *Allihnschen* Probe durch Reduktion quantitativ als Cu bestimmt werden kann.
- c) Eine gute quantitative Methode beruht darauf, daß man mit *Fehling-scher* Kupferlösung in der Hitze direkt titriert, bis Entfärbung erfolgt, und zwar zur Vermeidung von Wiederoxydation in einer Atmosphäre von Ammoniak (Verfahren von *Pavy*, mehrfach modifiziert).
- d) Nach *Bang* wird der Zucker mit überschüssiger Kupferlösung gekocht und der Überschuß mit Hydroxylamin zurücktitriert.
- e) Nach *Bertrand* wird das ausgeschiedene Cu_2O mit Ferrisulfat umgesetzt und das entstandene Ferrosulfat mit Permanganat titriert.
- f) Titrierung mit Quecksilbercyanid nach *Knapp*.

Die Reduktionskraft der einzelnen Zucker ist verschieden, jedem Kubikzentimeter reduzierter Kupferlösung von bestimmtem Gehalte entspricht eine bestimmte Menge des untersuchten Zuckers, die in einer Tabelle aufzusuchen ist. Es liegt auf der Hand, daß dieses Verfahren auch für Bienen, soweit sie reduzieren, anzuwenden ist, ebenso wie die Polarisation für optisch aktive und die Gärungsreaktion für gärende Bienen usw.

Außerdem existieren noch eine Reihe von Farbreaktionen, die nicht von besonderer Wichtigkeit sind.

Die Pentosen werden dadurch bestimmt, daß man aus ihnen mit konz. HCl Furfurol abspaltet und dies als Phloroglucid bestimmt (s. u.).

Spezielle Chemie der Zucker.

§ 32. Triosen, Tetrosen.

Als die einfachsten Zucker kann man theoretisch den Formaldehyd $\text{H} \cdot \text{CHO}$ und den Glykolaldehyd $\text{CH}_2\text{OH} \cdot \text{CHO}$ auffassen, da beide durch Polymerisation in Hexosen übergehen. Glykolaldehyd kann auch im Tierkörper zu Zucker synthetisiert werden.

Triosen. Beide entstehen durch Oxydation von Glycerin, dagegen entsteht reines Dioxyaceton durch oxydative Vergärung von Glycerin mit *Bact. xylinum*.

Glycerinaldehyd, $\text{CH}_2\text{OH} \cdot \text{CHOH} \cdot \text{CHO}$, süß schmeckendes Kristallpulver, reduziert *Fehlingsche* Lösung schon in der Kälte, gibt ein Osazon.

Dioxyaceton, $\text{CH}_2\text{OH} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2\text{OH}$, ebenfalls süß schmeckendes Pulver.

Tetrosen: In der Natur kommt nur der vierwertige Alkohol **Erythrit** $\text{CH}_2\text{OH} \cdot \text{CHOH} \cdot \text{CHOH} \cdot \text{CH}_2\text{OH}$ in einigen Flechten vor; verschiedene Tetrosen sind synthetisch gewonnen. Bei der Oxydation geben die Tetrosen Weinsäure $\text{COOH} \cdot \text{CHOH} \cdot \text{CHOH} \cdot \text{COOH}$.

§ 33. Pentosen.

Die Pentosen spielen schon eine ungleich größere Rolle in der Natur als die Tetrosen. Zwar kommen sie frei nur vereinzelt vor, aber in komplexen Verbindungen (Pentosanen) sind sie in Pflanzen überall verbreitet. Einige

Nukleinsäuren enthalten als ständigen Bestandteil d-Ribose, Arabinose kommt gelegentlich im Harn vor. —

Charakteristisch für die Pentosen und Pentosane sind Farbenreaktionen: sie geben beim Erwärmen mit konz. HCl und Phloroglucin eine kirschrote, mit Orcin eine violette Färbung von bestimmtem Spektrum. Diese früher „Furfurol“-reaktion genannten Färbungen haben mit Furfurol nichts zu tun. Allerdings entsteht beim Kochen von P. mit HCl Furfurol, das aber mit Phloroglucin und Orcin schwarzgrüne unlösliche Farbstoffe liefert. (Quantitative Bestimmung der Pentosen.)

Die tierischen Organe enthalten zwischen 0.1 (Muskel) und 2½% Pentose (Pankreas).

l-Arabinose (Formel s. § 29). F. 163°. $[\alpha]_D = +104,5$. Häufig in Pflanzen, z. B. als Glykosid. Isolierung am besten durch das Diphenylhydrazon. Soll gelegentlich nach Genuß von Früchten im Harn vorkommen.

d,l-Arabinose ist die häufigste bei der Pentosurie, einer ungeklärten, nicht allzu seltenen Stoffwechselanomalie, vorkommende Harnpentose. Ihre Bildung ist unabhängig von der Nahrungsaufnahme. Sie erfolgt wahrscheinlich über die Galaktosegruppe, da diese im Tierkörper aus Glukose entstehen kann (Milchzucker § 35).

F. 163°. Süßer Geschmack. Charakteristisch ebenfalls das Diphenylhydrazon.

d-Ribose ist der wesentliche Zucker der pflanzlichen und einiger tierischen Nukleinsäuren.

l-Xylose, Holzzucker, in den Pentosanen der Pflanzen.

In einzelnen Fällen ist die Harnpentose anscheinend d-Xylose (oder l-Lyxose). Auch eine Xyloketose soll vorkommen.

Xylose entsteht durch Fäulnis aus Glukuronsäure (§ 37) durch einfache Abspaltung von CO₂; dies ist vielleicht wichtig für ihre biologische Bildung.

Süß schmeckende Nadeln. F. 150° $[\alpha]_D = +19,2^{\circ}$. Charakteristisch das Phenylsazon, F. 158°.

Von den im Pflanzenreich vorkommenden Methylpentosen CH₂(CHOH)₄CHO sei die Rhamnose zahlreicher Glykoside, z. B. des Strophanthins, die Fucoose des Seetangs, und deren optischer Antipode, die Rhodeose erwähnt.

Von den zugehörigen Alkoholen kommt nur der Adonit in der Pflanzenwelt vor.

§ 34. Hexosen.

Die Hexosen sind bei weitem die wichtigste Gruppe der Zucker. Sie selbst und ihre Äther, die Biosen, spielen die wesentlichste Rolle im tierischen Stoffwechsel (s. unten).

Eine gemeinsame Reaktion der Hexosen ist die Bildung von Lävulin-säure CH₃·CO·CH₂·CH₂·COOH beim Kochen mit Säuren. Mit starken Säuren geben sie Oxymethylfurfurol.

d-Glukose, Traubenzucker, frei in dem Saft vieler Früchte, vor allem aber in fast allen Disacchariden (Rohrzucker, Milchzucker) und in den Glykosiden. Ständig im Blut, bei verschiedenen Störungen (Diabetes, Vergiftungen usw.) geht er in den Harn über (Glykosurie).

Wasserfreie harte Nadeln vom F. 146,5°. $[\alpha]_D = +52,5^{\circ}$. Leicht löslich in Wasser und verdünntem Alkohol. Charakteristische Hydratone sind das Diphenylhydrazon und das Methylphenylhydrazon. Das Phenylsazon hat den F. 205°.

Der zugehörige Alkohol ist der **d-Sorbit**; in den Vogelbeeren sowie einigen Früchten.

d-Mannose in vielen Polysacchariden, den Mannanen (Steinnuß, Salep-schleim, Hefegummi).

Charakteristisch das schwerlösliche Phenylhydrazon. F. 195—200°.

Der dazugehörige Alkohol d-Mannit kommt im Pflanzenreich häufig vor. Entsteht bei einigen Spaltpilzgärungen aus Zuckern.

d-Galaktose ist vor allem der zweite Bestandteil des Milchzuckers neben Glucose, findet sich aber auch im Pflanzenreich in einigen Polysacchariden (Galaktane), sowie im Tierreich in den Cerebroside (§ 20).

Kristallisiert leicht. F. 162—170°. Schmeckt süß, $[\alpha]_D = + 81^\circ$. Charakteristisch ist das Methylphenylhydrazon und Phenylsazon (F. 196°). Zum Nachweis am besten Überführung in Schleimsäure durch Oxydation mit HNO_3 . Sehr schwer lösliches Pulver. F. 225°.

Galaktose gärt schlecht, mit einigen Hefen gar nicht.

Der zugehörige Alkohol **Dulcitol** (inaktiv) kommt im Pflanzenreiche vor. (Dulcitmanna).

Die übrigen nur künstlich hergestellten Aldosen (§ 29) sind hier ohne Interesse.

Von den Ketosen ist wichtig nur die **d-Fruktose**, Fruchtzucker, früher auch Laevulose genannt.

Sehr weit verbreitet im Pflanzenreich, auch frei, vor allem aber im Rohr-zucker. Im Harn bisweilen aufgefunden (speziell bei Störungen der Leber-funktion).

Entsteht aus Glucose durch Alkalien oder über das Osazon. Dargestellt aus dem pflanzlichen Polysaccharid Inulin, das nur aus Fructoseresten auf gebaut ist.

Süß schmeckende Krusten, F. 95—100°. $[\alpha]_D = -91^\circ$. Gärt leicht.

Gibt mit Resorcin und HCl Rotfärbung (*Seliwanoffsche Reaktion*). Charakteristisch für Ketosen.

Eine andere Ketose ist die **d-Sorbose** im Vogelbeersaft. Gärt nicht. $[\alpha]_D = -42,7^\circ$.

Heptosen sind mehrfach in Pflanzen gefunden worden, so in *Persea gratissima* (Avocadobirne), und die Sedoheptose in *Sedum spectabile*. Dazu gehören die Heptite Perseit und Volemit = α -Sedoheptit in denselben Pflanzen. Ob im Tierkörper Heptosen vorkommen, ist unsicher: man will solche mehrfach im Harn gefunden haben. Neuerdings vermutet *R. Berg*, daß der gelegentlich beobachtete „Leosche Zucker“ im Harn eine Heptose ist.

§ 35. Biosen $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_{11}$.

Rohrzucker, Saccharose, ist der wichtigste Süßstoff. Findet sich ver-breitet im Pflanzenreich, wird aus der Zuckerrübe und dem Zuckerrohr fabrikmäßig gewonnen.

Besteht aus 1 Molekül d-Glukose und 1 Molekül d-Fruktose, in die er durch Säuren resp. durch ein spezifisches Ferment Invertase (§ 107) gespalten wird, das sich sowohl im menschlichen Darm wie auch in Hefezellen findet, auch sonst weit verbreitet vorkommt und im Tierkörper für die Aufnahme des Rohrzuckers unentbehrlich ist, da dieser an sich kein Nährstoff für die Zellen ist.

Farblose Kristalle. F. 160—165°. Leicht löslich in Wasser, schwerer in Alkohol. $[\alpha]_D = + 66,5$. Nicht reduzierend, da er keine freie Aldehydgruppe enthält (§ 29).

Milchzucker, Laktose, ist ein ausschließlich in der Milch vorkommendes Kohlehydrat, das nur gelegentlich bei Wöchnerinnen und Neugeborenen im

Harn auftritt. Seine Bildung erfolgt in der stillenden Brustdrüse selbst, und zwar nach *Röhm* durch eine Umbildung aus Traubenzucker unter Mitwirkung verschiedener Fermente, die er „Stereo-kinasen“ nennt.

Laktose besteht aus 1 Molekül d-Glucose und 1 Molekül d-Galactose. Sie reduziert und gibt ein Osazon vom Sp. 200°. $[\alpha]_D = + 52,5^\circ$.

Laktose wird durch ein spezifisches Ferment gespalten, die Laktase, die sich im Darmsaft und in einigen speziell angepaßten Hefen (z. B. Kefirpilzen) vorfindet. Die gewöhnlichen Bierhefen vergären Laktose nicht.

Maltose, Malzzucker, entsteht bei der Spaltung der Stärke im Mälzprozeß und tierischen Verdauungssäften durch die Diastase (§ 36). Besteht aus 2 Molekülen d-Glucose, in die sie durch das spezifische Ferment Maltase gespalten wird. Auch dieses findet sich im tierischen Organismus und den meisten Hefen; Maltose ist vergärbar. $[\alpha]_D = + 137^\circ$. Maltose reduziert.

Weitere Disaccharide sind die Trehalose, Melibiose, Turanose, Gentiobiose, die zum Teil natürlich im Pflanzenreich vorkommen, zum Teil aus Trisacchariden erhalten worden sind; ferner die beim Abbau der Cellulose erhaltene Cellobiose und die synthetisch erhaltene Isomaltose, deren Identität mit einer natürlich vorkommenden unsicher ist.

Trisaccharide. Stoffe, die sich aus 3 Monosen zusammensetzen, kommen im Pflanzenreiche häufig vor, haben aber für uns geringes Interesse. So sei nur die Raffinose erwähnt, die dem Rübenzucker ständig beigemischt ist und aus Rohrzucker und Galaktose besteht, ferner die Genti-anose und endlich das Tetrasaccharid Stachyose.

§ 36. Polysaccharide, Polyosen.

Unter diesem Namen versteht man eine große Gruppe meist nicht kristallisierender, in Wasser gar nicht oder kolloidal löslicher hochmolekularer Stoffe, die in der verschiedensten Art aus Hexosen und Pentosen sich zusammensetzen und deren Konstitution noch erhebliche Rätsel aufgibt.

Sie bilden einerseits die Reservestoffe der Pflanzen, vor allem in den Samen, andererseits die Zellwände. Für die erstere Rolle kommen namentlich die Stärke, für die letztere die Cellulosen in Betracht. Außerdem gibt es eine ganze Menge gemischter Polysaccharide, die außer Glukose noch Mannose, Galaktose sowie Pentosen enthalten. So kennt man Mannane, Galaktane, sowie das nur aus d-Fruktose bestehende Inulin. Die Pentosen bilden ganz analoge, ebenfalls in allen Pflanzen vorkommende Polysaccharide, die Pentosane (Arabane, Xylane etc.).

Nur ein einziges tierisches Polysaccharid ist bekannt, das Glykogen. Außerdem kommt als ganz vereinzelter Fall in den Tunicaten, wirbellosen Seetieren, ein Stoff Tunicin vor, der mit Cellulose vermutlich völlig identisch ist.

Die **Stärke**, Amylum, $(C_6H_{10}O_5)_x$ sei hier kurz erwähnt, weil die Kenntnis ihres Abbaus durch Fermente für die tierische Physiologie wesentlich ist.

Die Stärke besteht nur aus Glucosemolekülen, in die sie durch energische Spaltung schließlich zerfällt. Dies geschieht entweder durch Säuren oder aber durch Fermente (Diastase). Dabei lassen sich aber verschiedene Stufen unterscheiden. Der erste Akt ist die Spaltung durch ein Ferment Amylase, das die Stärke in Dextrine spaltet; diese gehen dann durch ein weiteres

Ferment Dextrinase in Maltose über, die also der eigentliche Grundstoff des Stärkeaufbaues ist.

Der Abbau der Stärke ist im einzelnen noch wenig geklärt, da die angeblich in Frage kommenden Stoffe sehr schwer in annähernd reinem Zustande zu gewinnen sind, und man anscheinend bisher einen grundsätzlich falschen Weg gegangen ist. Die ältere Anschauung ist in der Hauptsache folgende: Zunächst geht die Stärke in ein noch wenig abgebautes Produkt, die lösliche Stärke über. Mit dieser ist das sog. Amylodextrin identisch oder nahe verwandt. Bei weiterer Spaltung liefert diese nun eine Reihe wasserlöslicher, nicht kristallisierender Stoffe, die sog. Dextrine, unter denen man ein Erythro-dextrin, das sich mit Jod rot färbt, und ein Achroodextrin, das diese Färbung nicht mehr gibt, unterscheidet. Dieses ist das eine vorläufige Endprodukt der Amylase-wirkung, neben dem Maltose entsteht.

Die Maltose wird dann weiter durch das Ferment Maltase in Traubenzucker gespalten. Aus den Dextrinen wird immer wieder durch die Dextrinase Maltose abgespalten. Die ganzen Verhältnisse sind von einer beispiellosen Unklarheit.

Neues Licht auf die Konstitution des Stärkemoleküls werfen nun modernere Arbeiten, welche die undefinierbaren kolloiden „Dextrin“gemische beiseite schieben und mit faßbaren Stoffen rechnen. Die Grundlage bot die Auffindung einiger kristallisierter Dextrine durch *Schardinger* bei der Vergärung von Stärke mit *Bac. macerans*. Sie bestehen aus Komplexen $C_6H_{10}O_5$, die zu 2 oder 3 zusammentreten.

Pringsheim nannte diese Stoffe „Amylosen“. Er hält eine Diamylose für die Grundsubstanz, aus der sich dann durch Polymerisierung Tetra- und Octamylosen aufbauen, ferner gibt es eine Triamylose und entspr. eine Hexamylose. Diese Amylosen sind also Anhydride von Di- resp. Trisachariden, und zwar ist die Diamylose, wie *Karrer* kürzlich zeigte, ein Maltoseanhydrid, das sich leicht polymersisiert. Nach *Karrer* ist aber auch Stärke nichts anderes als polymere Diamylose, da sie mit Acetyl-bromid — also ohne Hydrolyse — fast quantitativ Acetobrommaltose liefert. Sie besteht also nicht, wie man früher annahm, aus langen Glykosidketten, sondern nur aus einem Disacharidmolekül, das sich — durch Nebenvalenzen — mit anderen ebensolchen lose verknüpft. Damit stimmt weiter, daß die methylierte Stärke, bei der eine hydrolytische Spaltung nicht anzunehmen ist, ein Mol.-Gew. von 800—1200 hat, also nur von 4—6 Glucosemolekülen. Diamylose und Tetraamylose sind durch Pankreasdiastase spaltbar. Aufbau und Abbau der Stärke vollzieht sich also nach *Karrer* auf dem denkbar einfachsten Wege, der nur zwei wirklich chemische Prozesse in sich schließt, die von der Glukose über Maltose zur Diamylose führen oder umgekehrt. Die Stärke selbst entsteht durch einen der Ausflockung vergleichbaren kolloidchemischen Vorgang.

Die „Dextrine“ fallen nach dieser grundlegend neuen Auffassung überhaupt aus dem Wege des Stärkeabbaues heraus, oder sind wenigstens ganz flüchtige kolloidchemische Etappen von verschiedenem Polymerisationsgrad. Soweit sie reduzierend wirken, muß man sekundäre chemische Reaktionen, nämlich Aufspaltung einer Sauerstoffbrücke und Auftreten freier Aldehydgruppen, annehmen.

Im Tierkörper wird schließlich aus der gesamten zugeführten Stärke ebenso wie aus dem eigenen Glykogen durch die kombinierte Wirkung von Amylase und Maltase ausschließlich Traubenzucker. Dextrine finden sich fast niemals im Tierkörper vor. Dieser Vorgang vollzieht sich bei der Verdauung der Stärke, die das wichtigste Nahrungsmittel unter den Kohle-

hydraten darstellt, schon im Munde, durch die Amylase des Speichels (Ptyalin) vor allem aber im Darm, wo alle die nötigen Fermente vorhanden sind. Auch die Hefen und andere Mikroben enthalten die Fermente, wenn auch in geringer Menge. Will man Stärke vergären, so muß man sie vorher durch Amylase aufschließen, wie es im keimenden Gerstenkorn (Malz) bei der Bierbereitung durch das Ferment des Samens selbst, bei der Gärung der Kartoffelstärke (Brennerei) durch künstlichen Zusatz eines kräftigen Malzes bewirkt wird.

Das **Glykogen** ist ein Bestandteil fast aller tierischen Zellen. Es spielt im Organismus eine sehr wichtige Rolle. Aus dem überschüssigen Zuckervorrat des Blutes nach einer kohlehydratreichen Nahrungszufuhr wird vor allem in der Leber und den Muskeln Glykogen gebildet und als Reservestoff gespeichert. Bei parasitischen Würmern in enormen Mengen, da diese es sauerstofflos zerlegen (§ 39). In dem Maße, wie der Blutzucker im Stoffwechsel verbraucht wird, wird aus Glykogen durch Fermente der Organe neuer Zucker gebildet und abgegeben, so daß in der Norm der Zuckergehalt des Blutes konstant bleibt.

Glykogen ist in Wasser kolloidal löslich, die Lösung ist aktiv. $[\alpha]_D = + 197^\circ$.

Nicht reduzierend. Amorphes weißes Pulver, sehr beständig gegen starke Alkalien. Man kann es deshalb aus Organen durch Zerstörung der anderen organischen Stoffe mit starker KOH darstellen. Braunfärbung mit Jod. Seine Spaltung durch Fermente scheint ganz ähnlich wie bei der Stärke zu verlaufen, jedoch ist diese Frage noch weniger geklärt als dort. Nach *Karrer* ist der Aufbau des G. dem der Stärke völlig gleich, es besteht ebenfalls aus polymerisierter Diamylose, hat nur einen anderen Polymerisationsgrad.

Die echten **Cellulosen** sind für die tierischen Fermente unzugänglich, werden aber trotzdem im Darm der Pflanzenfresser in großem Umfange gespalten, und zwar durch die Bakterien des Darmes. So wird ein Teil der in der Cellulose vorhandenen Kohlehydrate für die Ernährung des Pflanzenfressers ausgenützt. Durch Säuren werden sie über Cellobiose in Glukose gespalten. Unter dem Sammelbegriff C. versteht man aber auch z. T. leichter spaltbare Zellwandstoffe, die auch vom Darmsaft angegriffen werden können, z. B. in jungen Gemüsen (§ 196).

Die Konstitution der Cellulose ist nach *Karrer* ganz analog der Stärke. Die Grundlage ist das *Cellosan*, ein Anhydrid der Cellobiose, entsprechend der Diamylose. Aus diesem ist durch Polymerisierung das Cellulosemolekül aufgebaut. *Heß* nimmt ebenfalls einen Aufbau durch Nebervalenzen, aber einen anderen Grundkomplex an, den er *Celluxose* nennt. Diese hält er für gerbstoffähnlich gebaut, indem in die Glucose fünf andere Glucosereste glykosidisch verankert werden (vgl. § 26). Bei der Spaltung sitzt ein Glukosemolekül am festesten und bleibt als Cellobiose relativ beständig. Es sei noch bemerkt, daß *Herzog* durch das Röntgenspektrum erwiesen hat, daß Cellulose aus Kristallen besteht und 4 einfachere Bausteine enthält.

§ 37. Glukuronsäure usw.

An die Kohlehydrate schließt man am besten die Besprechung einiger Substanzen an, die im Tierkörper vorkommen und eine gewisse physiologische Rolle spielen. Sie sind vermutlich Produkte des Kohlehydratstoffwechsels.

Glyoxylsäure, $\text{COOH} \cdot \text{CHO}$, eine Aldehydsäure, soll angeblich im Harn vorkommen (?). Ihre Harnstoffverbindung ist das Allantoin.

Wichtiger ist die **d-Glukuronsäure**, $\text{CHO} \cdot (\text{CHOH}_4) \cdot \text{COOH}$, ebenfalls eine Aldehydsäure, die sich von der Glukose ableitet.

Sie findet sich im Komplex der Chondroitinschwefelsäure und kommt sehr häufig im Harn vor, und zwar nicht als solche, sondern in Bindung mit den verschiedensten aromatischen Alkoholen oder Phenolen als Glykoside. Solche bilden sich besonders aus den Fäulnisstoffen des Darmes, Indoxyl, p-Kresol usw. oder nach Einführung von Giften in den Körper, wie z. B. Euxanthon, Antipyrin usw. Es handelt sich um eine Entgiftungsreaktion: der Körper macht durch Anlagerung der Glukuronsäure die betreffenden Gifte unschädlich und scheidet sie in diesen Verbindungen aus den Säften aus, ganz analog wie er sie auch eventuell an Schwefelsäure und Glykokoll bindet (§ 9). Man spricht demgemäß von gepaarten Glukuronsäuren. Indoxyl- und Kresolglukuronsäure sind rein aus Harn isoliert, sie bilden die normalen Glukuronsäuren des Harns (*Neuberg*). Diese Glykoside reduzieren an sich nicht, wenn man sie aber mit Säuren erhitzt, wird der Paarling abgespalten, und die freie Glukuronsäure wirkt reduzierend, kann also eventuell bei der Harnuntersuchung Zucker vortäuschen. Alle diese Glykoside sind linksdrehend, durch Bleiessig fällbar. Die freie Glukuronsäure dreht rechts. Eine stereomere Galakturonsäure (von Galaktose abzuleiten) ist ein Bestandteil der Pektinstoffe in Früchten usw. (*Suarez, F. Ehrlich*).

§ 38. Aminosucker.

Eine sehr große physiologische Bedeutung besitzen wahrscheinlich die sogenannten Aminosucker, Stoffe, die einen Übergang von den Aminosäuren und damit den Eiweißkörpern zu den Kohlehydraten bilden. Da zweifellos im Körper aus Eiweiß Kohlehydrat gebildet werden kann, andererseits die Pflanzen aus Kohlehydraten und einfachen Stickstoffsubstanzen Eiweiß und Alkaloide aufbauen, so ist anzunehmen, daß ähnliche Zwischenglieder dabei eine Rolle spielen.

Einen Fingerzeig auf mögliche genetische Zusammenhänge gibt die von *Neuberg* und *Emil Fischer* gefundene Tatsache, daß Aminosäuren sehr leicht durch Reduktion in Aminoaldehyde übergehen. Aminosucker entstehen auch bei der Aufspaltung von Proteinen, besonders reichlich aus den Glykoproteiden, die bis zu 30% gebunden enthalten.

Am längsten bekannt ist das einfache Amin der Glucose, das **d-Glukosamin** (Formel § 29), besser **Chitosamin** nach seinem Zusammenhange mit Chitin; denn nach *Levene* hat es nicht die Konfiguration der Glucose, sondern der Mannose. Es ist leicht zugänglich durch einfache Hydrolyse des Chitins, das den Hauptbestandteil des Panzers der Krebse bildet (s. u.).

Farblose Nadeln, leicht löslich in Wasser, alkalisch reagierend, unbeständig. F. 110°.

Chlorhydrat kristallisiert gut, $[\alpha]_D = \text{ca.} + 70^\circ$. Stark reduzierend. Osazon ist identisch mit Mannosazon, resp. Glukosazon (§ 25).

Es scheint als Formylverbindung im Harn vorzukommen, wo es vielleicht mit Dimethylaminobenzaldehyd die bekannte *Ehrlichsche* Reaktion gibt (vgl. aber § 56).

Chitosamin geht bei Einführung in den tierischen Organismus unverändert in den Harn über. Es läßt sich sowohl in Mannose wie in Glucose

überführen; bei der direkten Abspaltung der NH_2 -Gruppe durch salpetrige Säure entsteht aber keins von beiden, sondern die Chitose $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5$, eine 2,5 Anhydro-Mannose, die bei der Oxydation in Anhydromannonsäure (Chitonsäure) übergeht.

Ein zweites Hexosamin, das Chondrosamin, hat *Levene* aus der Chondroitinschwefelsäure (s. u.) isoliert. $[\alpha]_D$ des Chlorhydrates = + 93°. Es leitet sich von der Talose ab.

Andere einfache Aminozucker sind bisher als natürlich vorkommend nicht bekannt, einige sind synthetisch hergestellt worden, die dazugehörigen Hexosaminsäuren (8 d-Verbindungen) sind von *Levene* dargestellt und untersucht worden.

Die Bindung der Hexosamine in den natürlichen Stoffen ist verschiedener Natur.

In den Proteinen scheinen auch einfachere Komplexe vorzukommen. So hat man z. B. aus Eialbumin ein Diglukosamin, das Albumin erhalten.

Ein weiteres nicht reduzierendes Diglukosamin, in dieser Form an Phosphorsäure und Lignocerinsäure gebunden, ist als ein neuartiges Gehirnphosphatid von *S. Fränkel* aufgefunden worden (§ 20).

In den Glykoproteiden und im Knorpel ist das Hexosamin in komplizierter Bindung an Schwefelsäureester vorhanden. Es sind bisher zwei solcher Stoffe dargestellt, die Chondroitinschwefelsäure aus Knorpel usw., und die Mukoitinschwefelsäure aus Schleimstoffen des Magens und des Nabelstranges, sowie aus Mukoiden und Ovarialcysten. Erstere enthält Chondrosamin, letztere Glucosamin. Chondrosamin ist mit Glukuronsäure gekuppelt zum Chondrosin, und dieses wieder an Acetyl und Schwefelsäure gebunden.

Andere Schwefelsäureester liegen vielleicht in den Glucothionsäuren vor, doch ist über diese noch nichts Sicheres bekannt.

Verschiedene synthetische Kohlenhydratschwefelsäureester erhielt *Neuberg* durch Behandlung von Zuckerarten mit Pyrosulfat oder Chlorsulfonsäure. Auch fand er im Agar eine natürlich vorkommende Polysaccharidschwefelsäure.

Ein schwefelfreier Komplex ist dagegen das **Chitin** der Krustaceenpanzer, das auch sonst, z. B. in Insektenflügeln und in Pilzen zu finden ist. Es ist ein Komplex von Acetylverbindungen des Chitosamins. Bei der Spaltung liefert es zunächst kristallisierende Salze des Chitosans, eines polymeren Acetylchitosamins.

§ 39. Physiologie der Kohlehydrate.

Die Kohlehydrate gehören zu den allerwichtigsten Stoffen der lebenden Welt. Es gibt keine Zelle, die sie nicht enthielte. Sie sind meist in Form der unlöslichen Polysaccharide Glykogen resp. Stärke in den Zellen abgelagert; man darf aber wohl mit Sicherheit annehmen, daß auch die eigentliche lebende Substanz, das Protoplasma, Kohlehydrate enthält. Ihre synthetische Bildung erfolgt ausschließlich in den grünen Pflanzen. Nur diese haben die Fähigkeit, aus den Elementen Kohlensäure und Wasser mit Hilfe des Chlorophylls jene Synthese auszuführen, die zur Bildung zunächst der Zucker führt. Es ist dies eine Reaktion, zu der die Aufnahme und Umwandlung von Energie, und zwar der strahlenden Energie der Sonne, nötig ist; und dabei spielt das Chlorophyll eine Rolle als Katalysator, durch Bildung einer lockeren Verbindung mit CO_2 (*Willstätter*). Man kann diese Reaktion

bis zu einem gewissen Grade nachahmen, wenn man im Versuch Kohlensäure und Wasser dem Einflusse elektrischer Energie aussetzt. Auch dann erhält man Zucker. Der erste Akt dieses Prozesses ist die Reduktion des Kohlendioxyds zu Formaldehyd (*v. Baeyer, Willstätter*). Daß sich aus diesem leicht durch Kondensation Zucker bilden können, ist bereits erwähnt (§ 28). Indessen bleibt in den Pflanzen die Synthese auf diesem Punkte nicht stehen. Soweit der Zucker nicht im Lebensprozeß der Pflanze selbst verwertet wird, als Kraftquelle dient, wird er zum größten Teil weiter kondensiert, und zwar zum Teil zu Disacchariden usw., vor allem aber zu Stärke, die den eigentlichen Reservestoff darstellt, sowie zu Cellulosen und Hemicellulosen, die zum Aufbau des Gerüsts der Pflanze unentbehrlich sind. Außerdem aber müssen wir annehmen, daß die Pflanze aus den Zuckern auch ihre sonstigen Bestandteile aufbaut, da sie ja neben ihnen nur anorganische Salze zur Verfügung hat. Einerseits also müssen durch Anlagerung von Ammoniak auf irgendeinem Wege die pflanzlichen Proteine entstehen¹⁾. Man hat nun in der Tat einige Anhaltspunkte, wie sich aus Zuckern zunächst Aminozucker, dann Aminoaldehyde (§ 38) und Aminosäuren bilden können, so daß die Eiweißsynthese, wenn auch im einzelnen nicht aufgeklärt, doch dem Verständnis keine allzugroßen Schwierigkeiten darbietet. Auch die Zusammenhänge zwischen den Zuckern und den zahllosen cyclischen Stoffen, welche die Pflanzen bilden, Alkaloiden, Terpenen usw., sind nicht außerhalb des Verständnisses, denn wir wissen, daß die Zucker und die Aminoaldehyde ziemlich leicht Ringschließungen eingehen, so zu Furfurol, zu Pyrazin, zu Imidazol. Auch die cyclischen Zucker (§ 43) spielen dabei wohl eine Rolle. Jedenfalls sind die Zucker als Ausgangspunkt vieler wichtiger Synthesen in der Pflanze anzusehen.

Nun kommt die pflanzliche Nahrung in den Tierkörper. Durch die Verdauung werden Stärke und Disaccharide im Darm gespalten, so daß wir nur mit den Monosen als eigentlichen Nährstoffen zu rechnen haben. Als solche kommen d-Fruktose aus Rohrzucker, d-Galaktose aus Milchzucker, gelegentlich d-Mannose in Betracht. Diese werden aber zum mindesten für die Glykogenbildung erst in Glukose umgelagert, die also für den Stoffwechsel der einzige Nährstoff ist. Alle anderen Zucker, auch die Pentosen, sind keine Nährstoffe. Die Bienen werden so gut wie gar nicht vom Darm resorbiert. Es gelangt also Zucker vom Darm her ins Blut. Dort findet sich nun auch Zucker aus einer anderen Quelle, nämlich solcher, der im Stoffwechsel aus Glykogen und aus Eiweiß entstanden ist. Wenn auch der chemische Weg noch nicht geklärt ist, so ist doch die Entstehung von Zucker aus Eiweiß bei Kohlehydratmangel sicher erwiesen (*Pflüger*). Daß aus Fett Zucker werden kann, ist ebenfalls zum mindesten für pathologische Zustände (Diabetes) sicher, es ist aber fraglich, ob nicht etwa das Glycerin allein umgewandelt wird, und ferner, ob nicht etwa die Fettsäuren erst zu Eiweiß und dann zu Zucker werden. Aus allen diesen Quellen wird der Zuckervorrat des Blutes gespeist und zwar bleibt er in der Norm völlig konstant, da ein gewisser

¹⁾ Es erscheint denkbar, daß auch Blausäure HCN zu den primären Assimilationsprodukten der Pflanze gehört, und ihrerseits zu den Synthesen der stickstoffhaltigen höheren Komplexe dient; wobei dann wohl die einfacheren stickstoffhaltigen Basen (Amine usw.) als Zwischenglieder anzusehen sind.

Gehalt an diesem Nährstoff jeweilig unbedingt erforderlich ist. Der Überschuß wird weiter verändert, und zwar in dreierlei Form. Ein Teil wird schnell in Glykogen umgewandelt, und vor allem in Leber und Muskeln, abgelagert.

Das Glykogen dient als Reserve. Sobald der Zucker des Blutes im Stoffwechsel der Gewebe verbraucht ist, wird in der Leber immer wieder neuer Vorrat durch die Zellfermente freigemacht. Im Hunger und bei strenger Muskelarbeit gelingt es, die Depots fast völlig zu erschöpfen; sobald aber wieder Nahrung zugefügt wird, werden sie wieder ergänzt. Diese Glykogendepots sind zur Erhaltung des Blutzuckers (s. o.) so unentbehrlich, daß sie auch dann angelegt werden, wenn gar kein Zucker in der Nahrung zugeführt wird: dann wird eben Eiweiß, vielleicht auch Fett in Zucker übergeführt, um Glykogen ablagern zu können. Damit hängt wahrscheinlich der Fetttransport von den anderen Geweben in die Leber bei kachektischen Krankheiten zusammen. Daß diese Depots nicht in Form von Zucker selbst niedergelegt werden, hat seinen Grund darin, daß Zucker ein leicht löslicher Stoff mit starkem osmotischen Drucke ist, der nicht in unbegrenzten Mengen in der Blutbahn kreisen kann. Er müßte also ausgeschieden werden, sollen nicht die osmotischen Verhältnisse des Körpers gestört werden, und um das zu vermeiden, wird er eben in eine unlösliche, osmotisch unwirksame Form übergeführt.

Ist die Ernährung mit Kohlehydraten eine sehr reichliche, wie bei der Mast, so kann ferner der Fall eintreten, daß die Glykogendepots sozusagen überlastet sind, dann wird der überschüssige Zucker in Fett verwandelt durch einen im wesentlichen reduzierenden Vorgang (vgl. § 18), und als solches in den Fettdepots abgelagert.

Ein anderer, kleinerer Teil des Zuckers wird in irgendeiner Form in die lebende Substanz aufgenommen. Darüber wissen wir noch so gut wie nichts.

Die wichtigste Rolle des Zuckers schließlich ist seine Verwendung als Energiequelle. Der Zucker wird im Stoffwechsel oxydiert und gibt dabei seine freie Energie ab, die nun zur Leistung von Arbeit, z. B. Drüsenarbeit oder Muskelarbeit verwendet wird. Gleichsam als Nebenprodukt entsteht dabei Wärme. Ob der Zucker das einzige Material ist, das diese Energie direkt abgeben kann, ob tatsächlich, wie behauptet worden ist, die Fette vorher im arbeitenden Muskel in Zucker oder zuckerähnliche Stoffe oxydiert werden müssen (§ 181), sei hier nicht weiter erörtert. Jedenfalls bilden Kohlehydrate unzweifelhaft die letzte unmittelbar bei der Muskelkontraktion verbrauchte Quelle der Energie, und allgemein betrachtet, bei unbeeinflusster Nahrungsaufnahme eine Hauptquelle der Energie. Und deswegen sind die Glykogendepots so wichtig, weil sie einen ständigen und leicht zu verwertenden Vorrat an Energie für etwa plötzlich erforderte größere Leistungen des Körpers darstellen. Man hat sie ganz passend verglichen mit dem „täglichen Gelddepot“, das man auf der Bank liegen und jeden Tag zur Verfügung hat, während die schwerer mobilisierbaren Fettdepots sozusagen Wertpapiere darstellen, die man erst zum Verkauf bringen muß.

Bei dieser Leistung gibt also der Zucker seine Energie her, indem er mit Sauerstoff in Beziehung tritt, oxydiert wird. Dabei entsteht schließlich Kohlendioxyd und Wasser. Wie aber dieser Prozeß vor sich geht,

darüber haben wir noch keine gesicherte Kenntnis. Erst in allerjüngster Zeit beginnt sich das Dunkel etwas zu lichten, wenn auch noch nichts bewiesen erscheint. Danach walten in der Zelle des tierischen Organismus ähnliche Fermente wie in der Hefe (§ 30). Der Zucker wird also zuerst quasi angegoren bis zu den labilen Zwischenprodukten, die sich bei Abwesenheit von O_2 in Alkohol oder in Milchsäure umlagern können; bei Anwesenheit von O_2 hingegen, also im normalen Stoffwechsel, werden diese labilen Stoffe nun von den oxydierenden Fermenten der Zelle angegriffen und schließlich zu den Endprodukten oxydiert. Wie gesagt, ist das eine Hypothese, die sich vorläufig im wesentlichen auf Experimente an pflanzlichen Zellen stützen läßt (*Palladin*).

Jedenfalls hat man guten Grund, anzunehmen, daß zum mindesten bei einem Teile des Zuckers die erste Phase der Aufspaltung ohne Aufnahme von Sauerstoff verläuft, sei es, daß direkt Milchsäure entsteht, oder auf dem eben berührten Umwege über die „Zwischenkörper“, aus denen unter anderen Bedingungen auch Alkohol entstehen kann, der ja auch im Tierkörper gefunden worden ist (§ 1). Und diese Auffassung ist äußerst wichtig für die Bedeutung der Kohlehydrate als Energiespender für die Muskelarbeit. Denn die Bildung von Milchsäure resp. Alkohol aus Zucker ist eine Reaktion, die Energie liefert, ohne daß Sauerstoff aufgenommen werden muß. Sie ist also eine Energiequelle in allen den Fällen, wo der Muskel arbeiten soll, ohne genügende Mengen Sauerstoff zur wirklichen Verbrennung zur Verfügung zu haben. Dies ist dauernd der Fall bei einigen parasitisch lebenden Tieren (Eingeweidewürmer, Fliegenlarven im Darm), die ihren gesamten Energiewechsel auf diesem Wege aus Kohlehydraten durch anaerobe Umsetzungen decken (*Weinland*); es kommt aber auch bei Fröschen (*Lesser*) und sogar bei Warmblütern zeitweise vor. Die in Freiheit gesetzte Energiemenge bei der Milchsäurebildung und ähnlichen Vorgängen ist relativ zwar nicht groß im Verhältnis zur totalen Verbrennung, aber groß genug, um dem Muskel über eine kurze Zeit des Sauerstoffmangels hinwegzuhelfen. Und diese Notwendigkeit tritt auch im scheinbar normalen Leben oft genug ein, da, wie *Zuntz* berechnet hat, bei jeder starken Muskelanstrengung in der ersten Zeit der Sauerstoff des Blutes nicht ausreicht, um eine völlige Verbrennung zu bewirken. Es geht also der späteren Anpassung bei solchen Anstrengungen stets eine Periode relativer Sauerstoffnot vorher, und dabei muß die Milchsäurebildung als vorläufige Energiequelle einsetzen. Dann erst beginnt bei verstärkter Sauerstoffzufuhr der normale Muskelstoffwechsel (§ 254). Dieses Vermögen, ohne Sauerstoff Energie zu liefern, ist aber den Kohlehydraten allein gegeben, und deshalb spielen sie in der Lieferung von Energie für Arbeit eine ganz überragende Rolle; deshalb gibt sich der Organismus die größte Mühe, seine Glykogendepots immer wieder zu ergänzen, und sollte dies selbst im Hunger auf Kosten des Körpereiß geschehen. Die Kohlehydrate sind absolut unentbehrliche Energiereservoirs für die Zeiten des Sauerstoffmangels, und können dabei weder durch Fett noch durch Eiweiß direkt ersetzt werden. Insofern sind also nicht alle Kraftspender qualitativ gleichwertig. Gleichwertig sind sie — annähernd — nur in quantitativem Sinne insofern, als sie bei restloser Verbrennung im Maße ihrer physiologischen Verbrennungswärme ausgenützt werden können. Näheres s. bei Stoffwechsel (§ 181).

Störungen des Zuckerstoffwechsels. Neben einer seltenen und klinisch fast ohne Erscheinungen verlaufenden Anomalie, der Pentosurie, kommt als sehr wichtige Störung, die sich von vorübergehenden und nebensächlichen Erscheinungen bis zur rapide tödlich verlaufenden Krankheit steigern kann, die Glykosurie resp. der Diabetes mellitus in Betracht. Die Pentosurie ist in ihren Ursachen völlig unbekannt: es tritt eine Pentose, meist Arabinose, im Harn auf. Auch eine Fruktosurie kommt (selten) vor.

Die Glykosurie ist als solche meist nur eine Folge der Hyperglykämie, d. h. der Überladung des Blutes mit Zucker, der dann das normale Nierenfilter durchbricht und im Harn erscheint. Ob es, außer bei Vergiftungen, vor allem mit Phlorizin, einen reinen Nierendiabetes gibt, d. h. ob die irgendwie geschädigte Niere die Eigenschaft verliert, den normalen Blutzucker zurückzuhalten, ihn vielmehr in den Harn überführt, ist unsicher. Möglich ist es, denn die Niere verliert nach *Hamburger* sehr leicht ihre Fähigkeit, Glucose zu retinieren, schon durch einen Wechsel im Gehalt an Ca-Ionen im Blute. Wir wollen aber davon absehen und nur nach den Ursachen der Hyperglykämie fragen, diese als Voraussetzung der Glykosurie betrachten. Diese kann nun die mannigfachsten Ursachen haben: einfache Überladung des Organismus mit Zucker kann durch Insuffizienz der Glykogenbildung in der Leber zur Ausschüttung von Zucker führen (alimentäre Glykosurie), obwohl manchmal enorme Dosen von Zucker nicht dafür genügen, vielmehr glatt verbrannt werden. Dann aber treten Glykosurien auf, wenn irgendwie der Sympathicus gereizt wird: Durch den sog. Zuckerstich in den IV. Ventrikel (*Cl. Bernard*), durch Erregungen usw. Diese Reizglykosurie steht aber weiter in engstem Zusammenhang mit der vom Sympathicus innervierten Nebenniere. Adrenalininjektion bewirkt ebenfalls Glykosurie. Ebenso führen Reizungen der Schilddrüse und Hypophyse, als der Synergisten der Nebennieren, zu Glykosurien. Diese Hyperglykämien beruhen wohl ganz vorwiegend nicht auf einem herabgesetzten Abbau des Zuckers, etwa durch Hinderung eines glykolytischen Fermentes, sondern auf einer Mobilisierung des Leberglykogens, also einer vermehrten Zuckerbildung, evtl. kombiniert mit einer erleichterten Ausscheidung durch die Niere, so daß die Glykosurie relativ stärker ist als die Hyperglykämie.

Nach *E. J. Lesser* ist die Hauptursache für diese Mobilisierung des Glykogens die Aufhebung der räumlichen Trennung von Glykogen und Amylase in der Leberzelle durch einen die Permeabilität verändernden Reiz.

Wie weit aber die Wirkung dieser endokrinen Drüsen nun auch mit der Pathogenese des echten Diabetes zusammenhängt, ist ein bisher unlösbares Problem. Hier tritt noch mit ausschlaggebender Bedeutung eine weitere endokrine Drüse in den Vordergrund, nämlich das Pankreas, und zwar als Gegenspieler der Dreieit: Nebenniere, Schilddrüse, Hypophyse. Es ist sicher, daß die normale innere Sekretion des Pankreas die diabetische Glykosurie verhindert, denn bei totaler Entfernung des Organs tritt schwerer tödlicher Diabetes auf, während Zurückbleiben eines winzigen Restes oder Transplantation ihn verhindert. Aber worin diese Wirkung beruht, wissen wir nicht sicher. Der Beweis dafür, daß dieses Pankreashormon an sich unentbehrlich ist für den normalen Zuckerabbau, daß also der Diabetes ein primäres Versagen des Pankreas ist, ist zwar mit Wahrscheinlichkeit, aber nicht mit Sicherheit geführt, ebensowenig sicher aber ist die andere Ansicht, daß der Diabetes eine Anomalie hauptsächlich der Zuckerbildung ist, die von den anderen genannten endokrinen Drüsen ausgeht, und daß das Pankreashormon diese Wirkung paralyisiert; daß also der echte Diabetes auf einer Überfunktion der Adrenalin-Trias

neben einer Unterfunktion des Pankreas beruht. Auf diese völlig ungeklärte Frage werden wir (§ 248) nochmals zurückkommen. Hier sei nur zusammenfassend angenommen, daß der menschliche Diabetes, wie er klinisch die wechselreichsten Bilder liefert und von den leichtesten chronischen Fällen mit intermittierender Glykosurie bis zum rapide tödlichen „schweren“ Diabetes mit Acetessigsäurebildung (§ 8), Koma usw. schwanken kann, wie er mit Nieren- und Gefäßkrankheiten verbunden sein kann; so auch wohl physiopathologisch alles eher ist, als eine einheitliche Anomalie. Auch die führenden Kliniker neigen dazu, mehrere Diabetesformen anzunehmen; mindestens neben dem pankreogenen noch einen neurogenen, der von Reizungen eines labil veranlagten Nervensystems ausgeht und wohl am ersten mit Sympathicus und Nebennieren zusammenhängt (*v. Noorden, Falta*); dazu kommt vermutlich noch häufig ein hypophysogener, der z. B. die Harnflut als charakteristisches Hypophysenzeichen trägt (*Brugsch*). Damit verzichtet man zwar auf Einheitlichkeit, gewinnt aber an Sicherheit der Erklärung. Daß die Ausscheidung der „Acetonkörper“ an sich nicht mit dem Zuckerabbau zusammenhängt, sondern eine Anomalie des Fettstoffwechsels bei Mangel an Zuckeroxydation ist, haben wir (§ 8) mitgeteilt.

II. Die cyclischen Substanzen des Tierkörpers.

§ 40. Im Tierkörper kommen eine Reihe von Stoffen vor, die sich vom Benzolkern ableiten lassen, und die man als isocyclische oder carbocyclische Substanzen bezeichnet, sowie solche, die stickstoffhaltige, sogenannte heterocyclische Ringe enthalten.

Zu den isocyclischen Ringen gehören die Cholesterine und ihre Abkömmlinge, die Gallensäuren.

Unter den heterocyclischen finden wir die Abbauprodukte der Nucleinsäuren, die Purine und Pyrimidine.

Beide Gruppen endlich sind vertreten unter den Abbauprodukten der Proteine. Das Proteinmolekül enthält außer den bereits beschriebenen Aminosäuren der Fettreihe noch weitere, die einen Benzolring tragen, und solche, die von den heterocyclischen Kernen des Pyrrols, Indols und Imidazols abzuleiten sind.

Die Proteine werden im Darmkanal mehr oder minder vollständig in ihre Bestandteile gespalten. Was von den Spaltprodukten die Darmwand passiert hat, oder was sich aus Körpereweiß selbst im physiologischen Abbau gebildet hat (vgl. § 83ff.), wird nun im Stoffwechsel verändert. Meist geht das weiter bis zu den Endprodukten Harnstoff, CO_2 und Wasser. Außer diesem direkten Abbau gibt es aber noch Nebenwege, sei es, daß im normalen Stoffwechsel sich aus den Abbauprodukten stickstoffhaltige Stoffe bilden, die bestimmte Funktionen im Körper auszuüben haben, sei es, daß sich unter krankhaften Bedingungen Vorgänge einstellen, die auf solchen abweichenden Wegen verlaufen.

Diese Vorgänge spielen nun gerade bei den cyclischen Abbauprodukten der Proteine eine sehr viel wichtigere Rolle als bei denen der Fettreihe. Denn nur bei ersteren können wir experimentell entscheiden oder wenigstens theoretisch postulieren, daß die dabei entstehenden Stoffe, eben weil sie aromatischer Natur sind, aus Proteinen entstanden sein müssen, da eben (abgesehen von den Nucleinsäuren) andere cyclische Kerne nicht zur Verfügung stehen.

So darf man wohl annehmen, wenn auch die Einzelheiten noch völlig unbekannt sind, daß z. B. die Blutfarbstoffe und ihre Derivate z. T. aus Proteinen entstehen (soweit nicht etwa bei der nahen Verwandtschaft zum Chlorophyll die pflanzlichen Farbstoffe die Quelle sind), ebenso die Hormone.

Unter den letzteren spielen allem Anschein nach die aus den Aminosäuren entstandenen proteinogenen Amine eine Rolle. Bisher sind zwei Vertreter

dieser Gruppe bekannt geworden: das Adrenalin und das Histamin (§ 46). Das analoge Tyramin ist bisher nur in Pflanzen (*Secale*) gefunden worden. Es ist aber wahrscheinlich, daß im Stoffwechsel noch mehr solcher wirksamer Stoffe entstehen.

Neben diesen Stoffwechselprodukten der Proteine finden wir im Körper aber weiterhin eine Reihe von Substanzen der aromatischen und heterocyclischen Reihe, die eine etwas abweichende Herkunft haben. Sie entstehen nämlich primär im Darm bei der Fäulnis aus den Abbauprodukten der Proteine; sie werden aber dann resorbiert und unterliegen nun im Stoffwechsel sekundär bestimmten Umwandlungen, ehe sie im Harn erscheinen. Auch diese Stoffe werden wir hier als Körperstoffe behandeln. Dagegen sollen die zahllosen Stoffe, die man nach Eingabe körperfremder cyclischer Verbindungen im Harn usw. aufgefunden hat, hier völlig übergangen werden.

A. Isocyclische (carbocyclische) Stoffe.

Benzolderivate.

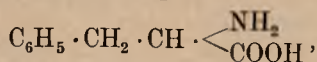
Die beiden Stoffe, aus denen sich alle im Tierkörper aufgefundenen Benzolderivate bilden, sind das Phenylalanin und das Tyrosin. Diese Aminosäuren entstehen bei der Hydrolyse der Eiweißkörper neben den Aminosäuren der Fettreihe, so daß wegen ihrer allgemeinen Eigenschaften usw. auf § 9 verwiesen sei.

Aus ihnen beiden entstehen im Stoffwechsel einige weitere im Körper auffindbare Substanzen, von denen das Adrenalin und die Homogentisin-säure die wichtigsten sind.

Aus ihnen entstehen ferner im Darmkanal durch Bakterienwirkung Phenol und Kresole, die resorbiert, durch Schwefelsäure resp. Glukuronsäure entgiftet und im Harn wieder ausgeschieden werden.

Spaltprodukte der Proteine.

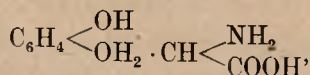
l-Phenylalanin, Phenyl- α -aminopropionsäure,



als Spaltprodukt der Proteine 1881 entdeckt. Auch synthetisch hergestellt, aus der d, l-Benzoylverbindung mit Hilfe des Brucinsalzes erhalten (§ 9).

Blättchen, ziemlich schwer löslich in Wasser, unlöslich in Alkohol und Äther. F. 283° unter Zersetzung; $[\alpha]_D = -35^\circ$. Gibt mit HNO_3 Gelbfärbung, worauf die bekannte Xanthoproteinreaktion der Eiweißstoffe beruht.

l-Tyrosin, p-Oxyphenyl- α -aminopropionsäure,



ist eines der am längsten bekannten Eiweißspaltprodukte (*Liebig* 1846). Synthetisch nach verschiedenen Methoden hergestellt, durch Brucin aus der racemischen Verbindung zu gewinnen.

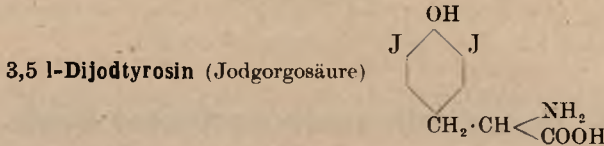
Tyrosin findet sich gelegentlich bei schweren Stoffwechselstörungen (Phosphorvergiftung) im Harn.

l-Tyrosin ist deshalb schon so früh aufgefunden worden (ähnlich wie l-Leucin), weil es sich wegen seiner Schwerlöslichkeit in kaltem Wasser überall spontan abscheidet, wo Eiweiß abgebaut wird. In heißem Wasser ist es ziemlich leicht löslich (1 : 150). Kristallisiert in charakteristischen zu Büscheln vereinigten Nadeln vom F. ca. 315° unter Zersetzung. $[\alpha]_D$ des Chlorhydrates = — 8 bis — 16°, je nach der Konzentration der verwendeten HCl.

Tyrosin gibt mit *Millons* Reagens (HgNO₃ in HNO₃ mit etwas Nitrit) die bekannte Rotfärbung der Proteine.

Nachweis: *Piriasche* Reaktion: Tyrosin in konzentrierter H₂SO₄ gelöst; neutralisiert und mit 1 Tropfen FeCl₃ versetzt, gibt violette Färbung.

Mörnersche Reaktion: Tyrosin gibt mit starker H₂SO₄ und etwas Formaldehyd Grünfärbung.



ist das Spaltprodukt einiger natürlich vorkommender jodhaltiger Proteine, des Gorgonins und Spongins (§ 91), die z. T. auch die entspr. Bromverbindung enthalten. Aus künstlich jodierten Proteinen ist diese Substanz ebenfalls erhalten worden; Thyreoglobulin dagegen enthält den Tryptophankern (§ 46).

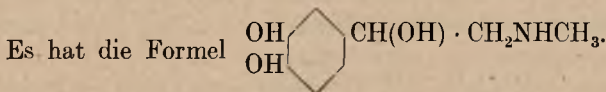
Aus Tyrosin entsteht durch CO₂-Abspaltung das Oxyphenyläthylamin oder Tyramin C₆H₄ $\begin{cases} \text{OH} \\ \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2 \end{cases}$. Es ist eine pharmakologisch wirksame Substanz, bisher freilich nur in pflanzlichen Giften, z. B. im *Secale* gefunden worden.

Ein Tyrosinanhydrid findet sich im Gemisch der tryptischen Verdauung von Casein (*Fränkel*).

Ein Dioxyphenylalanin findet sich in Samen und soll auch in der menschlichen Haut als Chromogen der Pigmente vorkommen (§ 119).

§ 41. Adrenalin, Homogentisinsäure, Bedeutung der Hormone.

l-Adrenalin, Suprarenin, ist der charakteristische Bestandteil der Nebenniere (s. unten). Es wird aus dieser dargestellt, auch die Synthese ist gelungen.



Es ist also ein Methylaminoderivat eines Oxaethylbrenzkatechins.

Findet sich auch im Speichel einer Kröte (*Bufo agua*). Kristalle vom F. 212°. Schwer löslich in Wasser und Alkohol. Unlöslich in Äther. Löslich in Säuren, da es basischer Natur ist. $[\alpha]_D = -53^\circ$ in H₂SO₄, in Essigsäure 43°. Wirkt reduzierend. Geht durch Luft in braunen Farbstoff über, ein Vorgang, der durch oxydierende Fermente erheblich verstärkt wird (s. unten).

Im Körper entsteht Adrenalin vermutlich aus dem Tyrosin. Sicheres ist noch nicht bekannt.

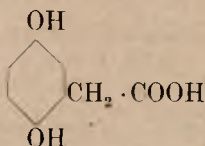
Bedeutung des Adrenalins, die Hormone. Das Adrenalin ist einer der wenigen (mit Histamin und Thyroxin (§ 46)) bisher chemisch genau erkannte Vertreter einer sehr wichtigen Klasse von Körpern, der sogenannten Hormone. Fast alle Organe bilden ganz spezielle Stoffe, die in der Regulierung der Funktionen eine oft entscheidende Rolle spielen. Am besten physiologisch erkannt sind die Stoffe, die in den „endokrinen“ Drüsen (mit innerer Sekretion) gebildet werden, der Schilddrüse, der Neben-

niere, der Hypophyse und dem Pankreas, die sog. Inkrete (*Abderhalden*). Auch in den Genitaldrüsen werden sie gebildet und im Darm. Welcher Art chemisch diese Stoffe sind, läßt sich nicht sagen, sie gehören wahrscheinlich ganz verschiedenen Klassen an. Ein Hormon der Thyreoidea ist z. B. ein jodiertes Tryptophan (Thyroxin), eines der Hypophyse das Histamin (§ 46), andere scheinen Lipoide zu sein. Alles weitere über ihre physiologische Bedeutung s. §§ 239 ff.

Von sonstigen im Tierkörper normal vorkommenden Benzolderivaten sei nur erwähnt das Chinon $C_6H_4O_2$, das in der Assel *Julus* gefunden wurde, sowie die Carminsäure der *Cochinillea*, die sich von einem Doppelringe Hydrinden ableitet.

Aus diesen aromatischen Stoffen entstehen sicherlich auch viele **Pigmente** der Tiere. Tyrosin geht durch ein oxydoreduzierendes Ferment, Tyrosinase, in Pigmente über (*Fürth*). Ein Dioxyphenylalanin soll das Chromogen des normalen dunklen Pigmentes der Menschenhaut sein, wird durch eine angeblich spezifische Oxydase (§ 117) gefärbt (Dopamelanin). Durch Oxydation verschiedener aromatischer Stoffe entstehen die Tinte der *Sepia* (*Neuberg*), die Hauptpigmente der Insekten und auch der höheren Tiere, das Pigment der Chorioidea, der Tumoren, kurz alle die braunen oder schwarzen Pigmente, die man als **Melanine** zusammenfaßt. Diese Oxydation geht häufig spontan an der Luft vor sich (Alkapton s. u.), wie so vielfach bei aromatischen Basen, und wird durch Fermente erheblich beschleunigt. Auch beim Kochen mit Säuren entstehen schwarzbraune Stoffe, die sog. Huminstoffe, die allerdings hauptsächlich aus Tryptophan bei Anwesenheit eines Aldehyds oder Ketons sich bilden. Die ebenfalls Huminsäuren genannten dunklen Stoffe, die sich aus Zuckern durch Alkalien bilden, sind nach *Fr. Fischer* keine Benzol-, sondern Furan-derivate.

Homogentisinsäure, 1,4-Dioxyphenyl-3-Essigsäure



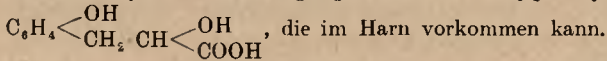
kommt im Harn ausschließlich bei der Alkaptonurie, einer sonderbaren Anomalie des Eiweißstoffwechsels, vor. Der Harn färbt sich dabei schnell dunkel, weil die Homogentisinsäure leicht zersetzlich ist. Krankheitssymptome fehlen.

Prismen, leicht löslich in Wasser, Alkohol, Äther. F. 146°. Stark reduzierend. Auch synthetisch hergestellt.

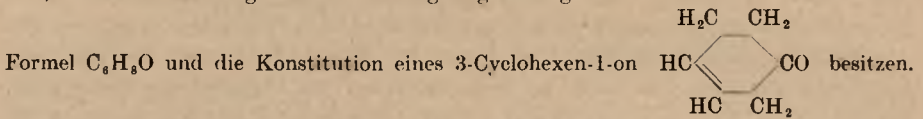
Die Alkaptonurie ist wichtig geworden für die Aufklärung des normalen Eiweißstoffwechsels. Die Hauptfrage ist die: Ist die Homogentisinsäure ein Zwischenprodukt, das aber der normale Organismus weiter zerstört, so daß der Zufall dieser Abnormität nur einen Einblick in das normale Getriebe gestattet; oder tritt die Homogentisinsäure überhaupt im normalen Stoffwechsel nicht auf? Der normale Mensch verbrennt Homogentisinsäure ganz glatt, so daß sie also ein Zwischenprodukt sein kann. Ob sie es wirklich ist, ist mit absoluter Bestimmtheit nicht zu entscheiden, aber wahrscheinlich gemacht.

Jedenfalls entsteht sie nicht im Darm durch Fäulnis, wie etwa die Phenole (s. unten). Wenn aber die Homogentisinsäure ein Zwischenprodukt ist, so kann ihr Auftreten bei Darreichung bestimmter aromatischer Stoffe an Alkaptonuriker Fingerzeige darüber geben, in welcher Weise aromatische Körper im Stoffwechsel verändert werden. Man hat deshalb mit zahlreichen Stoffen solche Versuche gemacht, die interessante Resultate ergeben haben. Erwähnt sei z. B., daß nach Eingabe von Phenylalanin die Ausscheidung von Homogentisinsäure zunimmt, sowie daß aus Homogentisinsäure sich Acetessigsäure bilden kann.

Aus Tyrosin entsteht gelegentlich noch Oxyphenylmilchsäure



Ein cyclischer Körper soll auch das Uronod, der natürliche Geruchsstoff des Harns sein, der als neutrales gelbes Öl in sehr geringer Menge isoliert worden ist. Er soll die



§ 42. Fäulnisprodukte.

Durch Fäulnis entstehen folgende Stoffe, die sich im Körper auffinden lassen:

Aus Tyrosin:

p-Oxyphenylpropionsäure (OH) $\text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$, im Harn und im Kot.

p-Oxyphenylessigsäure (OH) $\text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$ im Darm und Harn, bei Kaninchen nach Tyrosinfütterung. Sie entstehen vielleicht auch z. T. im Stoffwechsel.

Aus Phenylalanin:

β -Phenylpropionsäure $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$ und Phenylessigsäure $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$, nicht im Harn, aber im Kot; wohl aber tritt ihr Paarling mit Glykokoll, die Phenacetursäure $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$ im Pferdeharn auf.

Aus allen diesen Stoffen entstehen bei weitergehender bakterieller Zersetzung p-Kresol, o-Kresol $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{<} \text{OH} \end{array}$ und Phenol $\text{C}_6\text{H}_5\text{OH}$, sowie geringe Mengen Benzoesäure $\text{C}_6\text{H}_5\text{COOH}$. Diese werden dann im Körper entgiftet, und zwar geschieht das hauptsächlich durch Bindung an Schwefelsäure, wobei z. B. Phenolschwefelsäure $\text{C}_6\text{H}_5\text{O} \cdot \text{SO}_3\text{H}$ entsteht. Diese „Ätherschwefelsäuren“ (gepaarte Schwefelsäuren) sind ständig im Harn und spärlich in der Galle vorhanden. Ihre Menge schwankt stark mit der Ausdehnung der Fäulnisprozesse im Darm. Ebenso finden sich im normalen Harn an Glukuronsäure (§ 37) gebunden Phenol und Indoxyl (*Neuberg*) Andere Entgiftungspaarungen sind die mit Glykokoll (§ 9). Benzoesäure wird fast ausschließlich als Benzoylglykokoll (Hippursäure) ausgeschieden, Phenol und Kresol binden sich nicht an Glykokoll, aber an Glukuronsäure. Alle diese Vorgänge spielen sich wohl hauptsächlich in der Leber ab.

Einige andere Stoffe, wie z. B. Brenzcatechin, das im Harn der Herbivoren vorkommt, sind nicht als Eiweißabkömmlinge, sondern als aus Pflanzenstoffen der Nahrung entstammend anzusehen, ebenso wie die Benzoesäure der Hippursäure bei Pflanzenfressern (§ 9), bei denen auch wohl die großen Mengen von Phenolen nicht allein durch Eiweißfäulnis im Darm entstehen, sondern auch aus aromatischen Bestandteilen der Pflanzennahrung.

Weitere Sterine finden sich überall im Pflanzenreich verbreitet, von denen wir hier nur das Phytosterin, das Sitosterin und das Lupeol nennen wollen. Sitosterin hat nach *Windaus* einen von Cholesterin nur stereochemisch verschiedenen Kern. Aus ihnen bilden sich im Stoffwechsel vermutlich die tierischen Cholesterine, wenn auch irgendwelche sicheren Kenntnisse darüber nicht vorhanden sind; nach einer anderen Annahme sollen sie aus Ölsäure entstehen und sich danach von den Fetten ableiten. Auch die häufig vorkommenden pflanzlichen Saponine sind den Sterinen chemisch verwandt.

Ebenso wahrscheinlich auch die Gruppe der sog. Lipochrome, fettlöslichen Farbstoffen, die sich vielfach in tierischen Geweben vorfinden, so das Lutein in den Zellen des Eierstockes. Diese schließen sich wieder an verwandte Farbstoffe des Pflanzenreiches an, so das Xanthophyll und das Carotin, das auch vielfach in tierischen Organismen gefunden wird. Carotin ist ein Kohlenwasserstoff $C_{40}H_{56}$, der dem Cholestan verwandt zu sein scheint.

Hydrierte Benzolkerne liegen zahlreichen tierischen Giften zugrunde: so dem Cantharidin des Käfers *Lytta vesicatoria*, der „spanischen Fliege“; ferner dem Gift des Aalblutes und der Schnecke *Aplysia*, endlich den den Gallensäuren verwandten Sapo-
toxinen des Kröten- und Schlangengiftes (s. u.).

§ 45. Gallensäuren.

In der Galle der Wirbeltiere kommen eine ganze Reihe von miteinander verwandten Substanzen vor, deren Konstitution der des Cholesterins sehr ähnlich ist. Ihr chemischer Zusammenhang ist von *Windaus* erwiesen worden, der vom Pseudocholestan ausgehend zu einem Derivat der Cholsäure, der Cholansäure (s. u.) gelangte. So entstehen sie wohl auch im Tierkörper aus Cholesterin. Die Konstitution der Gallensäuren ist durch die letzten Arbeiten, vor allem von *Wieland*, in der Hauptsache aufgeklärt (s. u.).

Cholsäure oder Cholalsäure $C_{24}H_{40}O_5$ kommt in der Galle kaum frei vor, sondern gebunden an Glykokoll als Glykocholsäure oder an Taurin als Taurocholsäure, durch deren Spaltung mit Alkalien man sie darstellt.

Sie ist in Kristallen vom F. 198° zu erhalten, die in Wasser schwer löslich sind leichter in heißem Wasser und Alkohol. Mit Alkalien bildet sie lösliche Salze. $[\alpha]_D^{20} = + 35^{\circ}$.

Sie gibt eine äußerst empfindliche Blaufärbung mit Jodlösung, sowie eine Rotfärbung mit Furfurol (*Pettenkofersche* Reaktion).

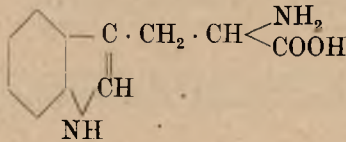
An weiteren Gallensäuren enthält die Menschengalle noch Desoxycholsäure $C_{24}H_{40}O_4$ und die schön kristallisierende Lithocholsäure $C_{24}H_{40}O_3$. Bei anderen Tieren (auch Vögeln und Fischen) sind eine Reihe weiterer Gallensäuren gefunden worden, stets gebunden, meist an Glykokoll, auch an Schwefelsäure.

Die Choleinsäure der Menschengalle ist nach *Wieland* eine Kombination von Desoxycholsäure mit Palmitin- resp. Stearinsäure, und zwar 1 Mol. Fettsäure mit 8 Desoxycholsäure, die auch aus den Komponenten erhalten werden kann und sehr beständig ist.

Nach *Wieland* hängen die drei Säuren: Cholsäure, Desoxycholsäure und Lithocholsäure eng zusammen, und geben bei weiterer Reduktion die Cholansäure $C_{24}H_{40}O_2$. Alle enthalten vier hydrierte Benzolringe und eine aus 5 C bestehende Seitenkette, an der die einzige Carboxylgruppe sitzt. Die Cholsäure enthält drei, die Desoxycholsäure zwei, die Lithocholsäure eine Ketogruppe, und die Cholansäure schließlich ist die einfache Carbonsäure eines Kohlenwasserstoffes Cholan $C_{23}H_{40}$. Bei weiterer Oxydation entstehen durch Aufspaltung eines oder mehrerer Ringe Di- und Tricarbonensäuren, z. B. Biliensäure, Choloidansäure. Die Existenz der C-Seitenkette ist dadurch erwiesen, daß *Windaus* aus Pseudocholestan durch Abspaltung von 3 C von der Isooctylseitenkette der Cholesterine Cholansäure erhielt.

Pyrrolring enthalten (§ 48). Bei der Fäulnis wird der Pyrrolring zu δ -Aminovaleriansäure und norm. Valeriansäure aufgespalten (*Neuberg*).

l-Tryptophan, l-Indolaminopropionsäure

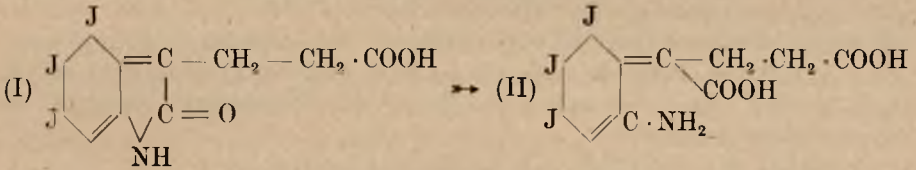


ist ein Spaltprodukt fast aller Proteine. Träger der lange bekannten Bromreaktion der verdauten Proteine (Violettfröbung in schwach saurer Lösung mit Bromwasser). Synthetisch ist erst das racemische Produkt dargestellt (*Ellinger*), Tryptophan ist die Quelle der Indolkörper des Harns (§ 47).

Blättchen, in kaltem Wasser ziemlich schwer löslich. $[\alpha]_D = \text{ca.} - 30^\circ$. Charakteristisch ist die erwähnte Bromreaktion sowie die Violettfröbung mit Dimethylaminobenzaldehyd. Ein Anhydrid des Tr. entsteht bei der tryptischen Verdauung.

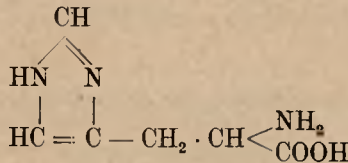
Ein l-Oxytryptophan ist noch nicht sicher als primäres Eiweißabbauprodukt festgestellt. Es bildet sich vielleicht erst bei der Darstellung des Tryptophans.

Sehr wichtig ist die Feststellung *Kendalls*, daß die Thyreoidea ein jodiertes Tryptophanderivat enthält. Er gewann aus Schilddrüsen das Thyroxin als einen kristallisierten Körper, der auch synthetisch hergestellt werden kann. Es ist eine Trihydro-Trijodoxy-n-indolpropionsäure. Seine Formel wird folgendermaßen angegeben (I).



In alkalischer Lösung soll der Ring aufgespalten sein, und zwar zwischen dem CO und dem NH, so daß eine Aminodicarbonsäure entsteht (II). Thyroxin ist jedenfalls eines der Hormone der Thyreoidea; es wirkt gegen Myxoedem.

l-Histidin, β -Imidazol- α -aminopropionsäure



ist 1896 entdeckt und zunächst mit Lysin und Arginin in die Gruppe der Hexonbasen vereinigt worden (§ 11). Auch synthetisch dargestellt.

Blättrige Kristalle. Die wässrige Lösung reagiert stark alkalisch. Weniger löslich in Alkohol, unlöslich in Äther. Die Base dreht links, $[\alpha]_D = - 39,7^\circ$, die Salze rechts. Fällt mit Phosphorwolframsäure. Zur Isolierung dient das Dichlorhydrat.

Durch Abspaltung der Carboxylgruppe aus H. entsteht das Imidazyläthylamin, synthetisch unter dem Namen Histamin dargestellt. Histamin ist eine der wirksamen Prinzipien des *Secale*, kommt aber nach *Abel* auch in der Hypophysis vor. *Abel* fand es aber sogar als ständiges Produkt bei jeder Proteinhydrolyse und schreibt ihm eine allgemeine physiologische Rolle nicht bloß als Hormon der Hypophyse zu. Es hat eine sehr kräftig reizende Wirkung auf die glatte Muskulatur, namentlich des Uterus, und wird als Wehenmittel therapeutisch verwendet (s. a. § 242). Neben seiner konstriktorischen

Wirkung auf die kleinsten Arterien hat es eine stark blutdrucksenkende Wirkung, so daß empfindliche Tiere (z. B. Katzen) unter schweren Kollapserscheinungen (Histaminshock) sterben; diese Wirkung bezieht sich aber auf die Kapillaren, die stark erweitert sind und alles Blut in sich aufnehmen (*Dale*).

Ein Dipeptid aus Histidin, und zwar β -Alanyl-Histidin, ist das im Muskel vorkommende Carnosin.

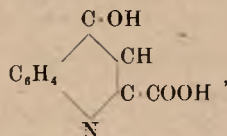
Ein Imidazolderivat ist auch die im Hundeharn gefundene Urocaninsäure, $C_3H_3N_2 \cdot CH : CH \cdot COOH$, die aus Histidin durch Bakterien unter Abspaltung von NH_2 entsteht.

§ 47. Umwandlungsprodukte.

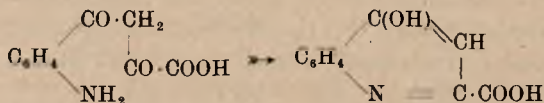
Genauer unterrichtet sind wir nur über die Abkömmlinge des Tryptophans. Eiderseits geht es im Stoffwechsel in einer sehr merkwürdigen Reaktion in Chinolinderivate über; am wichtigsten aber ist der im Darm durch Fäulnis erfolgende Übergang in Indol und einige ähnliche Stoffe, die dann im Harn erscheinen. Über die Schicksale des Histidins wissen wir nichts, außer, daß es zur Bildung von Imidazyläthylamin dient (s. o.); über die des Prolins kann man vorläufig nur Vermutungen hegen.

Die interessanteste Frage ist die nach der Entstehung der so ungemein wichtigen Pigmente der lebenden Organismen, des Chlorophylls einerseits, der Blutfarbstoffe andererseits. Beide enthalten einen Pyrrolring. Es könnte also ein Teil des tierischen Blutfarbstoffes aus aufgenommenem Chlorophyll entstehen, aber auch dann müßte man doch wohl stets für den Blutfarbstoff noch eine Synthese aus Eiweißbruchstücken annehmen, denn auch im bebrüteten Hühnerei und bei ausschließlicher Milchnahrung wird ja Hämoglobin gebildet¹⁾. Fragt sich nur, ob der Pyrrolring der Proteine dazu herangezogen wird, oder, wie andere annehmen, das Tryptophan. Sicheres ist darüber nicht bekannt.

Aus dem Tryptophan entsteht im Stoffwechsel des Hundes die **Kynurensäure**, γ -Oxy- α -Chinolincarbonsäure,



die sich häufig im Hundeharn vorfindet. Die Entstehung aus Tryptophan ist sicher, ihr chemischer Weg nicht ganz klar. Wahrscheinlich geht er über Indolbrenztraubensäure (Desaminierung des Tryptophans) und Aminobenzoylbrenztraubensäure, die sich dann zum Chinolinring schließt.

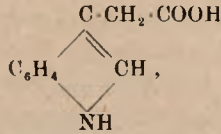


Weitere tierische Chinolinderivate sind ein Methylchinolin in der Anldrüse des Skunks, sowie die Salamanderhautgifte Samandrin usw.

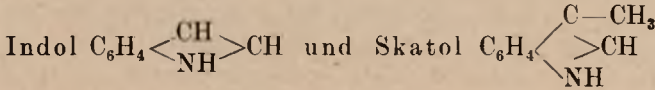
Wichtiger sind die Fäulnisprodukte des Tryptophans:

¹⁾ Man findet im Ei ein farbloses, eisenhaltiges Proteid, das Hämatogen, das vermutlich zur Synthese des Blutfarbstoffes dient.

Indolessigsäure



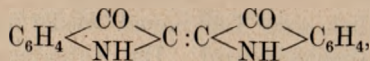
früher als Skatolcarbonsäure aufgefaßt, kommt auch im normalen Harn vor. Von ihr leitet sich das Urorosein ab.



entstehen zwar bei der Fäulnis der Proteine und kommen im Darmkanal und im Eiter vor, gehen aber nicht als solche in den Harn über, sondern werden vorher oxydiert, wohl hauptsächlich in der Leber.

Indoxyl $\text{C}_6\text{H}_4 \left\langle \begin{array}{l} \text{C(OH)} \\ \text{NH} \end{array} \right\rangle \text{CH}$ ist die wichtigste Substanz. Sie erscheint nur als gepaarte Säure (§ 42) mit Schwefelsäure oder Glukuronsäure im Harn. Die bekannten Farbreaktionen des Harns („Indikanreaktionen“) beruhen auf einer weiteren Oxydation des Indoxyls, z. B. mit Eisenchlorid. Dabei entsteht vor allem

Indigblau, der echte Indigofarbstoff,



der bisweilen auch direkt im Harn oder Schweiß auftritt (blauer Schweiß). Daneben entsteht stets das isomere Indirubin von roter Farbe.

Von den sonstigen Harnfarbstoffen sind das Skatolrot und das stets vorhandene Urorosein ebenfalls Indolderivate. Über die Konstitution der beiden anderen einigermaßen charakterisierten Farbstoffe des Harns, Urochrom und Urerythrin, weiß man gar nichts. Urochrom ist schwefelhaltig.

Das Substrat der *Ehrlichschen* Diazoreaktion ist wahrscheinlich eine Oxindol-essigsäure.

Ein Indigoderivat, und zwar Dibromindigo ist der Schneckenpurpur von *Murex brandaris*.

Der Farbstoff der Retina, der Sehpurpur (Erythropsin), der im Lichte gelb wird, ist unbekannter Natur.

Blut- und Gallenfarbstoffe, Chlorophyll¹⁾.

§ 48. Allgemeines.

Echte Blutfarbstoffe, die zu Trägern der respiratorischen Funktion berufen sind, finden wir bei allen Wirbeltieren sowie bei einigen hochorganisierten Avertebraten, nämlich Mollusken und Anneliden. Alle diese Stoffe sind dadurch charakterisiert, daß sie einen Schwermetallkomplex in organischer Bindung enthalten. Bei den meisten ist dies Eisen, bei einigen wenigen Kupfer. *Henze* hat bei Ascidien noch Vanadium in Blutkörpern gefunden. Bei den höheren Tieren sind diese Farbstoffe absolut auf die geformten Elemente, die roten

¹⁾ Die Blutfarbstoffe als solche gehören eigentlich zu den Proteiden. Da sie aber ihre Wichtigkeit ausschließlich dem Farbstoffkomplex verdanken, seien sie hier in diesem Zusammenhange behandelt.

Blutkörper, beschränkt; das Serum ist farblos, nur bei Beschädigung der Körper (Hämolyse) geht der Farbstoff in das Serum über. Diese Farbstoffe sind die Träger der wesentlichsten physiologischen Rolle des Blutes, indem sie den Gasaustausch zwischen der Außenluft und den Geweben vermitteln, namentlich den Sauerstoff zu den Zellen hintransportieren. Diese Fähigkeit zum Transport des Sauerstoffes beruht vor allem darauf, daß sich zwischen dem Hauptblutfarbstoff, dem Hämoglobin, und seinem Oxydationsprodukt, dem Oxyhämoglobin, eine sehr leicht umkehrbare Reaktion abspielt, die bei Anwesenheit von Sauerstoff ebenso leicht zu seiner lockeren Bindung wie bei Mangel zur Abgabe führt. Diese Reaktion ist augenscheinlich an das Eisen gebunden, das ja auch in vielen anderen Oxydationsreaktionen innerhalb und außerhalb der lebenden Substanz eine wichtige Rolle spielt.

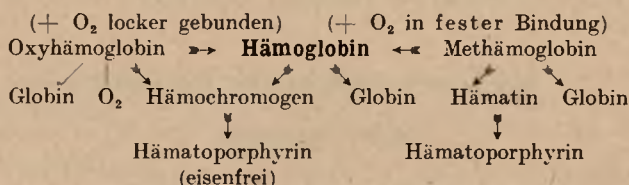
Die Blutfarbstoffe können sich im Tierkörper synthetisch bilden; auf welchem Wege, darüber sind wir, wie bereits erwähnt, noch nicht unterrichtet, man muß nur als wahrscheinlich annehmen, daß sie aus heterocyclischen Stoffen, wie Prolin oder Tryptophan, event. Glutaminsäure (§ 46) entstehen. Sehr bedeutungsvoll ist ihr augenscheinlicher enger Zusammenhang mit dem respiratorischen Farbstoff der grünen Pflanzen, dem Chlorophyll.

Auch über die Umsetzung der Blutfarbstoffe selbst im Stoffwechsel sind wir wenig unterrichtet.

Sie werden vermutlich zum Teil immer wieder regeneriert, so daß nur ein Teil weitergehend abgebaut wird. Die Aufnahme und Abgabe von O₂ scheint beliebig oft ohne Veränderung des Farbstoffmoleküls stattfinden zu können. Außerdem sind sie zweifellos die Quelle der Gallenfarbstoffe und einiger Harnfarbstoffe, über die wir noch nichts Sicheres wissen.

Die wichtigsten Blutfarbstoffe, Hämoglobin, Oxyhämoglobin, Methämoglobin usw., bestehen aus einem Eiweißkörper und der eigentlichen charakteristischen Farbstoffgruppe. Der Eiweißkörper ist das Globin, ein den Histonen (§ 92) nahestehendes Protein.

Die Zusammengehörigkeit der einzelnen Stoffe läßt sich etwa durch folgendes Schema versinnbildlichen:



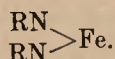
§ 49. Farbstoffkomponente, Hämochromogen.

Die chemische Struktur der **Farbstoffkomponente** ist in den Hauptzügen geklärt, doch bestehen noch Widersprüche, so daß wir hier nur auf das Allerwichtigste eingehen können.

Wir wissen bisher etwa folgendes:

Ein aus vier Pyrrolkernen in komplizierter Bindung aufgebaute Körper, den man unter dem Namen Hämatoporphyrin dargestellt hat, nimmt

Eisen auf, und zwar so, daß das Eisen 2 Imidwasserstoffe ($-\text{NH}$) zweier Pyrrolringe ersetzt ¹⁾ und sie dadurch verbindet.



Dabei entsteht ein eisenhaltiger Stoff, das Hämochromogen. An das Eisenatom lagern sich die Gase an, die vom Blutfarbstoff und seinen Spaltprodukten aufgenommen werden, also je nachdem Sauerstoff oder Kohlenoxyd.

Das Hämochromogen enthält das Eisen im Oxydulzustand, also zweiwertig, bei der Bindung von Sauerstoff bleibt das Fe zweiwertig und es entsteht ein Peroxyd $\begin{array}{c} \text{N} \\ \text{N} \end{array} \text{>Fe} \cdot \text{O}_2$.

Dieses Hämochromogen ist der eigentliche Paarling des Hämoglobins, das Peroxyd der des Oxyhämoglobins. Ganz davon zu trennen ist ein anderes eisenhaltiges Spaltprodukt des Blutfarbstoffes, das aus ihm bei der Spaltung bei Gegenwart von Luft entsteht und früher immer für das eigentliche Spaltprodukt des Oxyhämoglobins gehalten wurde, das Hämatin. Dieses enthält das Eisen als Oxyd, also dreiwertig. Es ist anzusehen als das Spaltprodukt des Methämoglobins, einer Abart des Blutfarbstoffes, die aus Hämoglobin durch Oxydation entsteht und den Sauerstoff nicht in lockerer Bindung wie das Oxyhämoglobin enthält, sondern in fester Hydroxybindung am dreiwertigen Eisen. $\text{>Fe} \cdot \text{OH}$.

Als Salze dieses Hämatins sind die sogenannten Hämine anzusehen, z. B. Chlorhämmin, die aus Hämatin durch Salzsäure usw. entstehen und an Stelle des OH ein Cl besitzen, am Eisen gebunden: $\text{>Fe} \cdot \text{Cl}$.

Diese im wesentlichen den Anschauungen von Küster entnommene Übersicht hat wenigstens den Vorzug, daß sie imstande ist, ein verständliches Bild für die Umwandlungen der Blutfarbstoffe und die Anlagerung der Gase zu geben. Sie ist deshalb für den Anfänger sehr zur Orientierung geeignet. Es darf aber nicht verschwiegen werden, daß gegen wichtige Punkte, vor allem gegen die Zweiwertigkeit des Eisens im genuinen Blutfarbstoff, energisch Widerspruch erhoben ist.

Diese Frage, in welcher Form also das Eisen im genuinen Blutfarbstoff gebunden ist, wird auch vorläufig dadurch nicht geklärt, daß die Konstitution des Hämins im wesentlichen bekannt geworden ist (s. u.). Denn daß dies das Fe als dreiwertiges Eisen in komplexer Bindung enthält, ist ja allgemein anerkannt.

Hämochromogen entsteht aus Hämoglobin durch Alkalisplaltung bei Ausschluß von Sauerstoff, andererseits aus Hämatin durch Reduktion, am besten mit Hydrazin.

Es kristallisiert schön; wird am besten durch sein sehr charakteristisches Spektrum gekennzeichnet, das auch den Blutnachweis selbst in sehr verdünnten Lösungen gestattet. Es zeigt einen Streifen im Gelbgrün zwischen D und E und einen zweiten bei E.

Es ist eine Säure, in alkalischer Lösung mit kirschroter Farbe beständig. Stärkere Säuren zerstören es schnell. Unlöslich in Wasser, Alkohol und Äther.

¹⁾ Außerdem ist es wahrscheinlich noch durch zwei Nebenvalenzen an die anderen Pyrrolstickstoffe gebunden, doch kann ich auf diese Frage nicht genauer eingehen.

Hämochromogen geht durch Zink und Eisessig unter Verlust des Eisens in Hämatoporphyrin über und kann auch aus diesem durch Aufnahme von Eisen unter Luftabschluß synthetisch erhalten werden.

§ 50. Hämatin usw.

Hämatin bildet sich aus Hämoglobin durch Säuren bei Luftzutritt. Am besten erhält man es aus Kristallen durch Pepsin und HCl (α -Hämatin), oder aus Hämin durch Alkalien.

Hämatin ist bisher nicht kristallisiert erhalten worden: schwarzblaue Substanz.

Unlöslich in Wasser, Alkohol, Äther, löslich in Säuren und Alkalien. Hämatin ist eine Säure, die wahrscheinlich 2 freie Carboxyle enthält. Durch starke Säuren geht es



Abb. 1.

Teichmannsche Häminkristalle. Vergr. 175.

ebenfalls unter Eisenverlust in Hämatoporphyrin über. Es bindet Sauerstoff und CO nicht mehr, wohl aber HCN.

Das aus dem Chlorhydrat Hämin durch Alkalien gewonnene Hämatin verhält sich von dem durch Pepsin-HCl aus Blutfarbstoff gewonnenen etwas verschieden.

Die **Hämине** sind, wie erwähnt, die Salze des Hämatin mit Halogenen. Es wird dabei das OH des Hämatin durch Cl oder Br ausgetauscht.

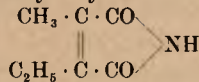
Das Chlorhämin entsteht durch Behandeln von Blut mit kochendem Eisessig und Kochsalz, dabei entsteht es in Form der bekannten *Teichmannschen* Häminkristalle, die seit langem zum Nachweis von Blut dienen. (Abb. 1).

Aus Verdauungshämatin (α) entsteht es direkt durch HCl, aus dem anderen schwierig.

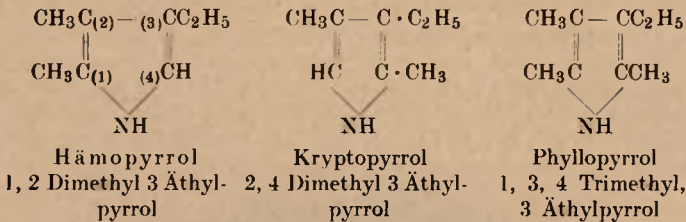
Rhombische, doppeltbrechende, braunfärbte Säulen. Durch Anilin wird ein Molekül HCl abgespalten, es entsteht das Dehydrochloridhämin, das dem Hämatin

sowie das Anhydrid derselben Säure, ferner durch Abspaltung von CO₂:

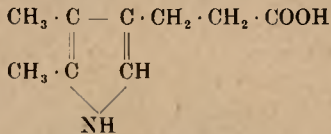
Methyläthylmaleinimid.



Bei reduktiver Spaltung dagegen entsteht ein Gemisch verschiedener Pyrrollderivate, das sog. Rohhämopyrrol, in dem bisher gefunden worden sind:



und 2 Methyl 3-Äthylpyrrol. Bei saurer Reduktion entstehen Säuren, so vor allem die Carbonsäure des Hämopyrrols, die Phonopyrrolcarbonsäure (Dimethylpyrrolpropion-säure)

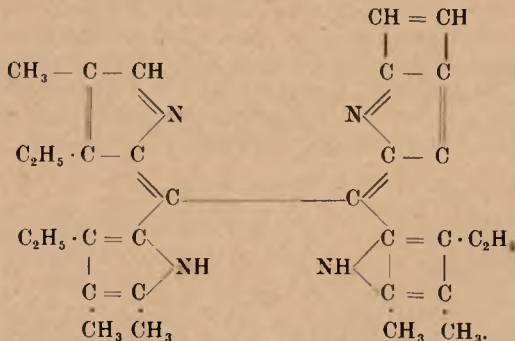


daneben die Carbonsäure des Phyllopyrrols, und wahrscheinlich auch des Kryptopyrrols.

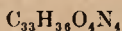
Diese Stoffe liefern bei der Oxydation die oben erwähnten Produkte. Zu denselben Spaltprodukten führt nach *Willstätter* der Abbau des Chlorophylls, das aber an Stelle des Eisens organisch gebundenes Magnesium enthält. Auf die Einzelheiten der Chlorophyllfrage sei hier nicht weiter eingegangen. Für die Aufklärung der Zusammensetzung des Blutfarbstoffs sind aber diese Arbeiten deshalb von großer Bedeutung geworden, weil *Willstätter* zeigen konnte, daß die von ihm aus Chlorophyll dargestellte Kernsubstanz, das Ätioporphyrin, auch aus Blutfarbstoff, resp. aus Hämoporphyrin erhalten werden kann, und zwar durch Abspalten von Kohlendioxyd.

Nach *Willstätter* entwickelt sich nun die Konstitution der Stoffe folgendermaßen:

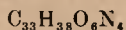
Das **Aetioporphyrin** hat die Formel C₃₁H₃₆N₄, ist also sauerstofffrei. Es enthält vier Pyrrolringe, drei davon sind entsprechend den bekannten Bestandteilen des Hämopyrrols mit Methyl- resp. Äthylgruppen besetzt, während der vierte anscheinend einen Komplexring bildet, so daß folgende Formel resultiert:



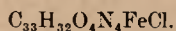
Nun ist Hämoporphyrin (ebenso wie einige isomere Porphyrine aus Chlorophyll) eine Dicarbonsäure dieses Kerns, folglich hat dieser Körper und das isomere Meso-porphyrin die Formel



und damit folgt weiter für Hämatoporphyrin, das anstatt einiger Wasserstoffe an den Seitenketten OH enthält,



und schließlich für Hämin



Sowohl das Magnesium im Chlorophyll, wie auch der FeCl-Komplex im Hämin fügen sich durch Ersatz der beiden freien Imidwasserstoffe in die obige Formel ein, jedoch muß das Hämin selbst, da es noch weniger H enthält, eine noch kompliziertere Einzelstruktur besitzen, die *Willstätter* hypothetisch formuliert. Das Wesentliche ist also die Zusammensetzung des Hämins aus 4 substituierten Pyrrolkernen, die einerseits durch eine — C — C — Gruppe, andererseits durch $>FeCl$ zusammengehalten werden. Dementsprechend könnte im Hämochromogen statt des $>FeCl$ -Komplexes ein $>Fe''$, im Hämatin ein $>Fe'''OH$ als Bindeglied auftreten. (§ 49). Die Ansichten von *Küster* und *Hans Fischer* sind etwas abweichend. *Küster* nimmt als Bruttoformel für Hämin $C_{34}H_{32}O_4N_4FeCl$ an.

Die eigentlichen Blutfarbstoffe.

§ 52. Oxyhämoglobin usw.

Aus dem eisenhaltigen Farbstoffkomplex bauen sich nun durch Anlagerung des basischen Histons Globin (§ 92) in vermutlich salzartiger Bindung die eigentlichen Blutfarbstoffe auf.

Die beiden Farbstoffe des normalen Blutes sind das Hämoglobin und sein Sauerstoffadditionsprodukt, das Oxyhämoglobin. Die Kristalle, die aus Blut bei Luftzutritt zu erhalten sind, stellen das Oxyhämoglobin dar. Dieser Farbstoff macht den größten Teil der Trockensubstanz der Blutkörper aus, beim Menschen ca. 90%, beim Hund etwas weniger, bei Vögeln und Schlangen erheblich weniger (50—60%). 100 ccm Blut enthalten beim Menschen ca. 12—15 g Hämoglobin; Frauen enthalten um 10% weniger. Dieses besteht wieder aus ca. 95% Globin und etwa 5% Hämochromogen.



Abb. 3.
Oxyhämoglobin des Meer-
schweinchens.

Nach *Bottazzi* ist der Blutfarbstoff unter natürlichen Bedingungen als Alkaliverbindung vorhanden, die sehr stabil ist und nur durch langdauernde Dialyse gesprengt wird, wobei das Hb als Säure ausfällt. Es läßt sich aber auch durch Säuren wieder lösen. Der Blutfarbstoff ist also wie alle Proteine ein Ampholyt (§ 70), jedoch ist O_2Hb saurer als Hb.

Oxyhämoglobin O_2Hb .

Die Darstellung der Kristalle (Abb. 3) geschieht z. B. so, daß die zentrifugierten und vom Serum durch Waschen mit 1% Kochsalzlösung befreiten Erythrocyten mit ätherhaltigem Wasser zerstört, lackfarben gemacht werden. Dabei wird der Zusammenhang mit dem Stroma zerstört, der Farbstoff gelöst. Nach Zusatz von etwa 20% Alkohol wird auf etwa -5° abgekühlt, worauf sich nach einiger Zeit die Kristalle abscheiden. Man kann auch aus der Lösung

von Hb aus lackfarbenem Blut durch Einleiten von Sauerstoff O_2Hb auskristallisieren, da es in Wasser schwerer löslich ist als Hb.

Die Kristallisationsfähigkeit verschiedener Blutarten ist sehr verschieden, Meerschwein und Hund leicht, Mensch und Rind schwer.

Die Kristalle verschiedener Tierarten sind in bezug auf Löslichkeit und Kristallform verschieden, die Eigenschaften ändern sich ferner beim weiteren Umkristallisieren. Das liegt aber nicht an einer wirklichen Verschiedenheit der verschiedenen Oxyhämoglobine, sondern an Verunreinigungen und Auftreten von Zersetzungsprodukten. Bei sehr sorgfältigem Arbeiten gelingt es, Kristalle zu gewinnen, die bei jeder Prüfung den Eindruck eines einheitlichen chemischen Körpers machen, dessen Eigenschaften konstant sind.

O_2Hb ist optisch aktiv, seine Drehung ist $[\alpha]_c = + 10^\circ$. Sein Molekulargewicht ist, wenn man 1 Fe und 1 Mol. O_2 auf 1 Molekül annimmt = 16700.

Bei allen Blutfarbstoffen werden die Eigenschaften präzisiert vor allem durch drei Konstanten, deren Bestimmung immer wiederkehrt.

1. Der Eisengehalt, der vom Gehalt an Farbstoffkomplex abhängt. Er ist beim kristallisierten O_2Hb konstant. Die besten Präparate zeigen nur

Schwankungen zwischen 0,32 und 0,34 % (wahrscheinlichster Wert 0,336) bei allen Tieren und beim Menschen in normalen und pathologischen Blute.

2. Das optische Verhalten.

Hier muß man wieder unterscheiden die qualitative Prüfung der Absorptionsspektren und die quantitative Messung im Spektrophotometer. Das Spektrum aller Blutfarbstoffe, auch das der eiweißfreien Komponenten, zeigt charakteristische Absorptionsstreifen, die an ganz bestimmten Stellen des Spektrums liegen. An diesen Stellen wird durch-

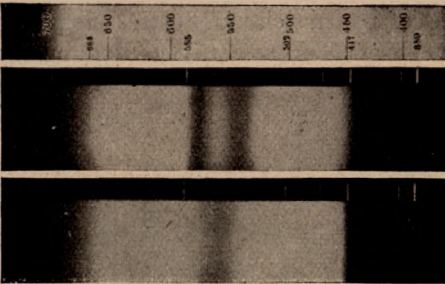


Abb. 4.
Spektrum des Oxyhämoglobins.
Oben: 1: 100 Blut.
Unten: 1: 2000 Blut.

fallendes Licht besonders stark absorbiert. Das Spektrum des O_2Hb und des strömenden Bluts, das man an lebenden Kapillaren beobachten kann, ist völlig identisch bei allen O_2Hb besitzenden Tieren. Es besteht (Abb. 4, 5) aus zwei im Gelbgrün gelegenen direkt sichtbaren Absorptionsstreifen zwischen den *Fraunhoferschen* Linien D und E, deren Maxima bei $\lambda = 579$ und $\lambda = 542 \mu\mu$ liegen. Außerdem finden sich noch ein sehr intensiver und noch bei starken Verdünnungen (1: 40000) photographisch nachweisbarer Streif bei der Linie G (Violett) mit dem Maximum bei $\lambda = 415 \mu\mu$, der bei noch ziemlich starker Verdünnung das ganze Blau und Violett ausschaltet, während die anderen beiden bei einer Blutverdünnung von 1: 1500—2000 verschwinden. Bei sehr starken Konzentrationen (1: 10 Blut) ist alles außer Rot absorbiert.

Einen ganz anderen Wert hat die Bestimmung der spektrophotometrischen Konstanten¹⁾. Hier wird nicht die Lage der Absorptionsstreifen bestimmt,

¹⁾ Die Spektrophotometrie beruht im Prinzip darauf, daß man für eine Farbstofflösung die Lichtabsorption für eine bestimmte Stelle des Spektrums quantitativ bestimmt, indem man das Verhältnis der Intensität zwischen einfallendem und austretendem Licht

sondern die Größe der Lichtabsorption an bestimmten Stellen des Spektrums. Sie dienen also, wenn man die Konstanten kennt, zur quantitativen Bestimmung der Blutfarbstoffe. Ferner aber zur Entscheidung der Frage, ob ein in Lösung befindlicher Farbstoff einheitlicher Natur ist, oder ob mehrere Farbstoffe in Lösung sind. Nach *Hüfner* ist für jeden Farbstoff das Verhältnis der „Extinktionskoeffizienten“ an zwei verschiedenen Stellen des Spektrums eine Konstante, während sie für verschiedene Farbstoffe und damit auch für Farbstoffgemische verschiedene Werte hat; doch wird diese Meinung von anderer Seite bestritten.

Für O_2Hb aller Blutarten ist der Wert $\frac{\epsilon}{d} = 1,57$, wenn man die beiden Koeffizienten bei den Wellenlängen $\lambda = ca. 560 \mu\mu$ und $\lambda = ca. 538 \mu\mu$ mißt.

§ 53. Gasbindung.

Der dritte und physiologisch wichtigste Wert, den man bei den Blutfarbstoffen zu bestimmen hat, ist das Gasbindungsvermögen des Hämoglobins. Daß Hb unter Aufnahme von 1 Molekül O_2 zu O_2Hb wird, ist bereits erwähnt; es kann aber auch Kohlenoxyd binden, und zwar in demselben Verhältnis. Ein g Hb bindet also gleiche Volumteile, und zwar $1,33 \text{ cm}^3$ Sauerstoff, resp. Kohlenoxyd. Auf ein Atom Eisen kommt genau ein Molekül Sauerstoff.

Soll also das O_2Hb als eine einheitliche chemische Verbindung anzusehen sein, so muß Eisengehalt, spektrophotometrisches Verhalten und Gehalt an abspaltbarem Sauerstoff (resp. CO) in bestimmten Verhältnissen stehen. Dies hat sich in der Tat zeigen lassen, und so kann man das kristallisierte O_2Hb als einheitliche Verbindung ansprechen.

Wenn trotzdem die Sauerstoffbindung im genuinen Blute schwankt, während sie bei reinem O_2Hb konstant ist, so ist es doch nicht nötig, einen besonderen chemischen Stoff im genuinen Blute, das Hämochrom (*Bohr*) anzunehmen. Die Schwankungen sind vielmehr physikalisch-chemisch zu erklären, da verschiedene h im Blute Komplexbildungen des O_2Hb bedingt, die verschiedene Sauerstoffkapazität haben (§ 210).

mißt. Der „Extinktionskoeffizient“ ϵ ist dabei der reziproke Wert der Schichtdicke d , bei der die Anfangsintensität auf den zehnten Teil reduziert wird. Ist J die Anfangs-, J' die Endintensität, so gilt die Gleichung $J' = J \cdot 10^{-\epsilon d}$ oder $\epsilon = \frac{1}{d} \log \left(\frac{J}{J'} \right)$.

ϵ ist bei gleichbleibender Schichtdicke direkt proportional der Konzentration c . Den Quotienten $\frac{c}{\epsilon} = A$ nennt man das Absorptionsverhältnis. Hat man das einmal für eine bestimmte Konzentration bestimmt, so kann man durch Bestimmung von ϵ für eine unbekannte Konzentration nach der Gleichung $c = \epsilon A$ diese Konzentration finden. Da weiter die Absorptionsverhältnisse A/A' für einen reinen Farbstoff in verschiedenen Teilen des Spektrums in konstantem Verhältnis stehen, so muß bei gleichem c auch der Wert $\frac{\epsilon}{c}$ für jeden Farbstoff eine Konstante sein. Beim Blut mißt man die beiden Koeffizienten nach *Hüfner* einmal zwischen den beiden Streifen im Gelb, bei $\lambda = 560 \mu\mu$, und zum zweiten innerhalb des Streifens im Grün, bei $538 \mu\mu$.

Man mißt ϵ in der Art, daß man Licht von der gleichen Lichtquelle zum Teil durch die zu prüfende Lösung, zum Teil durch zwei Nicols gehen läßt, und den einen beweglichen Nicol so dreht, daß die durch sie bewirkte Abschwächung des Lichtes gleich wird der in der Farblösung bewirkten. Der Winkel (α) der Drehung gibt dann ohne weiteres den Wert von $\epsilon = -2 \log \cos \alpha$.

Die Bindung des O_2 an Hb ist von großer physiologischer Bedeutung für den Transport dieses Gases durch das Blut. Der hier angegebene Wert von ca. $1,3 \text{ cm}^3$ pro g Hb ist das Maximum, das vom Hämoglobin gebunden werden kann. Diese Maximum wird nun stets nur angenähert erreicht, und zwar liegen die Verhältnisse folgendermaßen:

Der Sauerstoff ist durch Vermittlung des Eisens an den Farbstoff chemisch

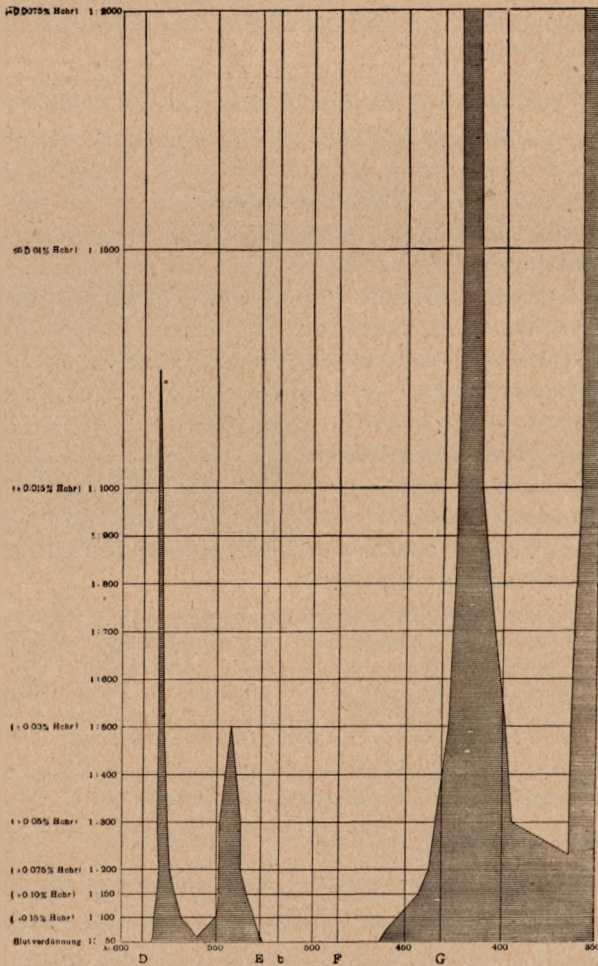


Abb. 5.
Spektrogramm des Oxyhämochroms.
(Nach Rost).

gebunden. Diese Verbindung ist oberhalb 0°C eine leicht dissoziabile, d. h. die gebundene Menge hängt *ceteris paribus* von der Sauerstoffkonzentration des Gases ab, mit dem das Blut in Berührung kommt, sowie von der Temperatur, indem mit steigender Temperatur auch die Dissoziation in Hb und O_2 steigt.

Nur bei unendlich großen Partialdruck des O_2 würde also das wirkliche

Maximum an O_2 vom Hb gebunden werden, bei reinem O_2 ist die Menge indessen praktisch maximal¹⁾. Auch bei dem Sauerstoffgehalt der Luft (21 %) ist das Hb schon zu etwa 99 % gesättigt; bei 10 % zu 92 %, bei 2,5 % O_2 zu 50 % usw. Die dieses Verhältnis darstellende Kurve nennt man die Dissoziationskurve, sie drückt also die relative Sättigung des Hb mit O_2 in ihrer Abhängigkeit vom Partialdruck des O_2 in der Luft aus. Dieser Wert ist natürlich vor allem ausschlaggebend für die Bindung des O_2 im Blute, für dessen Sauerstoffkapazität; jedoch werden hier die Verhältnisse, und zwar vor allem durch die die Dissoziation steigernde Wirkung der Kohlensäure, etwas komplizierter (§ 210).

§ 54. Hämoglobin, Kohlenoxydhämoglobin.

Hämoglobin, Hb, ist der reduzierte Blutfarbstoff, der aus Oxyhämoglobin durch Entziehung des Sauerstoffes entsteht. Diese erfolgt im Vakuum, durch Verdrängung mittels anderer Gase, durch Fäulnis, sowie durch reduzierende chemische Stoffe, wie Schwefelammonium, Eisenoxydulsalze usw.

Auch das Hämoglobin ist in Kristallen zu gewinnen, die an der Luft schnell Sauerstoff anziehen.

Sein Spektrum (Abb. 6) zeigt ein breites Band mit Maximum bei $\lambda = 559 \mu\mu$ zwischen D und E und ein zweites im Ultraviolett bei $\lambda = 429 \mu\mu$. $\frac{\epsilon'}{\epsilon} = 0,76$.

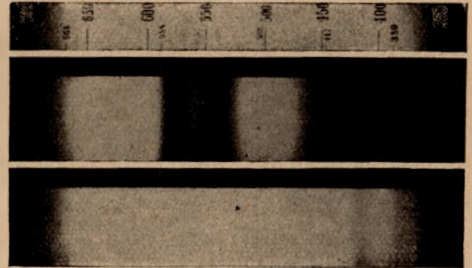


Abb. 6.

Oben: Sauerstoffhalt. Blut }
Unten: Reduziert (Hämoglobin) } 1:150.

Kohlenoxydhämoglobin.

Die Verbindung von Hb mit CO ist ebenfalls kristallisiert zu erhalten. Ihre spezifische Drehung ist $(\alpha)_c = +10,8^\circ$. Das Spektrum ist dem des O_2 Hb sehr ähnlich.

Das CO setzt an derselben Stelle des Hb-Moleküls an, wie der O_2 (am Eisen); so kann also die Summe der aufgenommenen Mengen beider Gase pro Molekül Hb nicht mehr als $1,33 \text{ cm}^3$ (§ 53) betragen. Ist also ein Teil des Hb von CO besetzt, so kann dieser Anteil keinen O_2 mehr aufnehmen. Es kommt aber nun als entscheidend dazu, daß die relative Affinität des CO etwa 100mal größer ist als die des Sauerstoffes. Infolgedessen nimmt das Blut schon aus relativ wenig CO enthaltenden Gasgemischen große Mengen davon auf. Bei 1 % CO und 16 % O_2 in der Atemluft sind 90 % des Hb an CO, nur noch 5 % an O_2 gebunden; bei 0,1 % CO auch schon 50 %! Schon bei geringer Menge CO in der Luft wird also ein großer Teil des Blutfarbstoffes nicht mehr fähig, durch Sauerstoffaufnahme den physiologischen Ansprüchen gerecht zu werden; es tritt also eine Beeinträchtigung der Gewebsatmung ein, die bei Inanspruchnahme eines größeren Prozentsatzes (50 %) von Hb durch CO zur schweren Vergiftung, eventuell zum Tode führt. Da indessen auch die COHb-Verbindung, wenn auch wenig, dissoziabel ist, kann man sie

¹⁾ Zur möglichst vollkommenen Sättigung schüttelt man die Lösung des Hb, resp. das Blut mit dem betreffenden Gasgemisch.

durch große Mengen Sauerstoff wieder zerlegen, so daß künstliche Sauerstoffzufuhr als Heilmittel wirkt.

Bei CO-Sättigung nimmt das Blut eine hellrote Farbe an, die dann auch in den Venen erhalten bleibt, da eben das COHb nicht zum Hb reduziert wird.

Der Nachweis von COHb stützt sich darauf, daß es gegen viele Eingriffe resistent ist, die O₂Hb verändern (Reduktion, Alkali, H₂S, Tannin, Bleiessig). Das Spektrum bleibt bei Zusatz von Reduktionsmitteln unverändert, die Fällungen sind rot, bei O₂Hb braun oder schwarzgrün.

Stickoxydhämoglobin entsteht beim Einleiten von NO in Hb-Lösungen. NO hat eine noch größere Affinität wie CO, so daß es auch COHb zersetzt. Ebenfalls Kristalle.

Cyanhämoglobin entsteht durch Blausäure, Sulfhämoglobin durch Schwefelwasserstoff. Beide Verbindungen spielen in der Toxikologie dieser Stoffe jedoch keine wesentliche Rolle, da der Tod aus anderen Ursachen erfolgt, auch wenn nur ganz unerhebliche Mengen O₂Hb umgewandelt sind. HCN und H₂S sind also keine Blutgifte wie CO.

Eine salzähnliche Verbindung von CO₂ mit Hb, Carbohämoglobin, die infolge Anlagerung an einer anderen Stelle des Moleküls, unabhängig von O- resp. CO-Bindung entsteht, ist von Bohr nachgewiesen worden. Sie ist für den Transport der CO₂ im Blute nicht ohne Belang (§ 211).

Unklar sind die Verbindungen, die man durch Alkohol, Chloroform usw. aus O₂Hb erhält, unlösliche Stoffe, die weniger Eisen enthalten, und die man Parahämoglobin und Kathämoglobin genannt hat. Es sind Zersetzungsprodukte des labilen O₂Hb.

§ 55. Methämoglobin, Hämoeyanin.

Von diesen Zersetzungsprodukten wichtig ist nur das

Methämoglobin, das durch verschiedene oxydierende Einflüsse aus Hb entsteht. Am besten behandelt man Blut mit Ferricyankalium, wobei O₂ resp. CO quantitativ ausgetrieben werden, und das entstandene Hb in Methämoglobin übergeht.

Aus der kaffeebraunen Lösung kann man durch Alkohol Kristalle erhalten, die stets denselben chemischen Charakter zeigen. Methämoglobin ist also ein einheitlicher Stoff.

Im Körper bildet es sich bei vielen Vergiftungen (Nitrite, Chlorate, Anilin usw.). Ob es normalerweise im Blut vorkommt, ist nicht sicher. Es wirkt physiologisch ebenso wie COHb, da es keinen Sauerstoff aufnehmen kann; es wird aber schneller beseitigt, da es zu Hämoglobin reduziert wird.

Methämoglobin ist eine schwache mehrbasische Säure; es hat dieselbe Zusammensetzung wie O₂Hb; der Sauerstoff ist aber ganz fest gebunden, weder durch CO noch durch Evakuieren zu entfernen. Küster schließt daraus, daß das Methämoglobin im Gegensatz zum O₂Hb Hämatin als Kern enthält, und daß bei der Hämatindarstellung aus Blut erst Methämoglobin entsteht (vgl. § 49). Methämoglobin enthält dann also auch dreiwertiges Eisen. Durch Reduktion geht es jedoch in Hämoglobin über, es ist also kein tieferes Zersetzungsprodukt. Durch HCN geht es in Cyanhämoglobin über. (Dient zum Nachweis von Methämoglobin in Leichen, Rotfärbung der Organe mit HCN). Durch Alkohol in rotes Kathämoglobin (Konservierung anatomischer Präparate in Naturfarbe, erst Überführen in Methämoglobin durch Formol, dann Alkohol).

Die Spektralverhältnisse des Methämoglobin sind kompliziert, in wässriger Lösung anders als in alkalischer, doch sind stets zwei Streifen zwischen D und E und einer zwischen D und C zu finden. Sehr charakteristisch ist das Spektrum nach Zusatz von KF zu Methämoglobin, Streifen im Gelb bei 612 $\mu\mu$.

Hämocyanin ist der Blutfarbstoff des blauen Blutes von Crustaceen und Mollusken. Bei Abwesenheit von O_2 ist das Blut farblos. Crustaceen besitzen noch ein rotes Pigment Tetroerythrin.

Das Hämocyanin enthält kein Fe, dafür aber Cu in einer ziemlich lockeren Bindung. Durch Aufnahme von O_2 geht es in kristallisiertes Oxyhämocyanin über. Seine chemische Natur ist nicht bekannt. Noch weniger ist über einige andere, zum Teil eisenhaltige Blutfarbstoffe von Wirbellosen bekannt, die allerdings zum Teil (Schnecken, Würmer) dem Hämoglobin nahestehen. Der Blutfarbstoff der Ascidien enthält Vanadin (*Henze*).

§ 56. Gallenfarbstoffe.

Die Konstitution der Gallenfarbstoffe ist ebenfalls im großen aufgeklärt. Wir wissen, daß sie chemisch mit den Blutfarbstoffen nahe verwandt sind und im Körper aus ihnen entstehen. Es sind einige Stoffe gesondert beschrieben, von denen aber nur wenige sicher einheitlicher Natur sind. Sie enthalten kein Eisen, es läßt sich auch nicht künstlich einführen.

Bilirubin $C_{33}H_{36}O_6N_4$ ist bei weitem der wichtigste Gallenfarbstoff. Er wird nach komplizierten Verfahren aus Gallensteinen hergestellt und kann in Kristallen gewonnen werden. Seine Farbe ist braun. Gibt charakteristische Farbreaktionen mit Diazokörpern.

Bilirubin findet sich auch im normalen Harn, aber in sehr geringer Menge. Reichlicher nur bei Ikterus (Gallenstauung). Das Hämatoidin, das sich in Extravasaten findet, ist ebenfalls Bilirubin.

Bei gelinder Oxydation entsteht der zweite bekanntere Gallenfarbstoff, das grüne **Biliverdin**. Es kristallisiert nicht, ist wohl überhaupt keine einheitliche Substanz.

Ein weiterer Gallenfarbstoff, das sogenannte Bilipurpurin der Rindergalle (in Lösung rotviolett, bei auffallendem Licht grün), ist identisch mit Cholehämatin und mit Phylloerythrin, einem Umwandlungsprodukt des Chlorophylls, das sich im Rinderkot findet. Es ist also auch Bilipurpurin aus Chlorophyll entstanden. Eine Anzahl weiterer Gallenfarbstoffe sind undefinierbar, wahrscheinlich Gemische.

Der Nachweis der Gallenfarbstoffe geschieht durch die *Gmelinsche* Probe. HNO_3 , die etwas HNO_2 enthält, gibt eine Farbenskala beim Unterschichten, die von Gelb über Rot in Blau und Grün übergeht. Auch eine Reihe anderer Oxydationsmittel gibt die grüne Färbung des Biliverdins. (Jod, Quecksilberoxydsalze).

Wichtig sind die Reduktionsprodukte des Bilirubins. Während ein früher als Hydrobilirubin beschriebenes Produkt aus dem Harn wohl keine charakterisierte chemische Substanz ist, hat *Hans Fischer* neuerdings durch Reduktion mit kolloidalem Palladium aus B. zunächst ein dem Mesoporphyrin (§ 50) entsprechendes Mesobilirubin $C_{33}H_{40}O_6N_4$ erhalten.

Dies geht bei weiterer Reduktion in einen Stoff über, den *Fischer* früher Hemibilirubin nannte, und der jetzt als Mesobilirubinogen bezeichnet wird. Diese Substanz ist in farblosen Kristallen erhalten worden; es ist die Leukobase des Mesobilirubins von der Formel $C_{33}H_{44}O_6N_4$.

Sie kommt auch im Harn vor und ist der Träger der sog. *Ehrlichschen* Reaktion mit Dimethylaminobenzaldehyd, wobei ein Farbstoff entsteht. Im normalen Harn finden sich stets geringe Mengen (0.1 g pro Tag). Unter dem Namen Urobilinogen war diese Substanz längst bekannt, da sie bei der Oxydation im Licht in den bekannten Harnfarbstoff Urobilin übergeht.

Urobilin ist identisch mit dem Stercobilin der Faeces und entsteht wahrscheinlich durch Bakterientätigkeit im Darm durch Reduktion von Bilirubin.

Es ist keine einheitliche chemische Substanz, sondern ein Gemisch von Oxydationsprodukten des Mesobilirubinogens. Seine Farbenreaktionen mit Chlorzink und sein Spektrum werden von verschiedenen Pyrrolderivaten gegeben.

Bei Schädigungen der Leber einerseits (Fieber usw.), oder aber bei sehr reichlicher Bildung (Zerfall von Blut durch Gifte oder von Blutextravasaten) tritt es in größeren Mengen im Harn auf.

Gallenfarbstoffe finden sich nur bei Tieren, die Hämoglobin im Blut haben. Sie kommen außer in der Galle auch im Gewebe vor, wenn Blutextravasate zerfallen (Hämatoidin s. o.), und gehen daraus auch in den Harn über. Der Blutfarbstoff wird durch die Leber zu Gallenfarbstoff umgewandelt.

Hämopyrrol und Hämatoporphyrin gehen auch nach subkutaner Einführung bei Kaninchen in Urobilin über.

Deuten schon diese Tatsachen auf den Zusammenhang beider Stoffe hin, so ist chemisch ihre Verwandtschaft dadurch zu erweisen, daß Bilirubin resp. seine gut charakterisierten Reduktionsprodukte (Mesobilirubinogen) bei der oxydativen Spaltung wie die Blutfarbstoffe Methylmaleinimid und Hämatinsäure, bei der reduktiven Spaltung wie die Hämapyrrolgruppe, sowie eine Isophonopyrrolecarbonsäure liefern.

Die genauere Konstitution ist aber noch nicht aufgeklärt. Mesobilirubinogen scheint 4 Pyrrolringe zu enthalten, also auch das Bilirubin selbst. Wahrscheinlich sind sie analog den Triphenylmethanfarbstoffen gebunden.

Ein reduktives Abbauprodukt, die Bilirubinsäure, soll zwei substituierte Pyrrole, verbunden durch CH_2 enthalten. Der eine Pyrrolkern ist eine Trimethylpyrrolpropionsäure (§ 51), der andere ein hydroxyliertes Methylaethylpyrrol (*H. Fischer*).

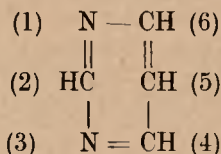
In der Galle der Schnecken findet sich ein Helicorubin, das anscheinend den Blutfarbstoffen sehr nahe verwandt ist.

C. Purine, Pyrimidine, Nucleinsäuren.

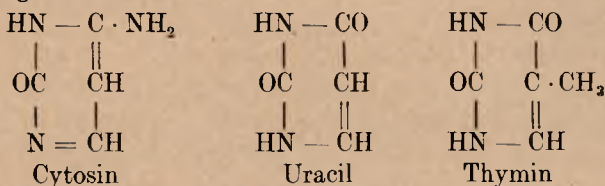
Als Spaltprodukte der als Zellkernsubstanzen so wichtigen Nucleoproteide finden wir im Körper eine Reihe von Substanzen, die heterocyclische Ringe enthalten, die einfacheren Pyrimidine und die einen Doppelring tragenden Purine. Aus ihnen setzen sich durch eine Verbindung mit Kohlehydratphosphorsäureestern die Nucleinsäuren zusammen, die ihrerseits durch Zusammentritt mit einem Proteinrest die Nucleoproteide ergeben. Die Purine gehen im Tierkörper sehr wichtige Stoffwechselveränderungen ein, bei denen z. B. Harnsäure entsteht. Über das Schicksal der Pyrimidine ist Näheres noch nicht bekannt.

§ 57. Pyrimidine.

Bei der Aufspaltung der Nucleinsäuren lassen sich drei Körper isolieren, Thymin, Cytosin und Uracil. Indessen sind nur die beiden ersten präformiert im Molekül der tierischen Nucleinsäure vorhanden, das Uracil entsteht erst sekundär durch Oxydation des Cytosins oder Thymins, ist aber in der Hefennucleinsäure präformiert enthalten (*Levene*). Die drei Körper sind Derivate des Pyrimidinkernes.



und haben folgende Konstitution:



Danach ist also das Cytosin ein 2-Oxy-6-Aminopyrimidin, das Uracil ein 2,6-Dioxyypyrimidin, das Thymin ein 2-Oxy-5-Methylpyrimidin.

Die Konstitution aller drei Stoffe ist durch Synthese sichergestellt.

Cytosin geht durch Oxydation (Behandlung mit salpetriger Säure) glatt in Uracil über; wahrscheinlich entsteht Uracil bei der Spaltung der Nukleinsäuren auf diesem Wege. Es ist indessen auch möglich, daß es durch Oxydation des Thymins entsteht.

Die Pyrimidine stehen jedenfalls in engem Zusammenhang mit dem Purinkern; man kann sie als Übergangsformen in der Synthese der Purine auffassen. Einige andere Pyrimidine gehen z. B. durch Anlagerung von Harnstoff in Purine über.

Die Pyrimidine sind in den Nukleinsäuren an Zucker gebunden. Die Verbindungen mit der d-Ribose nennt man Cytidin, resp. Uridin (*Levene*). (Näh. s. u.).

Cytosin. Farblose Kristalle, ziemlich leicht löslich in Wasser, schwer in Alkohol, Zersetzungspunkt ca. 320°.

Thymin, Blättchen oder Nadeln, sublimiert unzersetzt. F. 321° unter Zersetzung, leicht löslich in heißem, schwer in kaltem Wasser und Alkohol, geht bei der Oxydation in Harnstoff über.

Uracil. Weiße Nadelchen, leicht löslich in heißem, schwer in kaltem Wasser, unlöslich in Alkohol. F. 335° unter Zersetzung.

§ 58. Purine.

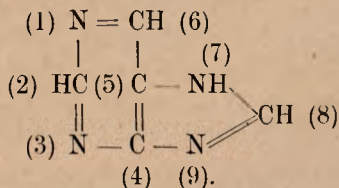
In der Nukleinsäure präformiert sind nur zwei Purine, das Adenin und das Guanin. Wenn man in den Spaltprodukten noch die zwei weiteren, nämlich Hypoxanthin und Xanthin, findet, so sind diese wie das Uracil durch sekundäre Umbildung mit Hilfe der Organfermente (s. u.) entstanden.

Die scheinbare Ausnahme bei der Inosinsäure ist wohl auch so zu erklären, daß hier schon vor der Spaltung eine Umbildung von Adenin in Hypoxanthin stattgefunden hat.

Als Ausgangspunkt aller physiologischen Umwandlungen der Purine haben wir demnach das Adenin und Guanin zu betrachten.

Indessen wird die Sache dadurch etwas kompliziert, daß die gebräuchlichsten Genußstoffe, insbesondere Kaffee und Tee, ebenfalls Purinderivate, und zwar methylierte Xanthine, enthalten, die im Körper verändert werden. Einige Purinstoffe des Harns sind als solche Abkömmlinge des Koffeins resp. Theobromins zu betrachten (s. u.).

Sämtliche Purine enthalten einen gemeinsamen Kern, das **Purin** von der Formel:

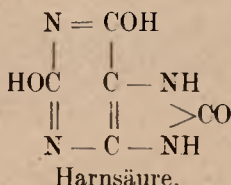
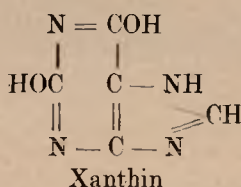
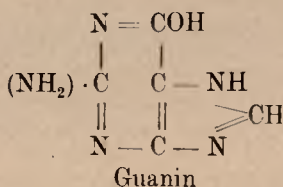
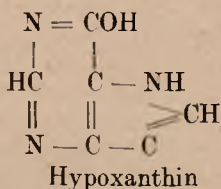
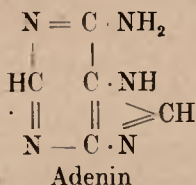


Es ist, wie auch die meisten anderen Purinkörper, von *Emil Fischer* synthetisch dargestellt worden.

Die drei wichtigsten Gruppen der Purine sind

Adenin und Hypoxanthin,
Guanin und Xanthin,
Harnsäure.

Ihre Formelbilder sind folgende:



Demnach hätten wir zu bezeichnen:

Adenin = 6-Aminopurin,
Hypoxanthin = 6-Oxypurin
Guanin = 2-Amino-6-Oxypurin,
Xanthin = 2-,6-Dioxypurin,
Harnsäure = 2-,6-,8-Trioxypurin.

Wie erwähnt, sind als Bestandteile der Nukleinsäure nur Adenin und Guanin anzusprechen. Diese beiden Stoffe sind überhaupt im Stoffwechsel der Säugetiere als die einzige Quelle aller normalen Purine zu betrachten, wenn wir den abbauenden Stoffwechsel betrachten¹⁾.

Gemeinsame Eigenschaften der Purine.

Die Stoffe sind sämtlich in Wasser, Alkohol, Äther schwer oder gar nicht löslich.

Sie zeigen die Eigenschaften schwacher Basen, indem sie sich mit Mineralsäuren verbinden (Harnsäure nicht), und die schwacher Säuren, indem sie Metallsalze bilden, von denen die Alkalisalze löslich, die Schwermetallsalze unlöslich sind. Bei der Harnsäure finden sich auch schwerlösliche Alkalisalze.

Sie geben infolgedessen mit vielen Metallsalzen, speziell HgCl_2 , Kupfersulfat-Bisulfidlösung und ammoniakalischer Silberlösung, Niederschläge, die zu ihrer Reindarstel-

¹⁾ Von den Derivaten der Nahrungspurine Koffein usw. natürlich stets abgesehen.

lung und analytischen Trennung benutzt werden. Auch Pikrinsäure fällt die Purine außer Xanthin, ferner Phosphorwolframsäure.

Interessant ist die intensive Farbenreaktion mit Diazobenzolsulfosäure, die aber die Harnsäure nicht gibt.

Synthesen in der Puringruppe.

Sämtliche physiologisch vorkommenden Purinbasen sind nach verschiedenen Methoden synthetisch hergestellt worden, und zwar meist von *Emil Fischer*.

Den Ausgangspunkt bildet gewöhnlich die Harnsäure, die durch Behandlung mit Phosphorchlorid in Trichlorpurin übergeht. Aus diesem wurden dann durch Ersatz der Chlorgruppe gegen NH_2 resp. OH nach verschiedenen Methoden die einzelnen Purine erhalten.

Die Harnsäure selbst, das wichtigste Ausgangsmaterial der Purinsynthesen, wird nach verschiedenen Methoden synthetisch erhalten. Die älteste ist die direkte aus Harnstoff und Glykokoll (1882). Erwähnt sei noch die aus Acetessigester + Harnstoff auf einem komplizierten Umwege.

Adenin wurde 1886 von *Kossel* im Pankreas gefunden. Dargestellt wird es aus der Teelauge, dem Abfall bei der Fabrikation des Kaffeins aus Teeblättern.

Es kristallisiert in Nadeln mit Kristallwasser oder in vierseitigen Pyramiden ohne Kristallwasser. Bei 220° sublimiert es unzersetzt in feinen Nadeln. Charakteristisch ist sein Pikrat und sein gut kristallisierendes Goldsalz. Mit salpetriger Säure geht es in Hypoxanthin über.

Seine Verbindung mit d-Ribose (§ 33), die in den Nukleinsäuren vorkommt, heißt Adenosin (s. u.). Eine Verbindung mit einer Hexose ist aus Hefe isoliert worden.

Nachweis: Durch das Pikrat oder Chloraurat, ferner die *Kosselsche* Probe: Purpurfärbung beim Erwärmen mit $\text{Zn} + \text{HCl}$.

Hypoxanthin, identisch mit Sarkin, ist die erste im Tierkörper aufgefundene Purinbase (*Scherer* 1850).

Mikroskopische Nadeln ohne Kristallwasser.

Charakteristisch ist das Doppelsalz mit Silbernitrat und das hellgelbe diazobenzolsulfosaure Salz, F. 270° . Das d-Ribosid im Fleischextrakt wird Inosin genannt (s. u.). Ein Hypoxanthinglykosid soll auch die befruchtende Substanz des Blutserums sein, das Oocytin (*Robertson*).

Guanin ist 1845 im Guano entdeckt worden. Es findet sich außerdem vielfach in tierischen Geweben, so im Muskel, in Fischschuppen, in der Reptilienhaut, auch im Harn vieler Wirbellosen.

Meist amorphes farbloses Pulver, kann auch in Drusen kristallisiert erhalten werden. Bleibt beim Erhitzen mit Wasser bis 250° unverändert. Gibt mit salpetriger Säure Xanthin; bei der Oxydation Guanidin $\text{C}(\text{NH}) \begin{matrix} \leftarrow \text{NH}_2 \\ \text{NH}_2 \end{matrix}$ (§ 14).

Charakteristisch ist das Silbernitratdoppelsalz, das Pikrat, die Unfällbarkeit mit Metaphosphorsäure, sowie die Unlöslichkeit in Ammoniak.

Das dem Adenosin analoge Pentosid heißt Guanosin. Es ist identisch mit dem in vielen Pflanzen aufgefundenen Vernin. Ein Guaninglukosid ist ebenso wie das des Hypoxanthins von *Emil Fischer* synthetisch dargestellt worden.

Xanthin ist bereits 1817 in einem Blasenstein aufgefunden worden: *Liebig* und *Wöhler* ermittelten seine Zusammensetzung. Findet sich im normalen Harn.

Kristallisiert in glänzenden Blättchen, die Kristallwasser enthalten, das erst bei 125° entweicht.

Charakteristisch ist das Nitrat; zu Drusen aggregierte Blättchen.

Nachweis am besten dadurch, daß es die Murexidprobe gibt (s. bei Harnsäure) (*Weidelsche Reaktion*).

Einige weitere Purinbasen finden sich im menschlichen Harn nach dem Genuß von Tee resp. Kaffee oder Kakao. Sie entstehen wahrscheinlich ausschließlich aus dem Kaffein (1-,3-,7-Trimethylxanthin) resp. Theobromin (3-,7-Dimethylxanthin), durch Entmethylierung. Ob außerdem methylierte Xanthine aus den eigentlichen Nukleinspaltprodukten durch synthetische Anlagerung von Methylgruppen entstehen, ist unbekannt, nach Versuchen am Hunde aber für Heteroxanthin nicht ausgeschlossen.

In 10000 l menschlichen Harns fand man 3,4 g Epiguanin, 22,35 g Heteroxanthin, 15,3 g Paraxanthin und 31,3 g 1-Methylxanthin.

Die chemische Natur dieser Basen ist folgende:

Heteroxanthin = 7-Methylxanthin.

Paraxanthin = 1,7-Dimethylxanthin.

Epiguanin = 7-Methylguanin.

Ferner findet sich noch Episarkin, vielleicht mit dem Epiguanin identisch. Dagegen ist eine früher Carnin genannte Base als nicht existierend zu streichen.

§ 59. Harnsäure, $C_5H_4N_4O_3$, Acid. uricum, auch als \bar{U} bezeichnet.

Ihre Entdeckung erfolgte bereits 1776, und zwar gleichzeitig von *Scheele* im Harn und *Bergmann* in Blasensteinen; die physiologisch so folgenschwere Auffindung in Gichtknoten geschah durch *Pearson* 1798.

Sie findet sich auch in allen Tierharnen sowie in den Vogel- und Reptilienexkrementen, auch bei Wirbellosen häufig.

Darstellung: Aus Schlangenkot oder Guano durch Kochen mit Natronlauge und Ausfällen mit HCl.

Eigenschaften: Kristallinisches farbloses Pulver, das aus kleinen rhombischen Tafeln besteht. In unreinem Zustande (Harnsediment) zeigt sie die bekannten Wetzstein- und Tonnenformen.

Löst sich leicht in Alkalien; das Ammoniumsalz ist schwer löslich. Ferner in 39480 Teilen reinen Wassers bei 18° und 1600 Teilen kochenden Wassers.

Pikrinsäure, $HgCl_2$, und ammoniakalische Silberlösung fällen sie.

Von den Salzen der Harnsäure sind vor allem die Natriumsalze physiologisch wichtig. Es kommen vor das saure (Mono) Natriumurat $C_5H_3N_4O_3Na$ und das Hemiurat $C_5H_3N_4O_3Na + C_5H_4N_4O_3$, der Hauptbestandteil des bekannten Ziegelmehlsediments im Harn.

Die Lösungsverhältnisse der Harnsäure im Blut sind trotz ihrer Wichtigkeit für die Entstehung der Gichtknoten noch nicht völlig aufgeklärt. Von großer Bedeutung ist jedenfalls die Eigenschaft der Harnsäure und Urate, stark übersättigte Lösungen zu bilden, aus denen sie sich dann plötzlich ausscheiden können. Es ist aber noch fraglich, ob sich \bar{U} selbst oder das Monourat in dieser Form vorfinden, und zwar in kolloidem Zustand. *Bechhold* fand Natriummonourat, *Thannhauser* dagegen nimmt (beim Gichtiker) freie kolloidale \bar{U} an (vgl. § 61). Ferner kommt nach *Benedict* im Blute noch „gebundene“ \bar{U} vor, die erst nach Kochen mit HCl nachgewiesen werden kann.

Nachweis:

Murexidprobe: Harnsäure wird in warmer HNO_3 gelöst, verdunstet. Gelber Rückstand, der sich mit NH_3 schön purpurrot, mit KOH blauviolett färbt.

Quantitative Bestimmung:

Fällung entweder mit ammoniakalischer Silberlösung und Zersetzung des Niederschlages oder direkt mit Chlorammonium als Ammoniumurat. Dann entweder Titration mit Permanganat oder Bestimmung des N nach *Kjeldahl*.

Allantoin, bei einigen Tieren das Endprodukt des Nukleinstoffwechsels,

In der Tat scheint eine Pankreasnukleinsäure neben Cytosin und Thymin nur Adenin zu enthalten, daneben eine Hexose. Eine Xanthylsäure ist aus Guanylsäure durch salpetrige Säure erhalten worden.

Ebenfalls aus d-Ribose enthaltenden Nucleotiden besteht die N. der Hefe, und zwar finden sich darin als Basen die vier Nucleoside von Cytosin, Uracil, Adenin und Guanin, die man als Cytidin, Uridin, Adenosin und Guanosin bezeichnet. Jedes Nucleotid ist einmal im Molekül enthalten. Die Bindung der Nucleotide untereinander geschieht wahrscheinlich durch die Phosphorsäure.

Über die feinere Konstitution ist noch keine Einhelligkeit erzielt. Nach *Thannhauser* entsteht bei vorsichtiger Hydrolyse (Fermente, Ammoniak) Uridinphosphorsäure und ein die übrigen Reste enthaltendes Trinucleotid. Dieses zerfällt weiterhin in kristallisierte Nucleotide, Cytidinphosphorsäure und eine Adenosinphosphorsäure. Dagegen gibt *Levene* an, daß schon bei vorsichtiger Hydrolyse (25% NH₃) alle 4 Nucleotide freigesetzt werden, auch *Jones* konnte durch ein hitzebeständiges Ferment des Pankreas-extraktes die N. glatt in ihre vier Nucleotide aufspalten; sie sind nach seiner Meinung nur durch Sauerstoffbrücken aneinander gebunden, also zwischen den Zuckern.

Sehr viel unklarer liegen die Verhältnisse bei den echten tierischen Nucleinsäuren, von denen am meisten die N. der Thymus untersucht ist.

Wahrscheinlich sind die Nucleinsäuren der verschiedenen Gewebe identisch, was bei der Schwierigkeit ihrer Reindarstellung kaum zu entscheiden ist. Von ihrer Konstitution ist bisher folgendes bekannt:

1. Ihren Kern bildet eine Kohlenhydrat-phosphorsäure.

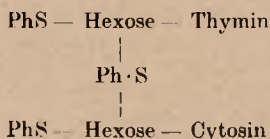
Diese enthält eine zuckerähnliche Substanz mit sechs Kohlenstoffen, nach früheren Annahmen eine Hexose, nach *Feulgen* das Glucal C₆H₁₀O₄ (§ 43), in allen vier Nucleotiden an die Basen und Orthophosphorsäure gebunden. Nach *Hammarsten* ist es aber nicht unwahrscheinlich, daß nur die Pyrimidine an Hexose, die Purine an Pentose gebunden sind.

2. Von solchen Nucleotiden enthält sie vier, und zwar die des Cytosins, Thymins, Adenins und Guanins (*Steudel*).

3. Sie ist eine vierbasische Säure.

4. Es lassen sich partielle Spaltprodukte isolieren, in denen an Basen nur noch die Pyrimidine vorhanden sind. Die freie Nucleinsäure gibt schon beim Kochen mit Wasser (quantitativ mit Ca-bisulfidlösung) die Purine ab, und es entsteht die Thyminsäure (*Kossel*) oder Thyminosäure (*Steudel*), die noch die Kohlehydrate enthält, an Thymin und Cytosin gebunden.

Nach *Levene* und *Thannhauser* steckt im Molekül ein Dinucleotid beider Pyrimidine, durch eine weitere Phosphorsäure aneinander gebunden, so daß bei der Spaltung diese Brückenphosphorsäure bald am Cytidin, bald am Thyminnucleosid hängen bleibt, und so Nucleosiddiphosphorsäuren entstehen. Das Dinucleotid ist so gebaut



Mit dieser Annahme einer doppelt verankerten Phosphorsäure kommt man der Aufklärung der Tatsache näher, daß trotz des Vorhandenseins von vier Phosphorsäureresten die N. nicht achtbasisch, sondern nur vierbasisch ist. Endgültige Klärung ist noch nicht erfolgt; auch die Formel von *Feulgen* für nukleinsaures Natrium

Na-Phosphor.-Kohlehydrat-Guanin

Na-Phosph.-Kohleh.-Cytosin

Na-Phosph.-Kohleh.-Thymin

Na-Phosph.-Kohleh.-Adenin,

die z. B. wieder die Zwischenphosphorsäure der Pyrimidinnukleotide nicht enthält, ist nicht vollkommen.

Die Nukleinsäure ist ein amorphes Pulver, schwerlöslich in Wasser, leichtlöslich in Alkalien, durch Säuren gefällt und im Überschuß wieder gelöst. Mit Schwermetallen gibt sie unlösliche Salze. Sie ist eine vierbasische Säure, die auch mit Eiweißkörpern bei saurer Reaktion unlösliche Salze gibt. Sie ist rechtsdrehend.

Die Nukleinsäure a löst sich in heißem Wasser und gelatiniert beim Erkalten. Durch Erwärmen mit Wasser geht sie langsam, durch Verdauungsfermente schnell in die Modifikation b über, die nicht mehr gelatiniert.

Hierbei treten schon erhebliche abbauende Veränderungen ein, ebenso bei der Darstellung des Natriumsalzes der b-Nukleinsäure durch Kochen des Natriumsalzes der a-N. mit verdünnten Alkalien. Die b-N. ist als ein undefinierbares Gemisch aus der Literatur zu streichen.

§ 61. Physiologie der Nukleinsäuren.

Da die Nukleoproteide sich in allen Zellkernen finden, so muß selbstverständlich allen autotrophen, d. h. aus einfachen Grundstoffen aufbauenden Lebewesen die Fähigkeit zu ihrer Synthese zugemessen werden, also Mikroben und Pflanzen. Aber auch der höhere Organismus kann Purine und Pyrimidine und aus ihnen Nukleine aufbauen. Dies folgt daraus, daß das Ei der Vögel wie der Insekten keine Purine enthält, daß auch die Milch sehr arm daran ist. Das großartigste Beispiel einer Nukleinsäuresynthese ist das von *Miescher* beobachtete: die rapide Bildung großer Massen von nukleinhaltigen Spermatozoen aus Muskeleiweiß beim hungernden Lachs. Wir haben also keinen Grund, an sich die Synthese auch für den Erwachsenen abzulehnen: wir wissen aber absolut nichts darüber, ob, in welchem Umfange und auf welchem Wege sich eine solche Synthese vollzieht. Die früher angenommene direkte Synthese von Abbauprodukten des Eiweißstoffwechsels, etwa Milchsäure + Ammoniak zu Harnsäure ist für das Säugetier unwahrscheinlich; noch unwahrscheinlicher aber eine Reduktion und Synthese solcher \bar{U} zu Nukleinsäuren; beim Vogel vertritt sie ja auch nur die exkretorische Harnstoffbildung, hat also keinen Bezug auf eine Nukleinsynthese. Rein hypothetisch wird man annehmen können, daß die heterocyclischen Kerne der Proteine und das Arginin die Baustoffe liefern könnten, wobei man etwa an Protamine und Histone als Zwischenstufen oder Reserven denken könnte. Wenn wir also von dieser unentscheidbaren Frage absehen, so muß festgestellt werden, daß alle im Körper unter normalen Bedingungen vorkommenden Purinbasen ausschließlich aus den Nukleinsäuren entstehen. Eine Bildung aus anderen phosphorhaltigen Komplexen, wie z. B. den Phosphorproteiden (Casein), findet im Gegensatz zu der lange festgehaltenen Meinung nicht statt; ebensowenig liefern andere Eiweißkörper etwa direkt Purine.

Im Einzelnen vollzieht sich der physiologische Abbau der N. in folgenden Stufen:

Aus den Nukleoproteiden entstehen durch Proteasen bei der Verdauung und beim intermediären Abbau durch Organfermente zunächst die Nukleinsäuren. Diese zerfallen z. T. schon im Darm, wahrscheinlich bis zu Nukleotiden, aber in der Hauptsache im Stoffwechsel unter der Einwirkung mehrerer spezifischer Organfermente, die man unter dem Namen Nukleinasen zusammenfaßt. Diese Fermente lösen nacheinander die Bindungen zwischen den einzelnen Nucleosiden und spalten schließlich auch diese auf, so daß alle Komponenten frei werden, nämlich Phosphorsäure, Zucker, sowie die Pyrimidine und die Purine Adenin und Guanin.

Über das weitere Schicksal der Pyrimidine ist zurzeit nichts bekannt. Sie gehen wohl schließlich durch Oxydation in Harnstoff über. Dagegen ist der Stoffwechsel der Purine fast völlig aufgeklärt: Ein Ferment oder zwei sehr ähnliche bewirken zunächst im Adenin resp. Guanin (oder auch in den entsprechenden Nucleosiden) den Ersatz der NH_2 -Gruppe durch OH und führen sie dadurch in Hypoxanthin resp. Xanthin über (s. die Formeln § 58). Die Fermente nennt man Adenase und Guanase.

Hypoxanthin und Xanthin werden dann weiterhin durch eine Oxydase (Xanthoxydase) unter Aufnahme von Sauerstoff beide in Harnsäure übergeführt. Auf diesem Stadium bleibt nun anscheinend bei einigen Säugetieren (Mensch, Affe) der Prozeß stehen: die Harnsäure ist dann das Stoffwechsel-Endprodukt der Nucleinsäure.

Jedenfalls ist bei allen Säugetieren die gesamte in dem Körper und im Harn aufzufindende Harnsäure als das oxydative Endprodukt des Nucleoproteidumsatzes anzusehen. Die früher angenommene synthetische Harnsäurebildung kommt bei Säugetieren kaum in Betracht, wohl aber spielt sie eine große Rolle im Stoffwechsel der Vögel, bei denen Harnsäure das Ausscheidungsprodukt des Eiweißstickstoffes darstellt und in der Leber aus Ammoniak und Milchsäure, wahrscheinlich über Dialursäure gebildet wird.

Andererseits ist die Harnsäure nicht das einzige und bei vielen Säugern (z. B. Katze, Pferd) nicht einmal das wichtigste Endprodukt des Nucleinsäureumsatzes. Es wird vielmehr bei diesen durch die Wirkung eines weiteren oxydativen Fermentes, der Urikase, die Harnsäure ihrerseits weiter oxydiert, und zwar zu Allantoin, das dann als Endprodukt erscheint. Bei Karnivoren ist diese Umsetzung fast quantitativ, der Harn fast frei von Harnsäure.

Ob in den Fällen, wo die Allantoinbildung aus Harnsäure zum mindesten quantitativ sehr zurücktritt, wie z. B. beim Menschen, die Harnsäure selbst als definitives Endprodukt anzusehen ist, oder ob die Harnsäure hier z. T. auf einem anderen Wege schließlich in Harnstoff übergeht, oder ob auch das Allantoin wieder weiter oxydiert wird, nämlich zu Glyoxylsäure und Oxalsäure (§ 4), sind unentschiedene Fragen, auf die hier nicht eingegangen werden kann.

Jedenfalls ist der Weg der Nucleoproteide bis zu den Produkten Harnsäure resp. Allantoin aufgeklärt. Indessen verlaufen die Umsetzungen nicht absolut vollständig, so daß man geringe Reste der Purinbasen auch im normalen Harn findet. In 10000 l Menschenharn fanden sich 8,5 g Hypoxanthin, 3,5 g Adenin, 10,1 g Xanthin. Einige andere Purine, die man im Harn findet, stammen wahrscheinlich völlig aus den methylierten Xanthinen der Nahrung.

besonders dem Kaffein, durch Umformungen, haben also mit dem Stoffwechsel der Nukleoproteide nichts zu tun. Die Körper selbst sind (§ 58) kurz erwähnt.

Mit dem Umsatz der N. und der endgültigen Ausscheidung der Harnsäure beim Menschen hängt nun eine häufige Stoffwechselkrankheit zusammen, die **Gicht**. Sie ist charakterisiert durch in der Hauptsache folgende Bilder: Ablagerung von harnsauren Salzen an verschiedenen Orten, so im Unterhautzellgewebe, vor allem aber in den Gelenkknorpeln. Plötzliche heftige Entzündungen an diesen Gelenken, die in Anfällen auftreten, dann häufig zu chronischer Gicht mit schweren Gelenkveränderungen, Kachexie, Nierenerkrankungen führen.

Trotzdem diese Krankheit unendlich viel untersucht ist, und trotzdem wir die Harnsäure im Blut und im Harn als einen charakteristischen und relativ leicht exakt bestimmbareren Wegweiser in das chemische Getriebe ansehen könnten, wissen wir über die Entstehung und das Wesen der Gicht nichts Sicheres. Weder die Mengen und Lösungsverhältnisse der \bar{U} im Blut, noch ihre Ausscheidung im Harn, noch die Beziehungen zur Ablagerung gerade in den Knorpeln sind irgendwie sicher zu einem Bilde zusammengefaßt. Wahrscheinlich ist die Gicht aber keine eigentliche Stoffwechselkrankheit: nach *Thannhauser* baut auch der Gichtiker seine Nukleine, auch injizierte Nukleoside, normal bis zur \bar{U} ab. Es ist eine Ausscheidungsanomalie: Die Harnsäure wird in der Form, wie sie beim Gichtanfall existiert, nicht oder nicht genügend ausgeschieden. *Thannhauser* erzielte bei Gichtikern durch Injektion von Nukleosiden Auslösung eines Anfalls. Dies entspricht der klinischen Erfahrung, daß eine einzige purinreiche Mahlzeit (Leber, Thymus) einen Anfall auslösen kann. Nach *Bechhold* ist das Blut mit kolloidalem Natriummonourat übersättigt (§ 58); während *Thannhauser* an eine Übersättigung mit freier kolloider \bar{U} denkt, die beim Normalen stets sofort ausgeschieden, beim Gichtiker aber zurückgehalten wird. Aus dieser stark übersättigten Lösung findet natürlich leicht eine Ausschüttelung statt, eine Adsorption an Oberflächen, die nun durch irgendeine besondere Neigung hauptsächlich an den Knorpeln stattfindet. Die akuten Entzündungen scheinen auf einer Giftwirkung der durch unbekanntes Umstände wieder mobil gemachten Uratdepots zu beruhen. Zu einer wirklichen Erfassung des ganzen Problems sind diese — im übrigen meist auch noch strittigen — Einzelkenntnisse naturgemäß nicht ausreichend.

III. Die Proteine.

Unter dem Namen Proteine faßt man eine große Klasse von Stoffen zusammen, unter denen die wichtigsten die eigentlichen Eiweißkörper sind. An diese schließen sich dann eine ganze Reihe von weniger wichtigen, zum Teil in ihrer chemischen Konstitution noch wenig erforschten größeren und kleineren Gruppen an, die man mit verschiedenen Namen, wie Albuminoide, Albumoide usw., bezeichnet hat. Am besten entbehrt man diese unsicheren Benennungen ganz und faßt die ganze Körperklasse als Proteine zusammen, innerhalb deren man dann die kleineren Gruppen der eigentlichen Eiweißkörper, der Proteide usw. unterscheidet.

Das allgemeine Gruppenmerkmal der ganzen Klasse ist seine Zusammensetzung aus bestimmten Baustoffen einfacherer Natur. Diese schwanken zwar, wie wir des näheren sehen werden, qualitativ und vor allem quantitativ für die einzelnen Stoffe, aber der Hauptcharakter wird dadurch nicht geändert. Die Proteine setzen sich, ganz allgemein gesagt, zusammen aus zahlreichen Ketten von Aminosäuren verschiedener Art, die zum Teil der Fettreihe, zum anderen Teil der Benzolreihe und auch heterocyclischen stickstoffhaltigen Ringsystemen entstammen; auch schwefelhaltige Aminosäuren fehlen nur ausnahmsweise. Demzufolge ist gegeben, daß alle Proteine außer C, H, O noch N und fast stets S enthalten.

Es ist dies die einzige rein chemische Definition, die wir als Merkmal der Proteine angeben können, daß sie eben hochmolekulare Stoffe sind, die sich in komplizierter Weise aus verschiedenen Aminosäuren zusammensetzen. An diese Grundkomplexe schließen sich in einigen Fällen noch sogenannte prosthetische Gruppen, so daß noch kompliziertere Gebilde entstehen, die außer dem eigentlichen Proteinkern noch Kohlehydrate oder phosphorhaltige oder eisenhaltige Gruppen besonderer Art in sich schließen. Diese sind meist in sehr lockerer, wohl salzähnlicher Bindung an das eigentliche Proteinmolekül gebunden. Solche Stoffe nennt man Proteide, z. B. das Casein, die Nukleoproteide, das Hämoglobin.

Abgesehen von dieser Grunddefinition finden wir nun aber in der großen Gruppe der Proteine sehr wechselnde Verhältnisse sowohl in rein chemischer als in physikalisch-chemischer Hinsicht, so daß es sehr schwer ist, Allgemeingültiges auszusagen. Außerdem kann man — von den Protaminen abgesehen — bisher in keinem einzigen Falle sicher behaupten, daß man in einem irgendwie isolierten Eiweißstoff einen einheitlichen, chemisch reinen Körper in Händen hat. Möglicherweise sind alle einzelnen Proteine immer noch Gemische nahe

verwandter hochmolekularer Komplexe. Immerhin lassen sich doch, und speziell für die am meisten bearbeitete Gruppe der sogenannten eigentlichen Eiweißkörper, gewisse allgemeine Vorbemerkungen von Wichtigkeit vorausschicken.

A. Allgemeine Chemie der Eiweisskörper.

Der kolloide Zustand.

§ 62. Grundbegriffe.

Für die allgemeine Charakteristik der Proteine ist neben der einleitend bemerkten chemischen Begriffsbestimmung im wesentlichen bezeichnend, daß sie hochmolekulare Stoffe sind, und daß im Zusammenhang damit ihre Lösungen kolloidale Natur zeigen.

Dieses auch biologisch höchst wichtige Merkmal zeigen natürlich eben nur die Stoffe, die überhaupt in wäßrige Lösung zu gehen vermögen, und das sind fast ausschließlich die sogenannten eigentlichen Eiweißkörper, deren Hauptgruppen die Albumine und die Globuline sind.

Es ist hier nicht der Ort, auf eine ausführlichere Erörterung des kolloidalen Zustandes der Stoffe einzugehen; nur insofern es zum Verständnis der Proteine selbst nötig ist, sollen die Grundlagen gegeben werden.

Der kolloidale Zustand ist kein ganz in sich geschlossenes einheitliches Bild; er umfaßt vielmehr in zahllosen unscharf getrennten Stufen alle Übergänge von den echten Lösungen einerseits bis zu der einfachen Aufschwemmung feiner Partikeln in Wasser andererseits. Sobald in einer Suspension die Partikeln so fein werden, daß sie sich nicht in kurzer Zeit zu Boden setzen, so ist aus der einfachen Suspension die „kolloidale Lösung“, das **Sol** geworden. In Wirklichkeit ist aber auch dies ein sog. heterogenes System, weil in ihm zwei verschiedene Phasen nachweisbar sind, eine feste Phase, die disperse („verteilte“) Phase, oder das Dispersoid, in der flüssigen Phase, dem Dispersionsmittel. Bei Änderung der Bedingungen tritt eine Aufhebung dieser feinen Verteilung ein; dann trennt sich die disperse Phase vom Dispersionsmittel, es tritt eine **Zustandsänderung** der Kolloide ein, bei der sie sich in fester Form abscheiden, das Kolloid geht aus dem Solzustand in das **Gel** über. Dieses kann mehr oder weniger wasserfrei erhalten werden, oder mit einem reichlichen Wassergehalt, der ziemlich fest gebunden bleibt, als Gallerte, wie sie von der Gelatine her allgemein bekannt ist.

Diese Ausscheidung kann durch mechanische und elektrische Wirkungen erfolgen, ferner durch die besonders bei einigen Proteinen wichtige Wärme-koagulation, auf die wir (§ 71) zurückkommen.

Daß in den Solen wirklich feste Partikeln vorhanden sind, läßt sich durch die optische Inhomogenität nachweisen. Während durch reine Flüssigkeiten der Lichtstrahl unzerstreut hindurchgeht, wird er in Solen durch Beugungserscheinungen zerstreut: Es ist dies das sogenannte Tyndallphänomen, das sich darin ausdrückt, daß Licht beim Durchgang durch solche Lösungen einen sichtbaren Lichtkegel bildet, der sich bei seitlicher Beobachtung als polarisiert erweist. Diese Erscheinung dokumentiert ein

Erhaltensein kleiner Partikeln in der Lösungsflüssigkeit, an denen Beugungserscheinungen des Lichtes auftreten.

Noch weiter führt die Untersuchung im Ultramikroskop, die es erlaubt, die einzelnen Partikeln direkt zu sehen und zu messen.

§ 63. Dispersität.

Dabei hat sich ergeben, daß die Teilchengröße sehr erheblich schwanken kann, und damit verschieben sich auch die Eigenschaften der Sole. Sind die Teilchen sehr grob, so haben sie Eigenschaften sehr ähnlich denen einfacher Suspensionen; werden die Teilchen sehr klein, so verliert sich z. B. auch die ultramikroskopische Sichtbarkeit, und das Tyndall-Phänomen ist nur noch schwach angedeutet: solche „optisch leeren“ Sole zeigen schon fast ganz die Eigenschaften echter Lösungen. Die mehr oder minder feine Verteilung der Korpuskeln bezeichnet man als den „Dispersitätsgrad“.

Da also in der Hauptsache die Teilchengröße für die Eigenschaften der Sole entscheidend ist, so kann man daraus den wichtigen Schluß ziehen, daß man im Prinzip überhaupt nicht von kolloiden Stoffen reden kann, sondern nur von einem mehr oder minder ausgesprochenen kolloiden Zustand der Stoffe.

Man kann wohl sagen, daß der kolloide Zustand sich dann einstellt, wenn die Teilchengröße schwankt zwischen der untersten Grenze der mikroskopischen Sichtbarkeit ($0,1 \mu$) bis etwas unter die unterste Grenze der ultramikroskopischen Sichtbarkeit ($0,001 \mu$). Geht die Teilchengröße darüber hinaus, so haben wir einfache Suspensionen, sinkt sie darunter, so kommen wir bald in das Bereich der Molekulargrößen und damit der echten Lösungen. Die Größe der Körperchen in Solen wäre danach mit etwa $0,1 \mu$ bis $0,001 \mu$ gegeben. Haben wir nun Stoffe, deren Einzelmoleküle (im „hydratisierten“ Zustande, §§ 66, 71) schon ähnliche Größen erreichen, wie z. B. Stärke, Proteine, so sind eben deren Lösungen selbst in molekularer Dispersion noch kolloidal. Das sind also die „kolloiden Stoffe“, im alten Sinne, deren Lösungen eben stets Sole sind; bei ihnen besteht also ein fester Zusammenhang zwischen dem kolloidalen Zustand und ihrer komplizierten hochmolekularen Struktur. Wenn sich aber die Moleküle zu Aggregaten zusammenschließen, dann können auch ganz einfache Stoffe, wie eben Metalle, auch einfache Salze usw. im kolloiden Zustand auftreten.

§ 64. Oberflächenenergien.

Dem Umstande nun, daß die Sole ein heterogenes System darstellen, im Gegensatz zu den homogenen echten Lösungen, entspricht es, daß sich hier ganz andere Oberflächenenergien geltend machen. Jedes der unzähligen kleinen Teilchen hat im heterogenen System seine eigene Oberfläche, und mit der fortschreitenden Kleinheit und Verteilung nimmt die Oberfläche, die spezifische Oberfläche, schnell zu. Denkt man sich einen Goldwürfel von 1 cm Seitenlänge so verteilt, wie es einer feinen kolloiden Lösung entspricht, also in Teilchen von $0,001 \mu$ Seitenlänge, so zeigen diese (nunmehr 10^{18}) Würfelchen eine Oberfläche von 600 qm.

Diese gewaltige Oberflächenentwicklung spielt nun eine ausschlaggebende Rolle in der Chemie der Kolloide. Schon an Oberflächen gewöhnlicher Di-

mensionen treten viele charakteristische Reaktionen auf, rein chemische und physikalische, vor allem elektrische. Alle diese werden natürlich bei einer so enormen Vergrößerung der spezifischen Oberfläche ungemein verstärkt.

Als Beispiel sei nur erwähnt, daß alle Oberflächen fester Körper Gase verdichten. Man denke sich nun den Unterschied zwischen diesem Vorgang an einem Quadratcentimeter Platinblech und der gleichen Masse, aber vielfach größeren spezifischen Oberfläche von sehr fein verteiltem Platinmohr.

Besonders wichtig ist bei einer in einer Flüssigkeit dispersen Phase die Verringerung der Oberflächenspannung der Flüssigkeit. Diese drückt die Kraft aus, mit der die Oberfläche einer Flüssigkeit von der inneren Masse angezogen wird, also das Streben der Flüssigkeit, ihre Oberfläche zu verkleinern. Stoffe, welche die O.S. verkleinern, haben nun das Bestreben, sich an dieser Oberfläche anzureichern. Ist also die Oberfläche die einer dispersen Phase, so reichern sich die gelösten Stoffe an diesen kleinsten Teilchen an (*Quincke*). Damit hängt zusammen wieder die ungemein wichtige Erscheinung der Adsorption, deren bekanntestes Beispiel die Fähigkeit fein verteilter Stoffe, z. B. Kohlenpulver ist, andere Stoffe, wie Farbstoffe usw., aus ihren Lösungen sozusagen auszuschütteln und festzuhalten. Es sei allerdings betont, daß nach *L. Michaelis* die Adsorption durchaus kein rein physikalischer Vorgang ist, sondern daß bei ihr auch wirkliche chemische Anziehungskräfte nach Maßgabe der modernen Valenztheorien (vgl. Anorg. Ch.) anzunehmen sind. Die Anreicherung um die disperse Phase wäre dann nur die Erhöhung der Konzentration als Vorbereitung für die chemische Bindung.

Jedenfalls ist die Adsorption häufig die Einleitung zu einer mit erhöhter Geschwindigkeit verlaufenden Reaktion; es bildet sich die Adsorptionskatalyse aus, die nach den Befunden von *Warburg* uns einen Weg eröffnet, um die wichtigste Reaktion der Zelle, die langsame Oxydation der Nährstoffe als Oberflächenerscheinung an den Kolloiden der Zelle zu deuten (Näh. §§ 98, 142).

Solche Adsorptionsvorgänge spielen auch bei der Ausflockung der Kolloide eine sehr gewichtige, aber noch nicht einheitlich aufgeklärte Rolle (§ 69), so daß wir auf diese sehr komplizierten Fragen hier nicht näher eingehen können. Sehr häufig finden wir Komplexe mehrerer Kolloide und auch von Kolloiden und Kristalloiden, die auf der Bindung durch Adsorption beruhen. Solche Adsorptionsverbindungen haben wir beim Lecithin gefunden; auch die Proteine neigen zu solchen relativ festen, aber doch leicht reversiblen Bindungen, sie bilden z. B. kaum ionisierte Komplexe mit Neutralsalzen, ferner mit zahlreichen hydrotropischen, die Albumine lösenden Substanzen; sie spielen aber vor allem bei den Fermentwirkungen eine Rolle, wo in sehr vielen Fällen der Wirkung eine Bindung an die zu spaltende Substanz durch Adsorption vorausgeht.

§ 65. Diffusion.

Da die Sole nur quantitativ von den echten Lösungen abweichen, nicht aber prinzipiell, so folgen sie auch den Lösungsgesetzen. So hat man, wenn auch mit großen experimentellen Schwierigkeiten, nachweisen können, daß die Kolloide, z. B. Eisenhydroxyd und Proteine, einen kleinen osmotischen Druck aufweisen (vgl. § 218). Dieser hängt, wie in den echten

Lösungen auch, von der kinetischen Energie der enthaltenen Teilchen ab, bei gleicher Temperatur also nur von ihrer Zahl im Volumen. Je größer also die Partikeln, desto kleiner der osmotische Druck; da sie im Verhältnis zu einfacheren Molekülen in echten Lösungen immer relativ groß sind, so sind die Werte für den osmotischen Druck immer relativ klein und schwer zu bestimmen. Die Bestimmung des osmotischen Druckes geschieht entweder direkt oder durch die Messung der Gefrierpunktserniedrigung (vgl. anorganische Chemie), wobei allerdings die äußerst geringfügigen Verschiebungen (z. B. bei Hühnereiweiß in 14 proz. Lösung nur $0,02^{\circ}\text{C}$) sehr große Fehler bedingen.

Wenn die Proteine einen osmotischen Druck aufweisen, so müssen sie auch diffusibel durch Membranen sein, natürlich entsprechend den kleinen Druckwerten auch nur in geringem Maße.

Diese schwere Diffusionsfähigkeit der Kolloide war es, an der man sie eigentlich erkannt hat. Wenn man ein Gemisch von Salzen in Lösung mit einem Sol, z. B. Eiweiß, durch tierische Membranen diffundieren läßt, so gehen die Salze sehr viel schneller hindurch als das Eiweiß, ein Verfahren, das zur Trennung solcher Gemische im Laboratorium täglich angewendet wird. Immerhin ist aber auch die Diffusion der Proteine durchaus merklich, für Hühnereiweiß etwa 25mal langsamer als für Kochsalz.

Ähnlich wie tierische Membranen wirken auch andere Trennungsflächen, wie z. B. Porzellan oder Gelatinehäutchen. Aus solchen hat man nun Filter verschiedener Dichtigkeit hergestellt, mit deren Hilfe man auch Kolloide von Kristalloiden in gewissem Maße trennen kann, ja man kann sogar Filter ganz bestimmter Porenweite herstellen, so daß man selbst Kolloide verschiedener Korngröße voneinander trennen kann. (Ultrafiltration, *Bechhold*).

Alle diese Erscheinungen sind die Folge der sehr großen Moleküle, wie mehrfach erwähnt, und werden ihrerseits wieder zur Molekularbestimmung der Proteine benutzt (§ 72).

§ 66. Suspensoide und Emulsoide.

Während die bisher besprochenen Eigentümlichkeiten der Sole auf ihrem Dispersitätsgrad beruhen und somit allen gemein sind, gibt es nun noch andere, viel kompliziertere Phänomene, bei denen man zwei Gruppen von Kolloiden trennen mußte, nämlich die Suspensionskolloide oder Suspensoide, und die Emulsionskolloide oder Emulsoide (auch hydrophile Kolloide genannt).

Die Suspensoide sind, wie der Name ausdrückt, nichts anderes als eben ganz feine Suspensionen, bei denen die einzelnen Teilchen in Wirklichkeit ungelöst sind, d. h. gar keine Beziehungen zum Dispersionsmittel (für unsere Betrachtungen stets Wasser) aufweisen. Nehmen wir z. B. also Typus eines Suspensoides die kolloidale Goldlösung, so besteht diese im allgemeinen aus relativ groben im Ultramikroskop auflösbaren Partikeln. Freilich lassen sich durch besondere Methoden die Partikeln so fein machen, daß das Tyndallphänomen fast vollständig verschwindet, und daß die Teilchen die sonst für die Einzelmoleküle charakteristische *Brounsche* Bewegung aufweisen.

Aber selbst wenn man sich die Verteilung immer feiner dächte, würde sich daran nichts ändern. Selbst die einzelnen Goldmoleküle sind in Wirklich-

keit in Wasser unlöslich, haben gar keine Beziehungen zum Lösungsmittel. Der Charakter eines Suspensoides bliebe auch bei feinsten, selbst bei molekularer Dispersion erhalten.

Im Gegensatz dazu bestehen bei den Emulsoiden, zu denen alle biologisch wichtigen Kolloide, vor allem die Eiweißkörper und die Fermente gehören, Beziehungen zwischen den einzelnen Molekülen und dem Lösungsmittel.

Hier ist jedes Teilchen fest mit einem Teil Wasser verbunden, ist also „hydratisiert“, und zwar scheint bei konzentrierten Eiweißlösungen ein sehr erheblicher Teil des Wassers an die Hydrate gebunden zu sein (mehr als die Hälfte!). Dieser feste Zusammenhang mit einem Teil des Wassers beruht auf der Ausbildung von Eiweißionen, die wie alle Ionen, als Hydrate vorhanden sind (Näh. § 69). Die Emulsoide sind anscheinend stets echte Lösungen, d. h. ihre Einzelpartikel befinden sich in molekularer Dispersion, und nur die Größe der Einzelmoleküle bringt die Besonderheiten des kolloiden Zustandes hervor.

Auf diesem Wesensunterschiede beruhen äußerlich nachweisbare Differenzen.

Da die Suspensioide praktisch auf das Lösungsmittel ohne Einfluß sind, so verändern sie auch seine Eigenschaften nicht: sowohl die Oberflächenspannung (§ 64) als auch die innere Reibung ist praktisch gleich der des reinen Dispersionsmittels (Wasser). Im Gegensatz dazu verändern die Emulsoide diese Eigenschaften: die Oberflächenspannung ist verringert, die innere Reibung erhöht, oft so stark, daß zähe, visköse Lösungen entstehen (Eiweißlösungen). Diese Schwebefähigkeit liegt an der Ausbildung der sehr großen hydratisierten Komplexe, die sich sozusagen aneinander vorbeidrücken müssen.

Der auffallendste Unterschied aber liegt im Verhalten bei der Ausflockung, vor allem durch Elektrolyte.

§ 67. Zustandsänderungen.

Die Erscheinungen, welche den Übergang vom gelösten zum festen Zustand begleiten, sind sehr verschiedener Natur, je nach dem angewandten Mittel und je nachdem es sich um Suspensioide oder Emulsoide handelt. Bei den Suspensoiden beruht das Erhaltenbleiben des Solzustandes, also das Schwebenbleiben der Partikeln, in allererster Linie auf der kinetischen Energie der Teilchen, analog der Brownschen Molekularbewegung, die sie immer wieder durcheinanderwirbelt und so der Schwerkraft die Wage hält, wenigstens insofern, als nicht ein völliges Absetzen stattfindet; denn ein gewisses Schichten nach der Schwere findet stets statt, so daß unten mehr Partikeln vorhanden sind als oben. Daneben spielen noch elektrische Abstoßungskräfte mit, deren Bedeutung schwer abzuschätzen ist, die aber wohl mindestens das bewirken, daß die Teilchen sich bei ihrem häufigen Zusammentreffen nicht zu größeren Aggregaten verschmelzen, was natürlich ihr Zubodensinken herbeiführen würde. Gerade das tritt aber ein, sobald man ihnen durch Elektrolytzusatz ihre elektrische Ladung fortnimmt (§ 69). Dann fehlen beim Aufeinanderstoßen der Partikeln die elektrischen Abstoßungskräfte: sobald der Zusammenstoß erfolgt, verschmelzen in dem überall vorhandenen Bestreben, die Oberflächenspannung zu vermindern, die kleinsten Korpuskeln zu größeren

Aggregaten, bei diesen überwiegt natürlich die Schwerkraft die kinetische Energie, und infolgedessen flocken sie aus. Aus diesen Gründen sind also alle Suspensoide schon durch geringe Elektrolytmengen auszufallen, es sind „labile“ Kolloide.

Diese Fällung ist ein irreversibler Vorgang, das ausgeschiedene Kolloid ist nicht wieder in Wasser zu Solbildung zu bringen. Diese irreversible Fällung nennt man **Ausflockung**. Sie tritt nur bei Suspensoiden ein; und wenn man sie scheinbar an typischen Emulsoiden (Eiweiß) beobachtet, so liegt das daran, daß im Fällungsprozeß selbst das Eiweiß zum Suspensoid umgeformt, denaturiert wird (§ 71). Dabei spielen Adsorptionsvorgänge eine erhebliche, aber noch nicht restlos aufgeklärte Rolle.

Dagegen zeigen die Emulsoide einen viel festeren Zusammenhang mit dem Dispersionsmittel, so daß sie, also auch die Eiweißkörper, gegen geringe Elektrolytmengen unempfindlich sind und nur eventuell durch größere nach den Umständen wechselnde Mengen von Neutralsalzen ausfallen; es sind „stabile Kolloide“.

Diesen Vorgang nennt man im Gegensatz zur Ausflockung „**Aussalzung**“; er ist jedenfalls z. T. auf eine Wasserentziehung zurückzuführen, wodurch also dem Kolloid das Dispersionsmittel entzogen und es zur Abscheidung gezwungen wird, geradeso wie man ganz einfache, in Wasser leichter als in Salzlösungen lösliche Stoffe aus Wasser „aussalzen“ kann.

Es tritt also eine Verteilung des vorhandenen Wassers ein: es bildet sich eine salzreiche und kolloidarme, flüssig bleibende Phase und eine salzarme kolloidreiche Phase, die ausflockt.

Dieser Vorgang ist durchaus reversibel. Ganz im Gegensatz zu den Gelen der Suspensoide sind diese Gele der Emulsoide auch ohne weiteres durch Berührung mit überschüssigem Wasser wieder in Sole zurückzuverwandeln. Es ist also der Gelzustand der Emulsoide überhaupt nicht scharf vom flüssigen getrennt; bei Zunahme der inneren Reibung geht der flüssige Zustand ganz allmählich erst in einen halbfesten, die sog. Gallerte über. Dies kann durch Sinken der Temperatur erfolgen, wenn man z. B. warme konzentrierte Gelatinelösung erkalten läßt, weil die innere Reibung mit sinkender Temperatur zunimmt. Diesen Übergangszustand kann man aber ebensogut auch vom festen Zustand aus erreichen, wenn man trockene Gelatine mit wässerigen Lösungen in Kontakt bringt. Dann nimmt das Gel Wasser auf; dabei wird es zuerst zu einer Gallerte, bei mehr Lösung schließlich zu einem Sol. Diese Gallerten unterscheiden sich also nur quantitativ, nicht in ihrem Wesen, von kolloidalen Lösungen. Denn auch in den sog. Lösungen handelt es sich ja um hydratisierte, d. h. gequollene Eiweißkomplexe.

§ 68. Quellung und Entquellung.

Den Vorgang, daß ein festes Gel Wasser aufnimmt, bezeichnen wir als Quellung, den umgekehrten, daß ein Gel im Gallertenstadium Wasser abgibt und dabei fester wird, als Entquellung. Es ist ohne weiteres ersichtlich, daß letztere Erscheinung ganz genau dem Aussalzen entspricht. In der Tat sind Quellung und Aussalzung nur Bezeichnungen für die beiden Richtungen eines völlig reversiblen Prozesses, der je nach der Natur des Kolloids, der Reaktion des Mediums, also seiner Wasserstoffzahl, der Natur und Konzen-

tration der Elektrolyte des Mediums, der Temperatur usw. ganz bestimmte Gleichgewichte aufweist. Der Quellungszustand der Kolloide in lebenden Geweben, und seine Veränderungen durch die Wirkung von Elektrolyten ist von einer unabsehbaren Wichtigkeit für das Funktionieren der Zellkräfte, wenn auch seine Bedeutung noch nicht in allen Fällen sicher eingeschätzt werden kann; z. B. weil man nicht überall zahlenmäßig gemessene Drucke auf Quellungsdruck, hydrostatischen Druck, osmotischen Druck aufteilen kann u. dgl. Wir werden im II. Hauptteil darauf einzugehen haben, vor allem § 216.

Der Grad der Quellfähigkeit ist bei sonst gleichen Umständen nach der Natur der Kolloide verschieden: einige, wie z. B. Gelatine, frisch ausgesalzene Eiweißstoffe, gehen bei Berührung mit viel Wasser wieder in völlig flüssige Sole über, andere, wie z. B. Holz, Horn, nehmen nur wenig Wasser auf, so daß sie ihre feste Gestalt nicht verlieren. Solche starren Gele spielen eine wichtige Rolle als Begrenzungs- und Stützungsstoffe in den lebenden Organismen. Die Quellung ist ein freiwillig verlaufender Vorgang, der eine große freie Energie hat, und infolgedessen Arbeit leistet. Die dabei auftretenden Quellungsdrucke können sehr hohe Werte erreichen, wie schon aus dem klassischen Versuch bekannt ist, daß quellende Erbsen einen eisernen Topf zersprengen können. Es kann sich um Drucke von mehreren tausend Atmosphären handeln. So ist es begreiflich, daß gegebenenfalls der Quellungsdruck den osmotischen Druck der umgebenden Flüssigkeit überwiegt, und gegen diesen Wasser in das Gel aufgenommen wird. So nimmt eine Tierblase aus konzentrierter Kochsalzlösung Wasser auf, und erzwingt eine Abscheidung von Kochsalzkristallen; diese Erscheinung kann von großer Bedeutung für manche osmotisch unerklärlichen Permeabilitäterscheinungen der Zelle sein.

Das Quellungswasser wird auch bei der Verdunstung in der Luft infolge seiner geringeren Dampfspannung schwerer abgegeben als Lösungswasser. Wenn es aber langsam verdunstet, so trocknen die Gallerten aus und bilden meist harte feste Massen. Bei vielen, wie Gelatine, ist dieser Vorgang völlig reversibel, andere werden bei der Trocknung „denaturiert“, sie haben die Quellfähigkeit verloren.

Auf die Quellung haben die Elektrolyte der Lösung einen großen Einfluß. Es gehen auch aus der wässerigen Lösung der Umgebung Elektrolyte mit in das Quellungswasser hinein. Es bilden sich dabei bestimmte Gleichgewichte zwischen dem Gehalt der dispersen Phase, des Gels, und des Dispersionsmittels an Elektrolyten heraus, die für die Physiologie der lebenden Substanz von größter Bedeutung sind (§ 217). Veränderungen im Elektrolytgehalt des gequollenen Plasmas, besonders der Zellgrenzschicht, und die damit wieder zusammenhängenden elektrischen Potentialdifferenzen sind für den Austausch von Stoffen in die Zelle und umgekehrt mit ausschlaggebend. Auch für die Wasserregulierung zwischen Blut und Gewebe, z. B. die Diurese, Entstehung des Ödems etc. sind nach den Arbeiten von *M. H. Fischer, Ellinger* u. a. die Quellungsverhältnisse des Gewebes unter dem Einfluß von im Stoffwechsel entstandenen Säuren oder anderen chemischen Stoffen, auch organischen Giften, entscheidend. Das Nähere dieser Erscheinungen werden wir am besten im Zusammenhang mit den anderen Wirkungen der Elektrolyte auf Kolloide kennen lernen.

§ 69. Elektrische Kräfte.

Die elektrischen Ladungen der Kolloide selbst und die der Ionen in dem umgebenden Dispersionsmittel spielen bei den Zustandsänderungen eine sehr gewichtige Rolle, verschieden, je nachdem es sich um Suspensioide und Emulsoide handelt; die elektrischen Erscheinungen an den letzteren sind natürlich wiederum für die Zellphysiologie von Wichtigkeit. Die Grundlage aller dieser Erscheinungen ist die Tatsache, daß alle in einer Flüssigkeit suspendierten Teilchen elektrische Ladungen aufweisen. Die Flüssigkeit selbst nimmt dann die entgegengesetzte Ladung an.

Die Ladung der Korpuskeln hängt häufig mit ihrer chemischen Natur zusammen; die basischen Stoffe, wie z. B. alle Metallhydroxyde, ferner einige kolloidale organische Farbstoffe sind positiv geladen, die sauren z. B., Kieselsäure, sind negativ geladen. Negativ sind aber auch die Metallsole. Die Proteine endlich zeigen je nach den Umständen wechselnde Ladung (s. u.). Sie treten als Eiweiß-Ionen auf, und haben wie alle Ionen die Eigenschaft, im elektrischen Strom in bestimmter Weise zu wandern.

Sendet man durch eine kolloidale Lösung einen elektrischen Strom, so wandern die Partikel mit dem Strom, und zwar gehen die negativ geladenen Partikeln zur Anode, die positiv geladenen zur Kathode, so daß man sie demgemäß auch als anodische resp. kathodische Kolloide bezeichnet. Die Erscheinung selbst nennt man Kataphorese.

Die elektrischen Ladungen tragen, wie oben erwähnt, zur Aufrechterhaltung der kolloidalen Lösung bei, dadurch, daß sie die Zusammenballung zu größeren Komplexen verhindern helfen. Infolgedessen steht mit ihnen eine der wichtigsten Erscheinungen an kolloidalen Lösungen im Zusammenhang, nämlich die Ausfällung durch Elektrolyte. Nichtelektrolyte wirken im allgemeinen auf Sole nicht ein (Zucker, Harnstoff).

Dagegen fällen alle Elektrolyte die kolloidalen Lösungen, wenn auch in sehr verschiedener Weise, verschieden vor allem für Suspensioide und Emulsoide.

Für die anodischen, negativen Suspensioide ist allein entscheidend das Kation des Elektrolyten, für die positiven das Anion. So wirken alle Säuren auf anodische Kolloide gleich stark, wenn sie die gleiche Konzentration an Wasserstoffionen (Kation) besitzen. Mehrwertige Ionen wirken wegen ihrer stärkeren Aufladung stärker als einwertige.

Daß diese Fällung für die Suspensioide irreversibel ist, haben wir bereits (§ 67) erwähnt.

Der allgemeine Grund dieser Erscheinung ist der, daß das Kation mit Hilfe seiner positiven Ladung dem anodischen Kolloid seine negative Ladung wegnimmt, das Anion entsprechend dem positiven Kolloid. Damit ist die Ursache beseitigt, daß sich die Korpuskeln infolge ihrer gegenseitigen Abstoßung nicht zu größeren Komplexen vereinigen können (§ 66); und die Schwerkraft kommt unbeeinflußt zur Geltung.

Bei diesem elektrischen Austausch spielt die vorhergehende Adsorption der Stoffe an das Kolloid eine wesentliche Rolle. Auch die Herabsetzung der Dielektrizitätskonstante der Lösung gegenüber reinem Wasser kann zur Ausgleichung der elektrischen Ladungen und damit zur Ausflockung beitragen. Dies gilt z. B. für die fallende Wirkung organischer Stoffe, Alkohol usw. (§ 71).

Außer den Elektrolyten fällen sich auch Kolloide gegenseitig, wenn ihre Ladung verschieden ist, während gleichsinnig geladene Kolloide sich nicht beeinflussen.

Diese Feststellungen gelten indessen nur für Suspensoide, die uns hier am meisten interessierenden Eiweißlösungen zeigen entsprechend den anders gearteten elektrischen Kräften andere Erscheinungen.

§ 70. Ionproteine.

Bei den Eiweißkörpern werden die Verhältnisse dadurch tiefgreifend geändert, daß sie mit dem Lösungsmittel selbst in Beziehungen stehen, und das hängt wieder damit zusammen, daß sie als Elektrolyte, und zwar als amphotere Elektrolyte (Ionproteine) aufzufassen sind.

Unter amphoteren Elektrolyten oder Ampholyten (A) verstehen wir solche Stoffe, die sowohl als Säure wie als Base fungieren können, d. h. mit anderen Worten, die sowohl Anionen als auch Kationen bilden können. Schematisch kann man ihnen die Formel $H \cdot A \cdot OH'$ zuschreiben, die sie in ungeladenem Zustande besitzen, während sie je nach der Ladung das Kation AH' , oder das Anion $A \cdot OH'$ abdissoziieren können. Wenn man z. B. neutrales Albumin in HCl bringt, so bildet sich ein „Albuminiumchlorid“ (Säureeweiß), das in ein Kation $AlbH'$ und das Anion Cl' dissoziiert; umgekehrt würde in Natronlauge ein albuminsaures Natrium (Alkalieweiß) entstehen, das in das Anion $AlbOH'$ und das Kation Na' dissoziiert.

In einer (praktisch nicht existierenden) Lösung, die von den Ionen des Wassers nur H' -Ionen, keine OH' -Ionen enthielte, würde also der Ampholyt nur als positiv geladenes Kation AH' auftreten, in einer Lösung mit nur OH' nur als negativ geladenes Anion AOH' . In den praktisch allein vorhandenen Lösungen, die sowohl H' als OH' enthalten, wird der Ampholyt also sowohl Kationen wie Anionen bilden. Immerhin werden in stark sauren Lösungen mit großem Überschuß an H' die Kationen des Ampholyten weit überwiegen, das Protein wird vorwiegend als Base auftreten und umgekehrt als Säure in stark alkalischen Lösungen. Je geringer aber der Überschuß von H' resp. OH' , um so geringer wird auch der Überschuß an der einen Art von Eiweißionen, und gleichzeitig sinkt der Gehalt an Ionen überhaupt, je weniger sauer, resp. alkalisch das Medium wird¹⁾.

Bei einer bestimmten H' -Ionenkonzentration („Wasserstoffzahl“ h) und gleichem Salzgehalt des Milieus tritt nun ein wichtiger Punkt ein, bei dem gleichviel Eiweißkationen und Eiweißanionen gebildet werden, und von beiden überhaupt nur verschwindend wenig, so daß das Eiweiß praktisch ungeladen, neutral ist. Früher nahm man an, daß dieser Neutralpunkt mit der Neutralität des Mediums, wo also $[H'] = [OH']$, zusammenfällt, nach neueren Feststellungen liegt dieser sog. **isoelektrische Punkt** bei einer schwach, aber deutlich sauren Reaktion, also bei einem Überschuß an H' -Ionen, der für jede Eiweißart verschieden und genau bestimmbar ist. Er wird durch Salze beeinflusst: Anionen verschieben ihn nach der sauren Seite, Kationen nach der alkalischen. Die Anionen zeigen dabei dieselbe Reihenfolge wie bei der Fällung (§ 71) (*L. Michaelis*).

Dieser Punkt läßt sich relativ leicht feststellen, weil bei ihm das Eiweiß keine einseitig gerichtete Wanderung im elektrischen Strom zeigt, wie einseitig

¹⁾ Neben den einfachen Anionen und Kationen dissoziieren auch Komplexe organischer Ionen ab.

geladene Kolloide; und weil er ferner dem Fällungsoptimum entspricht, (s. u.). In reinem neutralen Wasser sind die Proteine stärker sauer als basisch, es überwiegen also die Anionen. Durch die Anwesenheit von Proteinionen neben elektrisch neutralem Eiweiß werden nun ihre Eigenschaften in Lösungen in mancher Hinsicht verändert, so die innere Reibung, die Quellungsfähigkeit, die Oberflächenspannung, die optische Drehung usw. Je mehr Ionen gebildet werden, desto stärker können die Änderungen sein, so daß also alle diese Eigenschaften von der Wasserstoffzahl h abhängen. Insbesondere aber hängt die Fällbarkeit sehr eng mit dem Ionisationsgrade zusammen. Das ionisierte Eiweiß steht in inniger Beziehung zum Lösungsmittel, ist stark „hydratisiert“, d. h. als mit Wasser verbundenes Hydrat-Ion vorhanden, wie dies wohl sicher bei allen Ionen der Fall ist (§ 66); es setzt deshalb allen Versuchen, es vom Lösungsmittel zu trennen, großen Widerstand entgegen, während das elektrisch neutrale Eiweiß leichter und leichter irreversibel ausflockt (s. u.). Deshalb ist eben die Fällbarkeit beim isoelektrischen Punkt ein Maximum (s. o.). Die Charaktere der Eiweißlösung als eines Emulsoides hängen also nur vom ionisierten Eiweiß ab; das elektrisch neutrale ist in der Tat in Wasser unlöslich, es wird ein Suspensoid mit allen diesem zukommenden Eigenschaften, es ist „denaturiert“ (s. u.)¹⁾.

Weil die Eiweißkörper also je nach der Wasserstoffzahl ihres Milieus positive oder negative Ladung besitzen, hat für sie die für Suspensoide gültige Regel, daß sie von Kolloiden mit umgekehrter Ladung gefällt werden, keine Bedeutung. Im Gegenteil ist es für die Eiweißsole charakteristisch, daß sie unter gewissen Beschränkungen von allen anderen Kolloiden, sauren wie basischen, gefällt werden können. Diese Dinge sind für die Chemie der Proteine von großer Bedeutung, da sie sehr oft mit Kolloiden anderer Art zusammenreffen und dann eben Ausfällungserscheinungen auftreten (§ 75).

Für einige lösliche Proteine gilt das nicht so streng, bei ihnen kann der basische resp. saure Charakter so stark überwiegen, daß sie nicht mehr durch alle Eiweißreagentien gefällt werden (s. z. B. bei Histonen § 92).

§ 71. Ausflockung durch Elektrolyte.

Noch wichtiger aber als diese Ausfällung durch Kolloide ist die Ausfällung durch Elektrolyte, durch Salze.

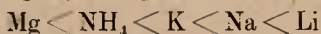
Die Fällung oder Ausflockung der Eiweißlösungen durch Salze bietet ein ganz verschiedenes Bild, je nachdem wir Salze der einwertigen Kationen, der mehrwertigen, z. B. Ca, Ba, oder der Schwermetalle in Betracht ziehen. Diese Verschiedenheit hängt wieder damit zusammen, ob die betr. Salze ionisierte oder undissoziierte Komplexe fällen; denn bei letzteren ist das Protein mehr oder weniger entladen, also ein Suspensoid.

Bei den reversibel fällenden Alkalisalzen handelt es sich stets nur um eine Aussalzung, resp. Entquellung, d. h. um denselben Vorgang wie die Quellung, nur in verschiedener Richtung. Dabei sind zwar für die einzelnen Alkalisalze und für die einzelnen Proteine die nötigen Konzentrationen sehr

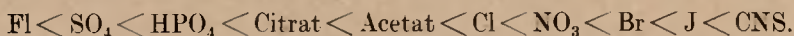
¹⁾ Auf die Modifikationen und Einschränkungen, welche die Theorie der hydratisierten Proteinionen durch die moderne Theorie der „Donnan-Potentiale“ erleidet, kann ich hier nicht eingehen.

verschieden, immer aber sind relativ große Mengen nötig; im Gegensatz zu den echten Suspensionskolloiden, wo stets sehr geringe Mengen genügen (§ 67). Ein geringer Elektrolytgehalt des Wassers ist sogar für manche Eiweißkörper (Globuline) zur Lösung notwendig. Die fällende resp. entquellende Wirkung der Salze der einwertigen Kationen ist sehr verschieden. Je nach der Natur des Kations und des Anions wirken sie bald mehr oder weniger stark fällend resp. entquellend, bald umgekehrt die Quellung befördernd.

Dies wird dadurch erklärt, daß die Anionen an sich fällungshemmend wirken, die Kationen fällend; für beide gibt es wieder Unterschiede in der Wirksamkeit. Entscheidend ist also die schließliche Differenz beider Wirkungen dafür, ob ein Elektrolyt ausfällend, also entquellend, oder umgekehrt quellungsfördernd wirkt. Kationen starker Fällungswirkung mit Anionen schwacher Hemmung ergeben also die stärksten Wirkungen, und umgekehrt. In diesem Sinne ist die Fällungskraft der Kationen wachsend in folgender Reihe, die man als die sog. lyotrope Reihe bezeichnet



während die hemmende Wirkung der Anionen in folgender Reihe zunimmt.



Demnach hätten z. B. Lithiumfluorid und Natriumsulfat sehr starke Fällungswirkung; NaCl wirkt quellend oder entquellend je nach der Konzentration; NH_4CNS wirkt stark quellend.

Jedoch gilt diese Reihe nur für Proteine in genuinen Lösungen in reinem Wasser, die meist schwach alkalisch sind, wo also das Eiweiß negative Ladung besitzt. Untersucht man aber in saurer Lösung, wobei also das Eiweiß eine positive Ladung bekommt und als Suspensionskolloid anzusehen ist, so wird die Reihe der Anionen geradezu umgekehrt. Es wirken dann Jodide und Rhodanide am stärksten fällend, und auch die Kationenwirkung wird verändert.

Sobald eben das Eiweiß denaturiert ist, als Suspensionskolloid auftritt und damit zur Ausflockung, zur irreversiblen Fällung neigt, zeigen sich völlig veränderte Fällungswirkungen. Es entstehen dann nicht, wie beim genuinen Eiweiß, stark dissoziierte Salze, sondern undissoziierte oder schwach dissoziierte Komplexe mit ganz anderen Fällungsbedingungen. Dies zeigt sich bei der Denaturierung durch Hitze (s. u.) und ferner an dem wichtigen Beispiel der Fällung mit zweiwertigen Kationen (Ca, Ba).

Sie bilden stets irreversible Fällungen, bei denen die Anionen ebenso umgekehrt der normalen lyotropen Reihe wirken, wie beim denaturierten Säurealbumin. Auch hier wird das Eiweiß bei der Fällung denaturiert, d. h. entladen. Es zeigen also die zweiwertigen Kationen einen ausgesprochenen Antagonismus gegenüber den einwertigen (*J. Loeb*) inbezug auf Quellung und Entquellung, der für die Frage der Strukturveränderungen der Zellwand und damit für die Permeabilität von größter physiologischer Bedeutung ist (§§ 131, 216). Ähnlich wirken auch mehrwertige Ionen der Schwermetalle, die, wenn überhaupt, schon in geringen Konzentrationen irreversibel fällen.

Bei ihnen ist fast allein das Kation maßgebend, das Anion fast gleichgültig. Unterschieden sind diese Fällungen von Neutralsalzfällungen dadurch, daß das Metall in den Niederschlag als Metall-Eiweißverbindung mit eingeht.

Während geringe und große Mengen Schwermetallsalze Eiweiß fällen, liegt dazwischen eine Zone der Wiederauflösung des Niederschlages. Es bilden sich dabei komplexe Eiweiß-Metall-Ionen, die unter bestimmten Bedingungen löslich sind (*Pauli*).

Sehr wichtig für die Wirkung narkotischer Gifte auf die Zellen ist die fällende Wirkung dieser Stoffe auf Proteine und die dadurch bedingte Herabsetzung der Permeabilität der Zelle. Die Wirkung beruht auf der starken Adsorption der oberflächenaktiven Narkotika an die Kolloide, welche wegen ihrer kleinen Dielektrizitätskonstante die Entladung befördern, die Ionen von der Oberfläche des Kolloids „verdrängen“ (§ 221). Die Fällungen werden allmählich irreversibel, z. B. wenn man Eiweiß durch Alkohol fällt.

Ein weiterer sehr wichtiger Ausflockungsvorgang, bei dem die Fällung eine Denaturierung zur Folge hat, ist die Hitzekoagulation der Proteine. Dieser Vorgang, der in der Praxis sehr häufig ausgeführt wird, ist theoretisch noch nicht völlig aufgeklärt. Hier sei nur erwähnt, daß zur optimalen Ausflockung der erhitzten Eiweißlösung nötig ist, daß die Lösung eine Acidität besitzt gleich der Wasserstoffzahl am oben erwähnten isoelektrischen Punkt. Sie nimmt bei der Koagulation ab, wohl infolge Bildung eines Säureeiweißsalzes. Die Salze spielen ebenfalls dabei eine bald fördernde, bald hemmende Rolle.

Außerdem steht fest, daß das Eiweiß erst denaturiert und dann ausgefällt wird. Man kann salzfreies, neutrales Serumalbumin durch Erhitzen denaturieren, ohne daß es ausfällt. Es nimmt dann eben die Eigenschaften eines Suspensoides an und wird erst durch weitere Maßnahmen, vor allem Herstellung der geeigneten Reaktion, ausgeflockt.

Durch sog. hydrotropische Substanzen (*Neuberg*), nämlich die Alkalisalze zahlreicher aliphatischer und aromatischer Säuren, kann die Fällung gelöst und die Wiederauflösung koagulierter Proteine bewirkt werden.

Es scheint als ob die Denaturierung und die damit verbundene Fällbarkeit auch bei niedriger Temperatur allmählich eintritt und daß diese Reaktion nur durch Erhöhung der Temperatur stark beschleunigt wird.

Die Temperatur ist bei gleichen Umständen für die einzelnen löslichen Eiweißkörper verschieden.

Eine ähnliche irreversible Fällung ist die Gerinnung des Blutfibrinogens zum unlöslichen Fibrin, welche den wesentlichen Vorgang bei der Blutgerinnung darstellt. Denn das Fibrin ist nur durch chemische Einflüsse, also nicht unverändert, wieder in Lösung zu bringen.

Dagegen ist die Gerinnung der Milch durch das Labferment eine ganz anders gestaltete Erscheinung. Hier tritt eine chemische Veränderung, nämlich ein Abbau des Caseinmoleküls, ein, und bestimmte Abbaustufen, das Paracasein, bilden schwer lösliche komplexe Kalkverbindungen, den Käse.

Eigenschaften der Proteine.

§ 72. Zusammensetzung und Molekulargröße.

Die Proteine enthalten, wie einleitend bemerkt, als essentielle Bestandteile die Elemente C, O, H, N und S. Bei einigen treten noch P und J dazu.

Die prozentische Zusammensetzung ist naturgemäß für die einzelnen Eiweißkörper etwas verschieden, die Grenzen sind aber nicht sehr weit voneinander entfernt. Man kann etwa folgende Werte annehmen:

C	50	—54	%
H	6,5	— 7,3	%
N	15	—17,6	%
O	21,5	—23,5	%
S	0,3	— 2,2	%

An sich sind diese Zahlen sehr wenig besagend.

Abgesehen davon, daß auch die reinsten Eiweißpräparate immer noch Asche enthalten, die absolut nicht restlos zu entfernen ist und vielleicht zum Teil chemisch zum Molekül gehört, haben auch sonst die einfachen Analysenzahlen bei so ungemein komplizierten Stoffen gar keinen Wert für Einteilung usw.

Daß die Proteine sehr große Moleküle besitzen müssen, geht ohne weiteres aus der großen Zahl von Bausteinen hervor, aus denen sie zusammengesetzt sind, deren Einzelmoleküle einfach addiert schon eine ganz stattliche Zahl ergeben würden. In Wahrheit sind sie sicher zum Teil mehrfach vorhanden, und dadurch wächst die Molekulargröße noch höher an. Man hat mit Hilfe verschiedener Methoden versucht, die Molekulargewichte der Proteine zu bestimmen. Das eine Prinzip beruht darauf, daß von Elementen, die nur in sehr geringem Prozentsatz enthalten sind, doch mindestens ein Atom vorhanden sein muß. Man hat deshalb z. B. bei den genuinen Eiweißkörpern den Schwefelgehalt, ferner den Eisengehalt der eiweißhaltigen Blutfarbstoffe bestimmt, sowie den Phosphorgehalt z. B. des Caseins. Schon dabei kommt man zu Riesenzahlen, so z. B. für kristallisiertes Serumalbumin auf 1700, für Edestin auf 3700. Dabei sind das natürlich nur Mindestwerte, denn wenn etwa mehrere Atome Schwefel im Molekül sind, müßten die Zahlen mit 2 oder 3 usw. multipliziert werden. In der Tat hat man aus dem Schwefel für das Hämoglobin rund 7500 berechnet, aus dem Eisen aber rund 15 000, also das Doppelte. Danach enthielte also das Hämoglobin zwar nur ein Atom Eisen, aber zwei Atome Schwefel.

Die direkten Methoden der Gefrierungspunktserniedrigung oder Messung der osmotischen Kraft geben ebenfalls nur unsichere Werte, weil die Verunreinigungen wegen der geringen absoluten Verschiebungen sehr große Fehler ergeben können (§ 65). Immerhin stimmen die Zahlen in der Größenordnung dafür, daß die aus dem Schwefel berechneten Werte zu gering sind, so fand man z. B. für das Eieralbumin mindestens 6400, *Sörensen* aber neuerdings 34000, für Hämoglobin ca. 16000.

Sind wir so über die Molekulargröße der Proteine nur ungenügend unterrichtet, so wissen wir doch erheblich mehr über ihre chemische Konstitution, wenigstens im Großen.

Beim Abbau der Proteine entstehen eine Reihe wohlcharakterisierter Produkte, die man mit dem Sammelnamen der Aminosäuren zusammenfaßt. In der Tat zeigen sie als Merkmal, daß eine Kohlenstoffkette an demselben, dem α -C-Atom stets die Carboxylgruppe COOH und die Aminogruppe NH₂ trägt. Diese beiden Gruppen sind auch weiterhin insofern die Träger der besonderen Zusammensetzung der Proteine, als sie in ganz eigenartiger Verkettung auftreten, so daß immer die Carboxylgruppe des einen Konstituenten in die Aminogruppe eines anderen eingreift, so daß Komplexe mit

der typischen Bindung CO-NH entstehen (*Hofmeister*). Der einfachste hat die Formel $\text{CH}_2 \begin{array}{l} \nearrow \text{NH}_2 \\ \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH} \end{array}$, das Glycylglycin. Stoffe, die eine solche Bindung aufweisen, haben *Emil Fischer* und seine Schüler in großer Zahl synthetisch hergestellt und dabei bis zu 18 Aminosäurenreste aneinandergekoppelt. Diese Polypeptide zeigen nun tatsächlich, besonders in ihren höheren Gliedern, verschiedentlich Eigenschaften, die denen der Proteine entsprechen, besonders z. B. die Biuretreaktion, die Aussalzbarekeit durch Neutralsalze und die Spaltbarkeit durch Fermente. Wir haben also allen Grund, anzunehmen, daß tatsächlich die Konstitution der Proteine im großen und ganzen durch solche Polypeptidketten bestimmt ist. Daneben kommen aber mit großer Wahrscheinlichkeit noch anders geartete Komplexe von Aminosäuren vor, wenn darüber auch noch sehr wenig bekannt ist. Über die Form, in welcher endlich diese einzelnen Polypeptidketten aneinandergesetzt sind, um sich zum Eiweißmolekül zu verbinden, wissen wir nichts. Die Bindungen sind aber anderer Natur, als die Polypeptidbindung, da sie durch ein Ferment (Pepsin) gelöst werden, das Polypeptide nicht angreift.

Auf die Natur der konstituierenden Aminosäuren selbst werden wir unten genauer eingehen.

Der Schwefel des Eiweißmoleküls, der nur in ganz wenigen Proteinen, wie z. B. den sehr einfachen Protaminen, fehlt, ist bei den einfachen Proteinen wahrscheinlich ausschließlich als Derivat einer schwefelhaltigen Aminosäure, als Cystin, enthalten. Doch ist es möglich, daß in einigen Proteinen noch eine andere bisher unbekannt schwefelhaltige Gruppe vorhanden ist; von denen der Proteide (§§ 93 ff.) natürlich abgesehen.

Außer solchen Aminosäureketten und wahrscheinlich auch einigen Säureamidgruppen, wie Asparagin oder Glutamin, enthalten die meisten Proteine vermutlich keine anderen Konstituenten. Vielumstritten ist die Frage, ob die gewöhnlichen genuinen Eiweißkörper noch einen Kohlehydratrest enthalten; nach neueren Anschauungen scheint dies indessen nicht der Fall zu sein. Die Kohlehydratgruppe ist vielmehr eine Besonderheit einer bestimmten Gruppe von Proteinen, die man als Glykoproteide bezeichnet, und zu denen das Ovalbumin, ferner die Mucine des Schleimes sowie die Mukoide einiger Gewebe gehören. Erstere enthalten in reichlicher Menge Aminozucker, das Glukosamin, letztere auch das isomere Chondrosamin, z. T. an Schwefelsäure gebunden (§ 38); und auf Beimengungen solcher Proteine führt man den geringen Gehalt anderer Eiweißkörper, wie z. B. des Serumalbumins, an Kohlehydrat zurück.

§ 73. Eiweißkristalle.

Wenn auch die meisten Proteine in festem Zustande amorph sind, gibt es doch einige Fälle, wo Proteine in ausgebildeten Kristallen erhalten werden können.

Schon längere Zeit sind solche vereinzelte Vorkommnisse bekannt gewesen, vor allem die Aleuronkristalle der Pflanzensamen. Erst in neuerer Zeit aber ist man mit Erfolg bemüht gewesen, Kristalle von Eiweißkörpern künstlich herzustellen. Es ist dies auch bei sehr wichtigen tierischen Proteinen, nament-

lich dem Ovalbumin und dem Serumalbumin, gelungen, während die Globuline bisher nicht kristallinisch erhalten werden konnten.

Die beste Methode ist die Aussalzung mit Ammonsulfat in schwach saurer Lösung. Auch die Kristalle zeigen ihre kolloidale Natur in der Fähigkeit, mit Wasser zu quellen. Ganz rein sind auch sie nicht, da sie beim Abscheiden Verunreinigungen mit einschließen, ganz abgesehen davon, daß die angewendete Säure wahrscheinlich in salzähnlicher Bindung in die Kristalle mit eintritt.

Am besten kristallisierbar sind einige Farbstoffe, die einen Eiweißkern enthalten, vor allem das Oxyhämoglobin des Blutes (§ 52).

Die Form der Kristalle ist verschieden, bisher nur in wenigen Fällen genauer untersucht.

Nachweis der Proteine.

§ 74. Farbenreaktionen.

Zum Nachweis dienen neben Fällungsreaktionen eine Reihe von Farbreaktionen, die zum größten Teil auf bestimmte Bausteine des Moleküls zurückzuführen sind, daher nicht eigentlich für die Proteine charakteristisch sind.

Dies gilt vor allem für die bekannte Biuretreaktion, die auch von verschiedenen synthetischen Polypeptiden gegeben wird. (Biuret s. § 12).

Sie beruht darauf, daß die Lösungen eine violettrote Färbung geben, wenn man sie mit Lauge alkalisch macht und eine Spur Kupfersulfat zufügt. Die früher vielbenutzte Reaktion mit Triketohydrindenhydrat (Blaufärbung), die Ninhydrinreaktion wird von jeder α -Aminosäure sowie allen Aminen und vielen reduzierenden Körpern gegeben. Von den aromatischen Kernen abhängig sind die Xanthoproteinreaktion, eine Gelbfärbung mit konzentrierter Salpetersäure, sowie die *Millonsche* Reaktion, die darauf beruht, daß die Lösungen beim Kochen mit Quecksilbernitrat, das eine Spur Nitrit enthält, eine rote Färbung geben. Diese Reaktion rührt vom Tyrosin her. Das Tryptophan gibt nach *Hopkins* mit Glyoxylsäure und Schwefelsäure eine blaviolette Färbung, auf der die alte *Adamkiewicz*sche Reaktion auf Eiweißkörper mit Eisessig und Schwefelsäure beruht, da der Eisessig stets Spuren von Glyoxylsäure enthält¹⁾. Tryptophan gibt ferner eine Rotfärbung mit Furfurol; diese Reaktion ist die Ursache der Reaktion beim Kochen von Eiweiß mit Rohrzucker und Schwefelsäure, wobei aus dem Rohrzucker Furfurol entsteht²⁾. Auf das Tryptophan endlich ist auch die rotviolette Färbung von Eiweiß mit Schwefelsäure und Dimethylaminobenzaldehyd (*Neubauer* und *Rhode*) zu beziehen.

§ 75. Fällungsreaktionen.

Die Fällungsreaktionen sind identisch mit den Reaktionen, die man zur Entfernung der Proteine aus ihren Lösungen anwendet.

Die zu praktischen Zwecken häufig verwendeten Methoden, Eiweißkörper aus ihren Lösungen zu entfernen, beruhen auf den verschiedenen bereits erwähnten Eigenschaften kolloidaler Lösungen. Sie seien hier, ohne auf die theoretischen Dinge nochmals einzugehen, kurz erwähnt.

¹⁾ Mit Äther gewaschenes Eiweiß gibt mit Schwefelsäure allein diese Färbung, da auch der Äther Spuren von Glyoxylsäure enthält (*Liebermann*sche Reaktion).

²⁾ Meist enthält das Eiweiß genügend Zucker, so daß sich Furfurol bildet, und die Rotfärbung allein mit H_2SO_4 auftritt. Dasselbe gilt für die *Molisch*sche R. (Blaufärbung mit α -Naphthol und conc. H_2SO_4), die ebenfalls eine Kohlehydratreaktion ist (Oxymethylfurfurol).

1. Die Alkoholfällung beruht darauf, daß die meisten Proteine in Alkohol völlig unlöslich sind. Setzt man also dem Wasser steigende Mengen Alkohol zu, so wird allmählich ein Zustand erreicht, bei dem die Mischung mehr die Eigenschaften des Alkohols als die des Wassers annimmt, dann fallen die Eiweißkörper aus.

2. Die Aussalzung (§ 67) durch Zusatz größerer Mengen von Neutralsalzen ist eine sehr wichtige Methode, besonders weil sie in vielen Fällen die Trennung gewisser Gruppen von Proteinen ermöglicht, insofern die nötige Salzmenge verschieden ist. Benutzt werden vor allem $MgSO_4$, Na_2SO_4 und $(NH_4)_2SO_4$.

Z. B. fallen alle Globuline aus, wenn man die Lösung mit 50% der zur absoluten Sättigung nötigen Menge Ammonsulfat mischt, während die Albumine erst oberhalb 65% auszufallen beginnen. Die Globuline kann man weiter durch Fällung bei 25%, 32% und 48% in drei Fraktionen trennen (§ 88).

Diesen beiden Fällungen ist gemeinsam, daß sie reversibel sind (vgl. § 71). Die gefällten Eiweißmengen sind wieder in Wasser löslich. Prinzipiell davon verschieden sind die irreversiblen, mit Denaturierung einhergehenden Fällungen, nämlich:

3. Die Fällung mittels anderer Kolloide. Hier kommen praktisch vor allem Suspensioide, z. B. kolloides Eisenoxydhydrat, Kaolin und Mastixlösungen, sowie Nukleinsäure in Betracht, die bei geeigneter Reaktion Eiweiß quantitativ fällen.

4. die Schwermetallsalzfällungen, vor allem durch Salze der Ionen Hg^{++} , Cu^{++} , Pb^{++} , Fe^{+++} ; andere, z. B. Fe^{++} , Mn^{++} , Cd^{++} fällen Eiweiß nicht. Sie fällen schon bei geringer Konzentration, während bei mittleren die Fällung ausbleibt, weil sich partiell dissoziierte Komplexe bilden (§ 71), und erst bei hohen Konzentrationen wieder auftritt.

5. Auch Mineralsäuren wirken unter Denaturierung auf Proteine fällend. Überschuß der Säuren löst die Niederschläge meist wieder auf.

Am häufigsten nimmt man Salpetersäure, die schon bei etwa 2% fällend wirkt und den Niederschlag auch bei Überschuß nicht wieder auflöst. Aus diesem Grunde wird diese Fällung als klinische Eiweißprobe viel benutzt, namentlich bei Harn. Außerdem gibt es noch eine Reihe von komplexen anorganischen sowie einige organische Säuren, die Eiweiß fällen, so z. B. Phosphorwolframsäure, Phosphormolybdänsäure, Platinchlorwasserstoff, Trichloressigsäure, Pikrinsäure, Gerbsäure (sogenannte Alkaloidreagentien).

Sehr empfindlich und deshalb praktisch wichtig ist die Fällung durch Essigsäure und Ferrocyankalium.

6. Ebenfalls auf einer Denaturierung beruht schließlich die am meisten angewendete Methode, Eiweißkörper auszufällen, nämlich die Hitzekoagulation. Das Optimum liegt, wie § 70 erwähnt, beim isoelektrischen Punkt. Für die Praxis genügt ganz schwach essigsäure Reaktion bei Gegenwart von Elektrolyten. Man benutzt als solche am häufigsten Kochsalz, aber auch Phosphate usw. Auch bei günstigsten Bedingungen bleibt die Koagulation oft unvollständig.

Die Temperatur, bei der die Erscheinung auftritt, ist nicht nur für die einzelnen Proteine verschieden, sondern schwankt auch für eine und dieselbe Lösung, und zwar sowohl mit der Art als der Menge der Salze, mit der Geschwindigkeit des Erhitzens, vor allem aber mit der Konzentration der Proteinlösung selbst. Einen bestimmten Punkt also etwa als Gerinnungstemperatur

für einen bestimmten Eiweißkörper anzugeben, wäre unmöglich. Zu beachten ist auch, daß sich bei Säureüberschuß Acidalbumine, bei Basenüberschuß Alkalialbuminate bilden (§ 76), die andere Gerinnungsbedingungen haben. Auch organische Stoffe, wie Alkohol, Aceton, Zucker, haben einen je nach Umständen verschiedenen Einfluß auf Temperatur usw.

Tieferegreifende Veränderungen treten bei der Hitzezergerinnung nicht ein, nur spalten einige Proteine dabei H_2S ab, was auf locker gebundenen Schwefel im Molekül deutet.

§ 76. Abbau der Proteine.

Die Zerlegung der Proteine in ihre Spaltprodukte geschieht durch eine Hydrolyse, d. h. eine Aufspaltung unter Aufnahme von Wasser. Als Mittel hierzu verwendet man vor allem starke Schwefelsäure resp. Salzsäure, dann auch Alkalien. Eine Reihe von Proteinen werden auch durch Fermente zerlegt, die Proteasen, wie z. B. das Pepsin des Magens, das Trypsin, sowie die peptolytischen Fermente. Dabei entstehen prinzipiell genau dieselben Produkte wie bei der Säurespaltung, nur geht die Wirksamkeit der einzelnen Fermente verschieden weit, wie wir (§§ 109 ff.) ersehen werden. Im übrigen kann man auch durch Anwendung verdünnter Säuren die Spaltung einschränken, so daß noch kompliziertere Produkte übrigbleiben.

Im Verlaufe der Proteinhydrolyse kann man 4 Stufen unterscheiden. Eine ganz geringfügige Spaltung führt zunächst zu Substanzen, die den eigentlichen Eiweißkörpern noch sehr nahestehen, dann folgen als weitergehende Spaltprodukte die Gruppen der Albumosen und Peptone, schließlich einfachere Polypeptide, und endlich als letzte Stufe die einfachsten Bausteine, eben die Aminosäuren selbst. Nur die erste Gruppe sei hier mit wenigen Worten vorweggenommen, während wir die zweite und dritte erst beschreiben können, wenn wir vorher die einfachsten Bausteine kennen gelernt haben.

Acidalbumine und Alkalialbuminate.

Unter diesem Namen versteht man sehr ungenügend bekannte Stoffe, die sich wohl als die ersten Spaltungsprodukte des Eiweißes ansehen lassen.

Die Acidalbumine entstehen durch schwache Säurewirkung, schnell in der Hitze, langsamer in der Kälte.

Die Alkalialbuminate entstehen noch leichter durch schwache Alkalien, z. B. 0,2% Natronlauge. Beide Gruppen sind unlöslich in Wasser, aber löslich in Säuren und Alkalien. Sie gerinnen in diesen Lösungen nicht in der Hitze. Die Acidalbumine sind anscheinend nur wenig veränderte Proteine, während sich bei der Bildung der Alkalialbuminate Ammoniak, eventuell auch Schwefel abspaltet, was auf tiefergreifende Veränderungen schließen läßt. Sie sind ausgesprochene Säuren.

§ 77. Einfachste Bausteine.

Alle Proteine setzen sich aus fast genau denselben Bausteinen zusammen. Nur wenige machen insofern eine Ausnahme, als sie eine oder mehrere davon nicht enthalten; und nur eine einzige Sondergruppe der Proteine (die Protamine) zeichnet sich dadurch aus, daß einige wenige Aminosäuren allein zu ihrem Aufbau beitragen. Dagegen ist kein Protein bekannt, das etwa eine ihm allein zu-

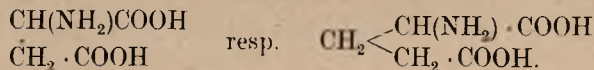
kommende Aminosäure aufwies. Die chemische Geschlossenheit des Aufbaues ist also bei den Proteinen fast vollkommen, so groß auch ihre Unterschiede und namentlich im quantitativen Verhältnis der einzelnen Bausteine, sein mögen.

Während auf chemische Details über die einzelnen Stoffe an anderer Stelle eingegangen ist (§§ 9, 10, 40, 46) sei hier ein Überblick über die Bausteine der Proteine gegeben.

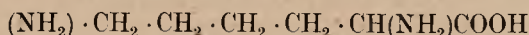
Diese gliedern sich in folgende Klassen:

1. Einfache α -Aminosäuren der Fettreihe. Hierzu gehört als erstes Glied das Glykokoll oder Glycin, Aminoessigsäure $\text{CH}_2(\text{NH}_2)\text{COOH}$; diesem homolog das d-Alanin, α -Aminopropionsäure $\text{CH}_3\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$, eine d-Aminobuttersäure, 2 Aminovaleriansäuren, Valin und Norvalin, ferner 3 Aminocaprinsäuren Leucin, Isoleucin und Norleucin.

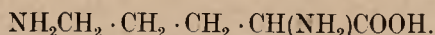
Derivate zweibasischer Säuren sind die l-Asparaginsäure, eine Aminobernsteinsäure, sowie die d-Glutaminsäure, eine Aminoglutarsäure, von den Formeln



2. Einige Diaminosäuren, und zwar d-Lysin oder Diaminocaprinsäure

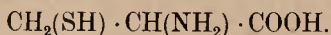


und d-Ornithin, Diaminovaleriansäure

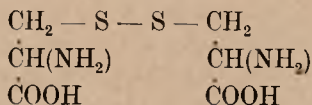


Bei der Spaltung der Proteine erhält man das Ornithin nicht selbst, sondern noch in komplizierterer Bindung als d-Arginin, das aber durch ein Ferment, die Arginase, in Ornithin und Harnstoff gespalten werden kann. Dieser Vorgang stellt eine der Quellen der Entstehung von Harnstoff im tierischen Organismus dar.

3. Neben den einfachen Aminosäuren der Fettreihe entstehen auch Oxyaminosäuren: das l-Serin, das eine Oxyaminopropionsäure $\text{CH}_2(\text{OH}) \cdot \text{CH}(\text{NH}_2) \cdot \text{COOH}$ ist, sowie eine Oxyglutaminsäure. Ferner eine Thioaminosäure, das l-Cystein



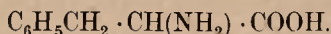
Bei der Hydrolyse entsteht das Cystein nicht primär, sondern zunächst das Cystin von der Formel



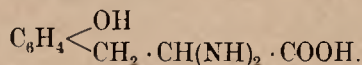
das durch weitere Aufspaltung und Reduktion erst in Cystein übergeht.

4. Einige Verbindungen der Benzolreihe, und zwar:

l-Phenylalanin von der Formel



l-Tyrosin oder p-Oxyphenylalanin



5. Endlich sind noch verschiedene heterocyclische stickstoffhaltige Ringe im Proteinmolekül vertreten, und zwar der Pyrrolring in der l - α -Pyrrolidincarbonsäure (l -Prolin) und dem Oxyprolin, der Indolring in dem l -Tryptophan oder Indolaminopropionsäure, der Imidazolring im l -Histidin, über die am angegebenen Orte Näheres einzusehen ist (§ 46).

Außer diesen sichergestellten Spaltprodukten gibt es anscheinend noch einige wenige andere, die aber in ihrer Identität noch nicht klargestellt sind. Ich verzichte somit auf ihre Anführung.

Sämtliche Spaltprodukte der Proteine, mit Ausnahme des Glykokolls, sind optisch aktiv, teils rechts-, teils linksdrehend.

Neben den Aminosäuren müssen noch andere letzte Bausteine vorhanden sein, da alle Proteine bei der Hydrolyse Ammoniak ergeben. Wahrscheinlich kommen Säureamide (Asparagin, Glutamin) vor, ferner vielleicht Verbindungen von Harnstoff mit den Aminosäuren (Uraminosäuren, § 9).

Bei der großen Wichtigkeit, welche die Aufklärung der Konstitution der Proteine besitzt, sei wenigstens das Prinzip der Darstellung dieser Spaltprodukte erwähnt. Während man früher zwar einzelne, namentlich Leucin, Tyrosin und Glutaminsäure, relativ leicht wegen ihrer besonderen Löslichkeitsverhältnisse isolieren konnte, machte eine einigermaßen quantitative Bestimmung und Absonderung aller Bausteine unüberwindliche Schwierigkeiten, bis *Emil Fischer* mit seiner „Estermethode“ hervortrat. Diese beruht im Prinzip darauf, daß man das Gemisch von Aminosäuren, wie es bei der Hydrolyse entsteht, mit Alkohol und Salzsäure verestert. Die so entstandenen Ester der Aminosäuren lassen sich dann durch fraktionierte Destillation bei sehr stark vermindertem Druck ziemlich quantitativ trennen. Daneben benutzt man immer noch auch andere Methoden, so z. B. für das Tryptophan, das Cystin usw. Besonders die aus den 3 Stoffen Lysin, Arginin und Histidin bestehende Gruppe wird auf andere Weise zusammen isoliert, nämlich durch Fällung mit Phosphorwolframsäure, und dann durch weitere Fällungsmethoden getrennt. Wegen dieses gleichmäßigen Verhaltens hielt man früher diese Gruppe auch chemisch für zusammengehörig und nannte sie Hexonbasen oder Diaminosäuren. Heute wissen wir, daß dies nur für das Lysin, allenfalls noch das Arginin gilt, während das Histidin einer ganz anderen Reihe, nämlich den heterocyclischen Stoffen, zugehört. Trotz der wesentlich besseren Methodik ist auch heute noch nicht der gesamte Aufbau der Proteine aufgeklärt: man kommt bei Darstellung aller bekannten Spaltprodukte auf höchstens etwa 70%. Entweder also sind noch unbekannte Bausteine vorhanden, oder aber es wird bei den Trennungsmethoden ein erheblicher Teil weiter verändert und entzieht sich der Darstellung in reiner Form. So entstehen z. B. bei der Säurehydrolyse nicht unerhebliche Mengen brauner Substanzen, die man in Analogie mit den natürlichen Huminstoffen als Huminsäuren bezeichnet, obwohl sie nach *Franz Fischer* wahrscheinlich gar nichts mit diesen zu tun haben. Sie entstehen aus Kohlehydraten durch Reaktion mit einigen Aminosäuren, vor allem Tyrosin und Tryptophan.

Immerhin haben diese Fortschritte uns nicht nur eine weit bessere Kenntnis des Aufbaues der Proteine gebracht, sondern die Darstellung und genaue Untersuchung einer so großen Reihe genau bestimmter Spaltprodukte gab die Möglichkeit, die Untersuchung der Proteine auch von der anderen Seite her anzugreifen, synthetische Methoden anzuwenden. Damit kommen wir auf die Erörterung der Polypeptide.

§ 78. Polypeptide.

Da die Aminosäuren, wie wir sahen, die einzigen wesentlichen Spaltprodukte der Proteine darstellen, so mußte man der Frage nähertreten, in welcher Weise denn diese letzten Spaltprodukte der Proteinmoleküle selbst aneinandergeheftet sind. Da nun die Aminosäuren zwei reaktionstüchtige Gruppen besitzen, nämlich die Aminogruppe NH_2 und die Carboxylgruppe COOH , so lag es nahe,

Aminosäuregehalt der

in % der Trocken- substanz	kristall. Serum- albumin (Pferd)	kristall. Ovalbumin (Huhn)	Laktalbumin (Kuh)	Serumglobulin (Pferd)	Bence-Jones Protein	Casein (Kuh)	Vitellin (Eier)	Syntonin (Rindmuskel)	Fibrin	Thymushiston	Globin (Pferdeblut)
Glykokoll	0	0	0	3,5	1,7	0	1,1	0,5	3,0	0,5	0
Alanin	2,7	2,1	2,5	2,2	4,5	1,5	0	4,0	3,6	3,5	4,2
Aminovaleriansäure	—	?	0,9			7	2,4	0,9	1,0		
Leucin	20,5	6,1	19,4	15	10,6	ca. 10	11,0	7,8	15,0	11,8	30
Glutaminsäure	7,7	9,0	10,2	8,5	6,0	15,5	12,2	13,6	10,4	0,5	1,7
Asparaginsäure	3,1	1,5	1,0	2,5	4,5	1,2	0,5	0,5	2,0	0	4,4
Serin	0,6	—				0,5	0		0,8		0,6
Cystin	2,5	0,2	ca. 0,2	ca. 1		0,1		+			0,3
Lysin	—	2,5	8,1		+	7,6	2,4	3,3		6,9	4,3
Arginin	—	2,1			+	3,8	1,1	5,0	30	15,5	5,4
Phenylalanin	3,1	4,4	2,4	3,8	1,5	3,5	2,8	2,5	2,5	2,2	4,2
Tyrosin	2,1	1,1	2,2	2,5	1,7	4,5	1,6	2,2	3,5	5,2	1,5
α-Prolin	1,0	2,25	4,0	2,8	1,9	6,7	3,3	3,3	3,6	1,5	2,3
Tryptophan ²⁾	1,3	2,6	2,9	4,4		2,2				1,1	—
Histidin	—	0	1,5		+	2,6	+	2,7	+	1,5	11
Glukosamin	?	10		?							

¹⁾ Die Zahlen sind im wesentlichen der Tabelle von *Samuely* im Handbuch der Biochemie 1908, Bd. I, entnommen, mit einigen Abkürzungen und Ergänzungen durch neuere Arbeiten. Die Zahlen sind nur als ungefähre Orientierungszahlen aufzufassen.

wichtigeren tierischen Proteine¹⁾

Histon (Gadus)	Salmin	Sturin	Pseudomucin	Elastin	Keratin (Hammelhorn)	Keratin (Roßhaare)	Keratin (Schafwolle)	Keratin (Ei)	Koilin	Glutin ⁴⁾	Fibroin (Seide)	Fibroin (Spinnen)	Spongin	Amyloid
				25,8	0,5	4,7	0,6	3,9	1,2	25,5	36,0	31,1	13,9	0,8
	0			6,6	1,6	1,5	4,4	3,5	5,8	8,7	21,0	23,4	?	
	1,6			1,0	4,5	0,9	2,8	1,1		0	+		?	
	0		4,7	21,4	15,3	7,1	11,5	7,4	13,2	7,1	1,5	1,8	7,5	22,2
			+	0,8	27,2	3,7	12,9	8,1	5,2	5,8	0	11,7	18,1	3,8
					2,5	0,3	2,3	1,1	2,3	3,4	+		4,7	
	3,2				1,1	0,6	0,1	+		0,4	1,6			
	0	0			7,5	7,9	7,3	7,6	0,7					
8,4	0	12,0	2,6	+	0,2	1,1			1,6	5,9	+		3—4	11,6
15,5	89	58,2	0,3	0,3	2,7	4,5			3,6	8,2	4,0	5,2	5—6	13,9
				3,9	1,9	0			2,3	1,4	1,5		?	
	0		1,1	0,3	3,6	3,2	2,9	0	5,4	0,01	10,5	8,2	0	4,0
	4,3			1,7		3,4	4,4	4,0	5,5	9,5	+	3,7	6,3	3,1
				0	1,2 ³⁾	1,2	1,2		0	0	+			
2,3	0	12,9	0	0,3		0,6			+	0,9	+			0
			bis 30							0				

²⁾ Nach den neuesten Bestimmungen von O. Fürth.

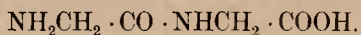
³⁾ Keratin ohne nähere Bezeichnung.

⁴⁾ Nach den letzten Angaben von Dakin 1920, nach denen auch Oxyprolin zu 14% gefunden wurde.

anzunehmen, daß die Bindung in der Hauptsache darin bestehe, daß die Carboxylgruppe einer Aminosäure sich mit dem Aminorest einer anderen bindet.

Emil Fischer hat nun in großen Reihen von Arbeiten eine Anzahl von Verbindungen hergestellt, in denen diese chemische Bindung in der Tat realisiert ist. Er gewann nach verschiedenen Kondensationsmethoden Stoffe, die zwei oder mehr Aminosäuren eben in der genannten Art verknüpft enthalten.

Der einfachste Körper dieser Reihe ist das Glycylglycin von der Formel:



Dem völlig entsprechend konnte man nun Glycyltyrosin, Alanylleucin usw. darstellen. Weiter aber gelang es, diese Verknüpfung wiederholt anzuwenden, indem man z. B. in das Glycylglycin noch eine Aminosäure einfügte, wodurch z. B. Alanylglycylglycin entsteht, oder aber, indem man aus 2 Molekülen Glycylglycin ein Triglycylglycin zusammenfügte. Alle diese Körper nennt man mit dem Sammelnamen Polypeptide, und unterscheidet nach der Anzahl der in dem Komplex enthaltenen Aminosäuren Tri-, Tetra-, Penta- usw. Peptide. So ist man durch mehrfaches Aneinanderkuppeln schon bis zu Komplexen gekommen, die nicht weniger als 18 Aminosäuren enthalten.

Nun hätten diese Arbeiten, abgesehen von ihrem rein chemischen Interesse, noch keinen entscheidenden Wert für die Konstitutionsermittlung der Proteine, wenn nicht folgende zwei Forderungen sich erfüllen ließen.

Erstens muß man bei diesem Aneinanderkuppeln von Aminosäuren zu Stoffen kommen, die mit den Proteinen resp. mit deren komplizierteren Derivaten wirkliche Ähnlichkeiten aufweisen. Wenn man auch nicht erhoffen durfte, daß diese höheren Polypeptide Eigenschaften der Proteine selbst aufweisen würden, daß man also darin schon ein synthetisches Eiweiß mit allen seinen zum Teil von der gewaltigen Molekülgröße abhängigen Eigenschaften gewonnen haben würde, so sollte man doch wenigstens die Haupteigenschaften derjenigen Körpergruppen darin wiedergespiegelt finden müssen, die man als noch komplexe Derivate der eigentlichen Proteine ansieht, der Albumosen und Peptone. Denn wenn in der Tat solche Komplexe von Aminosäuren in derselben Art der Kuppelung in den Proteinen enthalten sind, so müssen auch die komplizierteren Derivate noch solche Bindungen aufweisen.

Es ist nun in der Tat gelungen, Polypeptide darzustellen, die einige wesentliche Eigenschaften dieser Eiweißspaltprodukte aufweisen. Es sind vor allem drei: die Aussalzbareit durch Neutralsalze, ferner einige Farbenreaktionen, vor allem die Biuretreaktion, und endlich die Eigenschaft, durch peptonspaltende Fermente gespalten zu werden. Diese letztere ist die wichtigste, denn es hat sich herausgestellt, daß es außer den Proteinabkömmlingen, den Peptonen, sonst keinerlei chemische Stoffe gibt, die von diesen spezifischen Fermenten (des Pankreas, der Hefe usw.) gespalten werden. Während die Farbenreaktionen und auch die Aussalzbareit von bestimmten chemischen Gruppierungen abhängig sind, die auch anderweitig vorkommen, ist also hierin ein wirkliches Unterscheidungsmerkmal gegeben, das die synthetischen Polypeptide und die Eiweißspaltprodukte in eine und dieselbe Kategorie von chemischen Substanzen verweist.

Der Wert dieses „Gruppenreagens“ wird auch in keiner Weise dadurch vermindert, daß nun durchaus nicht etwa alle Polypeptide von Proteasen spaltbar sind. Im Gegenteil liefert die merkwürdig verfeinerte Spezifität dieser Erscheinung nur weitere Belege für ihre grundlegende Wichtigkeit. Es werden nämlich zunächst überhaupt nur solche Polypeptide gespalten, die von den natürlich vorkommenden, also in letzter Linie dem Eiweiß angehörigen Aminosäuren gebildet werden. Aminosäuren, die im Eiweiß fehlen, können also nicht zu „peptonähnlichen“ Komplexen aufgebaut werden, und zwar nicht nur die in ihrer Konstitution abweichenden, sondern sogar die nur in der sterischen Konfiguration abweichenden, also die optischen Antipoden der natürlich vorkommenden. So gibt l-Leucin Polypeptide, die spaltbar sind, d-Leucin nicht, usw. Abgesehen vom Glycin sind nun alle natürlichen Aminosäuren optisch aktiv, und zwar immer nur in einer Form, und nur diese gibt Polypeptide, die von Peptasen aufzuspalten sind. Es gewinnt dadurch gerade die größte Wahrscheinlichkeit, daß es eben diese gegen Proteasen empfindlichen Komplexe sind, aus denen sich das Proteinmolekül aufbaut. Daß es nicht gerade das Ferment des Pankreas sein muß, das die Polypeptide aufspaltet, sondern daß es eine ganze Reihe von Polypeptiden gibt, die nicht von diesem Ferment, sondern nur von einigen anderen Peptasen (der Hefe und auch des Darmes und der Gewebe) gespalten werden, ist für diese Frage ganz nebensächlich, so wichtig diese Beobachtung für die biologische Bedeutung der Proteine sein mag. Denn welche Peptasen die Polypeptide aufspalten, ist ja für die grundlegende Erkenntnis gänzlich unwichtig, daß es eben nur zwei Gruppen von chemischen Körpern gibt, die überhaupt gegen Peptasen empfindlich sind, nämlich die Proteinabkömmlinge auf der einen Seite, und die aus natürlichen, optisch aktiven Aminosäuren hergestellten Polypeptide auf der anderen Seite.

Damit gewinnt es die größte Wahrscheinlichkeit, daß diese Polypeptide in irgendwelchen Bindungen im Protein vorkommen, und wenn nun eine Hydrolyse eintritt, sei es durch Säuren oder durch Fermente, so zerfallen sie weiter eben in ihre einfachsten Bruchstücke, die Aminosäuren selbst. Da Eiweiß im Körper durch Fermente völlig aufgespalten wird, so können darin keine Komplexe vorhanden sein, die gegen diese Fermente resistent sind.

War also damit ein Wahrscheinlichkeitsbeweis geliefert, daß tatsächlich polypeptidähnliche Bindungen im Proteinmolekül vorgebildet sind, so mußte doch das zweite Postulat erfüllt werden: solche Stoffe mußten bei der Hydrolyse der Proteine selbst aufgefunden werden. Da sie bei energischer Hydrolyse weiter zerfallen, so mußte man versuchen, durch schonendere Eingriffe solche Zwischenstufen zu fassen. Es ist nun in der Tat schon mehrfach gelungen, sowohl bei der Fermenthydrolyse (auch im Darminhalt) als auch bei vorsichtiger Spaltung mit Säuren, Polypeptide aus dem Proteinmolekül zu isolieren, die mit synthetisch hergestellten völlig identisch sind. Damit ist nun der Beweis restlos geliefert, daß tatsächlich die Konstitution der Proteine im wesentlichen so beschaffen ist, daß sie aus polypeptidartig zusammengekuppelten Aminosäuren bestehen. Im wesentlichen, denn alle Forscher auf diesem Gebiete sind sich darüber einig, daß andere unbekannte Bindungen daneben noch vorkommen können.

Vor allen Dingen ist aber durch diese Ergebnisse der Aufspaltung noch absolut

nichts darüber ausgesagt, wie denn nunmehr die verschiedenen Polypeptidkomplexe unter sich wieder zum genuinen Eiweißkörper gebunden sind. Es ist nämlich als ausgeschlossen zu betrachten, einen genuinen Eiweißkörper selbst etwa als eine, wenn auch noch so lange Kette von polypeptidähnlich zusammengekuppelten Aminosäuren zu betrachten. Dafür sprechen außer rein chemischen Gründen (wie z. B. einer viel zu großen Anzahl von Karboxylgruppen usw.) auch andere, wie z. B. das Verhalten gegen die verschiedenen Fermente, namentlich gegen das Pepsin. Das da Pepsin kein einziges der bisher bekannten Polypeptide angreift, Eiweißkörper aber leicht zu anscheinend einfachen Polypeptidkomplexen aufspaltet, so muß wohl der Angriffspunkt der Pepsinwirkung anders beschaffen sein, als die einfache Polypeptidbindung. Wie aber diese Bindung der einzelnen Polypeptidkomplexe beschaffen ist, darüber wissen wir noch nichts. *Abderhalden* hat die plausible Vermutung ausgesprochen, daß wohl an den Oxysäuren Äther- oder esterartige Bindungen zwischen den einzelnen Polypeptidkomplexen vorkommen können.

Andererseits hat *Troensegaard* kürzlich die Hypothese aufgestellt, daß der eigentliche Aufbau des Proteinmoleküls aus heterocyclischen Ringen bestehe (Pyrrol, Imidazol und Pyridin) und daß die α -Aminosäuren bei der Hydrolyse erst durch Kernaufspaltung entstehen. Er hat bei der wasserfreien Spaltung mit Kaliummethylat einige Prozent Pyrrolkörper aus Gliadin und Gelatine erhalten. Möglicherweise sind aber diese synthetisch zurückgebildet, ein Beweis ist jedenfalls für diese neue Theorie noch nicht geliefert. Vielleicht liegen die Dinge hier ähnlich wie bei der Stärke (§ 36), daß es sich um Nebervalenzen handelt, welche die Polypeptidketten zusammenballen.

Außer genau bekannten, vorher synthetisch erhaltenen Polypeptiden hat man weiterhin noch einige Zwischenstufen bei der Hydrolyse erhalten, die noch nicht genau erforscht sind, bei der Hydrolyse aber auch Aminosäuren liefern. Es sind dies neben einigen, die wahrscheinlich auch einfachere, nur eben noch nicht genau identifizierte Polypeptide sind, einige anscheinend einheitliche, aber etwas kompliziertere Gebilde, die aus mehreren Aminosäuren bestehen und die *Siegfried* als Kyrine bezeichnet hat. Sie entstehen bei der Säurehydrolyse von Casein usw. Sie bilden den Übergang zu den sog. Peptonen, die in der älteren Eiweißchemie eine so große Rolle spielten.

§ 79. Albumosen und Peptone.

Unter diesem Namen faßte man ein Menschenalter hindurch eine Reihe von Stoffen zusammen, die eigentlich als Gruppe nur dadurch charakterisiert war, daß sie von Proteinen stammten, keine echten Proteine mehr darstellten, aber auch keine letzten Abbauprodukte. Obwohl man ähnliche Körper auch bei vorsichtiger Behandlung von Proteinen mit verdünnten Säuren usw. erhalten konnte, blieben die klassischen Vertreter dieser Gruppe immer diejenigen Stoffe, die man durch Pepsinwirkung aus den Eiweißkörpern erhalten konnte.

Man stellte sich die Sache so vor, daß diese Körper noch hochmolekulare Abbauprodukte der Proteine seien, und zwar sollten die Peptone weiter abgebaut sein als die Albumosen. Als Unterscheidungsmerkmal gegen die Proteine selbst diente der Verlust einiger wesentlicher Eigenschaften, vor allem der auf den kolloiden Zustand bezüglichen, z. B. der Koagulation durch Hitze, ferner das fast konstante Fehlen des Schwefels. Die Trennung von Albumosen und Peptonen wiederum basierte auf der Unfähigkeit der letzteren, mit Ammonsulfat resp. Zinksulfat ausgesalzen zu werden.

Man hat sich dann, namentlich nach dem Vorgange von *Kühne*, eine unendliche Mühe gegeben, über die Konstitution dieser Körper Licht zu bringen, und hat durch ziemlich willkürliche Trennungsmethoden mehrere verschiedene Gruppen gesondert und einzelne Glieder angeblich isoliert.

In neuerer Zeit hat man auf Grund der Erkenntnis der Polypeptide allgemein diese ganze Art der Betrachtung der Albumosen und Peptone

aufgegeben. Wenn man Proteine einer Spaltung unterwirft, die nicht völlig zu den Endprodukten führt, so bleiben eben polypeptidähnliche Komplexe verschiedenster Art in den Gemischen übrig. Diese sind nun außerordentlich schwer zu entwirren, weil diese Körper zum großen Teil sehr ähnliche Lösungs- und Abscheidungsbedingungen aufweisen. Wir dürfen also annehmen, daß alles das, was man so lange als Albumosen und Peptone untersucht hat, nichts weiter ist, als unentwirrte Gemische der verschiedensten Polypeptide und noch unbekannter Stoffe. Damit ist aber durchaus nicht gesagt, daß man nun aus diesen Gemischen gar nichts Bestimmtes herausbekommen kann. Wir haben ja schon erwähnt, daß man in einigen Fällen ganz genau bekannte Polypeptide, sowie die Kyrine hat isolieren können. Aber auch darüber hinaus hat man höhere Komplexe darstellen können, die bis zu einem ziemlich hohen Grade die Charaktere chemischer Einheitlichkeit darbieten, und die man als Peptone im modernen Sinne bezeichnen kann (*Siegfried*). Es sind dies Stoffe, die bei der Pepsinverdauung und auch bei der Trypsinverdauung entstehen, verschiedene Aminosäuren enthalten und zum Teil gegen Trypsin resistent sind („Antipeptone“, s. u.).

Aber das sind Einzelheiten, Stoffe, die nur in relativ kleiner Menge in den Gemischen enthalten sind. Der alte Begriff dagegen faßte die Gesamtheit der Spaltprodukte als aus nur wenigen Stoffen bestehend auf, die man zu unterscheiden versuchte. Und dieser alte chemische Begriff der Albumosen und Peptone ist demnach nicht mehr aufrechtzuerhalten.

Der Begriff der Albumosen und Peptone ist für uns chemisch ein Sammelbegriff ungeklärter Einzelheiten, auch dann, wenn man noch mehr ganz bestimmte Einzelstoffe wird isolieren können. Wert hat der Begriff eigentlich nur noch als ein physiologischer, als Inbegriff aller der Stoffe, die bei der Verdauung im Magen entstehen und dann weiterer Verarbeitung im Darm unterliegen. Diese soll man als Peptone bezeichnen; dagegen ist die Bezeichnung Albumosen ganz zu entbehren.

So sei denn eigentlich nur aus historischen Gründen, und weil die Namen noch vielfach gebraucht werden, das Allerwesentlichste über diese Gruppen angeführt. Aus den Gemischen der peptischen Verdauung fällt man, wie gesagt, zunächst durch Ammonsulfat die Albumosen oder, allgemeiner, Proteosen, unter denen man ja nach der Herkunft die eigentlichen Albumosen, Globulinosen, Kaseosen usw. unterschied. Bei diesen trennte man weiter durch verschiedene Fällungsreaktionen die Protalbumose, die Heteroalbumose und die Deuteroalbumose und glaubte, daß die ersten beiden primäre, die Deuteroalbumose ein tieferes Spaltprodukt der Proteine seien, was sich aber bald als irrtümlich herausstellte. Später gab man sich weiter Mühe, innerhalb dieser Hauptgruppen weiter zu teilen, so daß schließlich eine Unmenge durch willkürliche Salzfällungen unterschiedene Albumosen existierten. Daneben aber lief eine ganz andere Einteilung, nach der das ganze Proteinmolekül in 2 Albumosen, eine Hemi- und eine Antialbumose, zerfallen sollte, die dann weiterhin in Hemipecton resp. Antipepton übergehen sollten. Was aus dem Verdauungsgemisch nicht durch Ammonsulfat sich ausschied, aber noch die Biuretreaktion gab, war Pepton und galt als ziemlich tief abgebautes Eiweiß. Da unterschied man dann Hemipecton mit charakteristischem Tyrosingehalt, das gegen Trypsin empfindlich sei, und Antipepton mit charakteristischem Glykokollgehalt, das gegen Trypsin fest sei. Alle diese Unterscheidungen haben sich nicht halten lassen aus eben dem Grunde, weil weder der Begriff der Albumosen noch der der Peptone irgendwie chemisch zu fassen war. Übrig bleibt davon nur die allerdings wichtige Tatsache, daß die Tyrosin enthaltenden Polypeptide in der Tat besonders leicht durch Trypsin spaltbar sind, so daß sich bei diesem Abbau sehr schnell Tyrosin abscheidet. Wir wollen uns also mit diesen oberflächlichen Angaben begnügen.

An die Peptone kann man eine kleine Gruppe von Substanzen anschließen, die man im Harn und im Fleischextrakt aufgefunden hat. Es sind augenscheinlich Komplexe polypeptidähnlicher Natur, da sie sehr reich an freien Aminogruppen sind.

Die **Oxyproteinsäuren** sind ein Bestandteil des normalen Harns. Man hat mehrere nahe verwandte Säuren unterschieden, die aber alle nicht in reinem Zustande dargestellt sind. Nach *Fürth* sollen sie bei Unterernährung und Kachexien vermehrt sein (s. kalorischer Harnquotient § 170). Bei der Hydrolyse liefern sie große Mengen Glykokoll neben anderen Aminosäuren (Arginin, Cystin). Tyrosin und die basischen Gruppen fehlen. Ähnlich unbestimmter Natur sind Uroprotsäure und Uroferrinsäure.

Ein Bestandteil der Muskeln resp. des Fleischextraktes ist die **Fleischsäure**, die ebenfalls peptonähnlicher Natur ist; sie gibt die Biuretreaktion. Als Spaltprodukte fand man Lysin, Arginin und Leucin. Einem phosphorhaltigen Derivat, der Phosphorfleischsäure (Nukleon) in Muskeln, Milch usw., scheint ein chemisch einheitlicher Charakter nicht zuzukommen.

Physiologie der Proteine.

§ 80. Protoplasma.

Die Eiweißkörper spielen im Stoffwechsel aller Lebewesen eine entscheidend wichtige Rolle.

Man kann es ohne Einschränkung aussprechen, daß es keine lebende Zelle gibt, die nicht Eiweiß enthielte.

So ist man denn vielfach zu der Ansicht gelangt, als wäre das Eiweiß der Zelle, das „lebende Eiweiß“, mit dem Protoplasma zu identifizieren.

In dieser Form ist das aber nicht richtig. Wohl bilden die Eiweißsubstanzen einen sehr großen und sehr wichtigen Teil des Protoplasma, aber außer ihnen treten noch andere Stoffe in Funktion, auf die wir schon mehrfach hingewiesen haben: vor allem die Kohlehydrate, die Lipide und in den Zellkernen die Nukleinsäuren.

Ob man überhaupt berechtigt ist, vom Protoplasma als einem chemischen Begriff zu sprechen, ist eine alte, aber kaum zu entscheidende Frage. Wie wir mehrfach, so § 64 hervorgehoben haben, liegt es in den physikalisch-chemischen Eigenschaften der Proteine begründet, daß sie leicht lockere Adsorptionsverbindungen mit anderen Stoffen eingehen, die dann wirkliche chemische Verbindungen vortauschen können. Diese Verbindungen mit Lipoiden und Salzen, Ionen (§ 70) sind es wohl im wesentlichen, welche die Eigenschaften der Zelle bedingen. Von ihnen und von den allgemeinen Kolloideigenschaften der Proteine hängen die Formverhältnisse der Zelle, die Durchlässigkeit ihrer Wand für Salze und Nährstoffe, der Austausch zwischen den Zellen und den sie umspülenden Flüssigkeiten ab: kurz alle diejenigen äußeren Bedingungen, die ausschlaggebend sind für die eigentlichen chemischen Umwandlungen in der Zellsubstanz selbst, die wir als Stoffwechsel der Zelle zusammenfassen (s. a. im II. Hauptteil bei Protoplasma (§ 128) und Zelle (§ 216).

Von allen diesen so eminent wichtigen Umwandlungen wissen wir noch wenig; wir können gelegentlich einen Einblick in das Getriebe tun, einzelne Phasen festhalten, aber ein zusammenhängendes Bild zu geben, sind unsere Kenntnisse auch entfernt noch nicht imstande.

So wissen wir z. B. auch die grundlegende Frage nicht zu beantworten, ob zwischen lebendem und totem Eiweiß wirkliche chemische Unterschiede sind. Lebendes Eiweiß können wir eben nicht untersuchen, denn sobald wir es zur Prüfung bekommen, ist es tot; und ob dabei auch noch andere Änderungen

der chemischen Struktur vorkommen als die gelegentlich zu beobachtenden Änderungen des kolloiden Zustandes, Gerinnungen usw., ist eben nicht zu entscheiden, und die vielfachen spekulativen Versuche haben uns nicht weitergebracht.

Diese ganz aphoristischen Hinweise auf ein Problem, dessen gewaltige Schwierigkeiten eine kurze Behandlung im Rahmen dieses Buches verbieten, lassen aber jedenfalls das eine erkennen, daß die Eiweißkörper eine unentbehrliche Rolle bei allen Lebensfunktionen spielen, und daß deshalb die Frage nach ihrer Bildung und ihrem Verhalten im Stoffwechsel zu den wichtigsten Problemen der Physiologie gehört.

§ 81. Entstehung der Proteine.

Die eigentliche Entstehung der Eiweiße müssen wir in der Hauptsache in den Stoffwechsel der niederen und höheren Pflanzen verlegen; wenigstens insofern, als ihnen die Bildung der wichtigen Spaltprodukte der Proteine, der Aminosäuren, fast allein zukommt.

Zwar ergeben neuere Arbeiten, daß auch der tierischen Zelle die Fähigkeit zukommt, Ammoniak an Kohlenstoffketten zu Aminosäuren zu binden. Aber das beschränkt sich allem Anscheine nach darauf, daß die Desaminierung der Aminosäuren eine bis zu einem gewissen Grade reversible Reaktion ist, daß also sozusagen das NH_3 in statu nascendi wieder verwertet werden kann. Dies ist durch Durchblutungsversuche mit aromatischen Säuren festgestellt. Aber eine nennenswerte Neubildung von Aminosäuren aus künstlich zugeführten Ammoniaksalzen ist nicht mit Sicherheit festzustellen. Jedenfalls spielt eine Synthese von Aminosäuren im tierischen Stoffwechsel, wenn überhaupt vorhanden, nur eine sehr geringe Rolle.

Die zweite Phase, den Aufbau von eigentlichen Eiweißkörpern aus den Aminosäuren, müssen wir auch dem tierischen Organismus in vollem Maße zuerkennen. Es ist, besonders von *Abderhalden*, zur Evidenz nachgewiesen, daß das Tier imstande ist, aus einem Gemisch von Aminosäuren, wenn es nur alle zur Eiweißbildung nötigen Komponenten enthält, sein Körpereweiß aufzubauen. So ist denn alles tierische Eiweiß aus Pflanzeneiweiß umgebildet.

Das Material für die pflanzliche Synthese sind in erster Linie die Oxyaldehyde, sowohl die niederen, wie Glykolaldehyd, Glycerinaldehyd, Acetaldehyd beim intrazellulären Zuckerabbau (§ 30), als auch die eigentlichen Zucker. So ist z. B. die Synthese von Glykokoll auf dem Wege denkbar, daß sich NH_3 an $\text{CH}_2\text{OH} \cdot \text{CHO}$ zu Aminoacetaldehyd $\text{CH}_2 \begin{matrix} \text{NH}_2 \\ \text{CHO} \end{matrix}$ anlagert, und dieser nach der *Cannizaroschen* Reaktion (§ 118) Glykokoll ergibt, oder daß sich NH_3 direkt mit Glykolsäure umsetzt. Aus den Zuckern bilden sich wohl erst durch Anlagerung von Ammoniak die Aminozucker (§ 38), die dann in Aminosäuren übergehen. Die Aminosäuren können umgekehrt leicht zu Aminoaldehyden reduziert werden (*Neuberg*). Diese sehr reaktionsfähigen Verbindungen zeigen uns den Weg zur Bildung der heterocyclischen Ringkörper (Prolin, Tryptophan, sowie auch Alkaloide usw.) (s. a. § 39). Eine andere Stickstoffassimilation in der Pflanze geht vielleicht von der primären Bildung von Blausäure HCN aus, die sich an Aldehyde anlagern soll. In ganz analogen Prozessen können die einfacheren stickstoffhaltigen Basen entstehen (z. B. Aminoäthylalkohol Cholin), und daraus Aminosäuren.

§ 82. Aufnahme.

Nehmen wir also das vegetabile Eiweiß in der Nahrung als gegeben an, so haben wir nun seine Umwandlungen nach der Aufnahme in den Tierkörper zu verfolgen, wobei ein für allemal gesagt sein soll, daß sich das tierische Eiweiß in der Nahrung, das vorher einmal aus Pflanzeneiweiß entstanden ist, in großen Zügen genau so verhält. Wir sprechen also nur noch von Eiweiß ganz im allgemeinen.

Der erste Akt der Umwandlung ist die Verdauung. Da der Organismus nur gelöste und keine Kennzeichen ihrer artfremden Herkunft mehr aufweisende Stoffe in seinen Säften brauchen kann, so wird zunächst im Magen-Darmkanal die Aufschließung der Eiweiße der Nahrung vorgenommen.

Ohne an dieser Stelle auf irgendwelche Einzelheiten einzugehen (s. Verdauung §§ 192ff.), sei nur folgendes festgestellt: die Eiweiße der Nahrung werden gelöst; was sich nicht auflöst, wird als unbrauchbare Schlacke durch den Kot entfernt. Das Gelöste wird von den Darmepithelien aufgenommen, resorbiert. Da treten nun aber schon wichtige Differenzierungen auf: ein Teil der Proteine wird in einfach gelöstem Zustande oder ganz unwesentlich verändert aufgenommen¹⁾. Wie groß dieser Anteil ist, wissen wir nicht, er schwankt sicher auch mit den Bedingungen (Menge des Eiweiß, Stärke der Fermente u. a.). Er ist aber sicher in der Norm nur wenig bedeutend. Der Rest wird von den Fermenten des Darmkanales, dem Pepsin, Trypsin und Erepsin, tiefer gespalten. Und auch hier müssen wir wieder unterscheiden, ob die Spaltung nur bis zu Polypeptidgemischen, den sogenannten Albumosen und Peptonen geht, oder ob eine energische Spaltung aus dem Eiweiß die letzten Spaltprodukte, die Aminosäuren selbst, in Freiheit setzt. Beides kommt höchstwahrscheinlich vor, Aminosäuren entstehen sicher, aber wie groß der Anteil beider ist, können wir wieder nicht bestimmen.

Wahrscheinlich ist der größte Teil in freie Aminosäuren gespalten. Jedenfalls kann man Aminosäuren im Blute nachweisen. Es ergießt sich also durch die Darmwand hindurch ein Gemisch von Aminosäuren (frei oder noch zum Teil verkettet) in die Blutbahn. Aus diesem Vorrat hat nun der Körper seinen Eiweißstoffwechsel zu bestreiten.

§ 83. Umbau im Körper.

Dieses Gemisch von Eiweißabbauprodukten hat nun zuallererst die Aufgabe, den Bestand des Körpers an Eiweiß zu ergänzen. Bei allen Stoffwechselvorgängen geht Eiweiß zu Verlust. Einerseits werden die Zellen selbst bei den lebhaften chemischen Vorgängen, die sich in ihrem Protoplasma abspielen, in Anspruch genommen. Ob sie nach Vollendung ihres Dienstes absterben und neue Zellen geschaffen werden müssen (wie dies ja unter bestimmten physiologischen Bedingungen, so beim Wachstum und bei Regenerationen, sowie bei der dauernden Neubildung von roten Blutkörpern, ohne Zweifel geschieht), oder ob sie nur ihr Eiweiß erneuern, ist prinzipiell ohne

¹⁾ Dieses „körperfremde“ Eiweiß in der Blutbahn läßt sich bisweilen direkt durch die Präcipitinreaktion nachweisen. Was aus ihm wird, ist schwer zu sagen. Wahrscheinlich wird es schon im Blute selbst durch dort nachgewiesene Proteasen abgebaut. Jedenfalls geht es nur z. T. in den Harn über, und der Rest wird assimiliert.

Belang: jedenfalls geht dauernd Zelleiweiß zugrunde und muß ersetzt werden. Außerdem aber gibt der Körper ständig Eiweiß nach außen ab, in Haaren, Hautschuppen, Darmsekreten, Schleim, Galle usw. Auch diese Eiweißstoffe werden natürlich auf Kosten lebenden Zelleiweißes gebildet. Alle diese Verluste zusammen bezeichnet man nach *Rubner* als „*Abnutzungsquote*“. (Näheres s. § 154).

Um alle diese Anforderungen zu decken, wird also der Vorrat des Blutes in Anspruch genommen, der sich seinerseits aus der Resorption vom Darm her ergänzt. Die Eiweißbausteine des Blutes werden also von den Zellen aufgenommen, und nach Quantität und Qualität die gerade nötigen zum Aufbau des spezifischen Zelleiweißes (Assimilation) benutzt. Dabei müssen stets Reste von unverwendbaren Baustoffen übrigbleiben, die entweder an anderer Stelle zum Aufbau dienlich sein können oder aber überhaupt nicht benutzt werden und dann dem weiteren Abbau unterliegen. Dieses überschüssige Auftreten unverwertbarer Aminosäuren hat unter Umständen eine große Bedeutung für den Stoffwechsel: sie zeigt sich bei einseitiger Nahrung mit bestimmten Proteinen, namentlich solchen von stark vom tierischen Eiweiß abweichenden Aufbau, also vor allem Pflanzenproteinen und Leim (§ 90). Hier kann es zum Mangel an wertvollen Baustoffen und damit zu schweren Störungen kommen. (Näh. s. §§ 134 und 158).

Weitere Umwandlungen müssen aber erfolgen, wenn sich nun aus dem eigentlichen (lebenden) Zelleiweiß andere Proteine bilden sollen, also z. B. Sekreteiweiße oder Gerüsteiweiße usw., die zur Deckung der Abnutzung bestimmt sind. Diese Wandlungen müssen auf jeden Fall mit einer teilweisen Spaltung einhergehen, weil der Gehalt der einzelnen Eiweiße an Bausteinen ein zu verschiedener ist, besonders wenn, wie in Sekreten, Haaren usw., ganz bestimmte Proteine auftreten.

Wie weit diese Spaltung geht, ist kaum zu sagen; es ist aber nicht unwahrscheinlich, daß zum mindesten ein Teil noch einmal völlig bis zu den Aminosäuren aufgespalten wird. Dies geschieht mit Hilfe der eiweißspaltenden Zellfermente, der Endoproteasen. Dann baut sich die Zelle aus den passenden Bruchstücken das benötigte Eiweiß wieder zusammen. Da sie dazu nur einen Teil der Bruchstücke verwenden kann, so muß eine größere Menge Eiweiß gespalten werden, als nachher wieder aufgebaut wird; ein Teil der entstandenen Aminosäuren bleibt wiederum frei, geht in die Blutbahn über und unterliegt dem weiteren Abbau. In diesen wird auch der ganze Rest der aufgenommenen Eiweißbausteine hineingezogen, der überhaupt nicht zu lebendem Eiweiß aufgebaut worden ist. Denn ein Aufbau von Eiweiß irgendwie anderer Art als spezifischen lebenden Zelleiweißes oder Gerüsteiweißes, sozusagen auf Vorrat, findet nicht statt: allgemeine Eiweißreserven legt der Organismus im Gegensatz zu denen von Fetten und Kohlehydraten nicht an; auch der Eiweißbestand des Blutes bleibt nahezu unverändert: was nicht primär zu Zelleiweiß oder Gerüsteiweiß wird, wird abgebaut.

Wie sich dieser Abbau der überschüssigen Eiweißbausteine vollzieht, darüber haben wir eine im allgemeinen gesicherte Vorstellung, wenn auch Einzelheiten noch unaufgeklärt sind. Der erste Akt ist sicher eine völlige Aufspaltung bis zu den Aminosäuren. Diese sind jedenfalls das erste Substrat weiterer Veränderungen, ob sie nun schon bei der ersten Assimilation als un-

verwendbar übrigbleiben, oder bei den sekundären Umbauten aus lebendem Eiweiß entstehen und nicht wieder verwendbar sind.

§ 84. Desaminierung.

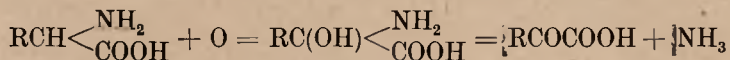
Der zweite Akt ist bei einem sehr großen Teil die Abspaltung der Aminogruppe, die **Desaminierung**. Sie erfolgt wahrscheinlich ebenfalls durch Organfermente, von denen wir noch äußerst wenig wissen.

Angaben, daß die Desaminierung durch freie Fermente eintreten solle, sind als falsch erkannt worden; es lag Täuschung durch Bakterien vor. Neuerdings ist die Frage durch das Studium der Tyrosinase (§ 119) wieder akut geworden. Dieses Ferment soll tatsächlich oxydativ desaminieren; es fehlt aber bisher die Anwendungsmöglichkeit für die tierische Zelle, da in dieser Tyrosinase nicht nachweisbar ist.

Im Tierversuch zeigt sich jedenfalls, daß die Leber aus Aminosäuren bei der Durchströmung Harnstoff bildet; also desaminiert (aus Tyrosin und Cystin angeblich nicht).

Bei dieser Desaminierung erfolgt nicht oder nicht immer eine glatte Abspaltung von NH_3 , sondern gleichzeitig eine geringe Oxydation mit Bildung einer Ketonsäure. Doch kommt auch die einfache Desaminierung vor, so entsteht aus Alanin im Stoffwechsel Milchsäure (§ 5).

Die oxydative Desaminierung verläuft wahrscheinlich in folgender Weise:



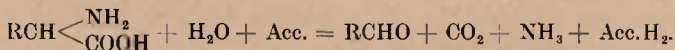
Das Schicksal der beiden Spaltprodukte ist nun ein verschiedenes. Das Ammoniak muß als giftig möglichst schnell aus dem Körper entfernt werden. Dies geschieht durch in der Leber erfolgende Synthese zu Harnstoff, der also in diesem Sinne das leicht erkennbare letzte Umsatzprodukt der Eiweißkörper darstellt. In dieser Form erscheint fast der gesamte Stickstoff der abgebauten Eiweißkörper im Harn.

Die stickstofffreien offenen Ketten unterliegen nun im wesentlichen denselben Veränderungen, wie andere stickstofffreie Kohlenstoffketten auch, also etwa wie die Fettsäuren und Kohlehydrate.

Nimmt man die Ketonsäure als Ausgangspunkt, so entsteht wahrscheinlich erst durch Carboxylasewirkung der nächstniedere Aldehyd (§ 30),

$\text{RCO} \cdot \text{COOH} = \text{RCHO} + \text{CO}_2$, der dann event. in die Säure RCOOH übergehen kann usw.

Denselben Aldehyd aber erhält man, wenn die Desaminierung wie bei der Tyrosinasewirkung (§ 119) als Oxydoreduktion nach dem Schema der *Strecker'schen* Reaktion verlaufen sollte, wenn ein Acceptor für H_2 vorhanden ist.



Mögen diese Prozesse in dieser Art oder ähnlich verlaufen; jedenfalls finden wir diese anscheinend ersten Stufen des Abbaus, das Auftreten von Ketonsäuren oder Ketoaldehyden, auch beim Abbau der Zucker und mit großer Wahrscheinlichkeit auch der Fettsäuren wieder (§ 18), so daß im großen und ganzen der Weg des Abbaus aller stickstofffreien Körperstoffe ein ähnlicher zu sein scheint, doch sind die Einzelheiten noch zu dürftig bekannt.

Von dem Schicksal der cyclischen Bausteine des Eiweiß, von der schließlichen Aufspaltung der Ringe und Bildung offener stickstofffreier Ketten wissen wir äußerst wenig. Benzol selbst geht im Tierkörper in Mukonsäure über, $\text{CH:CH}\cdot\text{COOH}$ (Jaffe):

Es entstehen aber nur sehr geringe Mengen. Der Weg des Abbaus von Tyrosin und Phenylalanin geht denn auch wahrscheinlich, wenigstens zum Teil, über Homogentisinsäure (§ 41) zu Acetessigsäure. Der Abbauweg der heterocyclischen Kerne ist unbekannt.

§ 85. Endogener Stoffwechsel, Eiweißminimum.

Jedenfalls erklärt diese Parallelsetzung von desaminierten Eiweißresten mit den Ketten der Fettsäuren usw. ohne weiteres die Tatsache, daß sich aus Eiweißnahrung im Körper Fette und Kohlehydrate bilden können.

Sie erklärt aber noch weitere alte Rätsel der Eiweißphysiologie. So vor allem die sogenannte Luxuskonsumption des Eiweißes, die Tatsache, daß beim erwachsenen Tier von allem zugeführten Eiweiß, mag die Menge so groß sein wie immer, binnen wenigen Tagen der gesamte Stickstoff als Harnstoff im Harn wiedererscheint. Das wurde so gedeutet, als ob das gesamte Eiweiß tatsächlich verbrannt würde. Aber das ist eben ein Trugschluß. Nicht für den Totalumsatz der Proteine ist der Harnstoff das Maß, sondern nur für den Umfang der Desaminierung. In der Tat wird die gesamte überschüssige Eiweißmenge desaminiert, ihr Stickstoff erscheint dann im Harn; aber die Kohlenstoffkomponente braucht darum noch durchaus nicht verbrannt zu sein, sie kann als Fett oder Glykogen abgelagert sein. So ist denn also der Harnstoff tatsächlich nicht mehr ohne weiteres als Maß des Eiweißumsatzes anzusehen.

Allerdings scheint dabei eine Einschränkung nötig zu sein. Gewisse Anzeichen sprechen dafür, daß die stickstofffreien Eiweißreste schneller und leichter im Stoffwechsel verbrennen als Fette. Wenn sich das so verhält, wäre doch der Harnstoff wenigstens ein ungefähres Maß des wirklichen Eiweißumsatzes, da entsprechend der Desaminierung doch stets ein großer Teil der stickstofffreien Bruchstücke schnell verbrennen würde. Das kann aber nur bis zu einer Grenze der Fall sein; wenn nämlich die Zufuhr solcher Bruchstücke nicht den energetischen Bedarf überschreitet. Wenn der Körper diese Mengen bei sehr großer Eiweißzufuhr nicht zu verbrauchen imstande ist, dann werden sie doch als Glykogen und Fett thesauriert, dann gilt der trotzdem ausgeschiedene Stickstoff nicht mehr als Maß des wirklich verbrannten Eiweißes. Siehe dazu ferner im zweiten Hauptteil (§§ 147, 157).

Um es kurz zusammenzufassen: der Körper braucht unbedingt eine gewisse Menge Eiweiß, soll nicht sein Bestand verarmen. Dieses zur Deckung der Abnutzungsquote bestimmte Quantum ist also das theoretische **Eiweißminimum**. In Wirklichkeit ist dies eine stark schwankende, unbestimmbare Größe, weil der Organismus eine weitgehende Anpassungsfähigkeit an die Verhältnisse der Zufuhr aufweist (§ 157).

Von allem diesen Betrag übersteigenden Eiweiß der Zufuhr sowie von allem eben bei den Abnutzungsvorgängen aufgespaltenen Eiweiß wird die Aminogruppe abgespalten und als Harnstoff entfernt. Der stickstofffreie Rest wird genau wie andere stickstofffreie Ketten zum Zwecke der Energielieferung total verbrannt resp. bei Überschuß als Glykogen angesetzt.

§ 86. Nebenwege des Abbaus.

Es muß noch erwähnt werden, daß diese Darstellung nur den Hauptweg des Eiweißabbaues skizziert hat. In Wirklichkeit geht nicht alles Eiweiß diesen Weg. Ein nicht unbedeutender Teil des Eiweißes entgeht überhaupt dem energischen Abbau: wir haben ja schon gesehen, daß sich unter

der Abnutzungsquote auch Eiweißquanten befinden, die als solche, als Proteine, in Haaren, Galle, Schleim usw. vom Körper abgegeben werden.

Auch die Genitalprodukte entfernen, wenn auch nur zeitweise, Eiweiß aus dem Körper. Ferner finden sich im Harn auch ganz normaler Weise Substanzen, die noch komplexer Natur sind, die sog. Oxyproteinsäuren (§ 79). Meist enthält der Harn auch Spuren wirklichen Eiweißes.

Andererseits entgehen im normalen Stoffwechsel ganz erhebliche Mengen Aminosäuren der Desaminierung. Wir haben schon gesehen, daß ein Teil des Harnstoffes nicht aus Ammoniak gebildet wird, sondern direkt durch Spaltung des Arginins (§ 11). Glykokoll findet sich auch im normalen Harn; im Stoffwechsel der Herbivoren treten sehr erhebliche Mengen Glykokoll in Form der Hippursäure auf, so erhebliche, daß man eine Umbildung anderer Aminosäuren zu Glykokoll annehmen muß, eventuell durch synthetische Anlagerung von NH_3 an Essigsäure.

Endlich entgehen gewisse Aminosäuren der primären Desaminierung und werden zunächst wenigstens unter bestimmten Umformungen nicht weiter abgebaut. Es bilden sich aus ihnen notwendige Körperstoffe, wie z. B. das Adrenalin (§ 41) und Histamin (§ 46), ferner die Blutfarbstoffe, sowie wohl auch einige Fermente, wenn wir auch darüber nichts Sicheres wissen.

Aus Proteinabbaustoffen, und zwar wahrscheinlich dem Arginin über Guanidin entsteht auch das Kreatin, der spezifische Muskelbestandteil, sowie das Kreatinin (§ 14). Zweifelhaft ist die Bildung für die Bausteine der Nukleinsäuren, die Pyrimidine und Purine, stickstoffhaltige Ringe, die vielleicht aus Aminosäuren irgendwie umgeformt werden. Daß sie im Körper neu gebildet werden können, ist sicher, aber es wäre möglich, daß sie eher aus Kohlehydraten durch Anlagerung des Stickstoffes entstehen, der seinerseits allerdings fast immer dem Eiweiß entstammen muß. Auch für das Cholin, die Base des Lecithins (§ 19), hat man eine Entstehung aus Aminosäuren, speziell Glykokoll vermutet, doch sind alle diese Dinge bisher rein theoretisch. Wir können eben die Umwandlungen selbst nur in den seltensten Fällen verfolgen; wir finden immer nur einzelne Stoffe auf und können kaum entscheiden, wie sie entstanden sind, und manchmal nicht einmal, woraus sie entstanden sind.

B. Spezielle Chemie der Proteine.

Eine rationelle Einteilung und Gruppierung der zahlreichen beschriebenen Proteine auf Grund ihrer chemischen Zusammensetzung ist zurzeit noch nicht möglich. Auch die Verschiedenheiten im Gehalt an den einzelnen Bausteinen (Tabelle § 77) reichen dafür nicht aus.

So muß man denn mit provisorischen Einteilungen vorliebnehmen, die an Äußerlichkeiten anknüpfen. Eine der gebräuchlichsten Einteilungen ist folgende, wobei wir hier nur die tierischen Proteine berücksichtigen.

I. Eigentliche Eiweißkörper, Proteine (im engeren Sinne)

1. Albumine,
2. Globuline,
3. Muskelproteine,
4. Gerüsteiweiße, Skleroproteine (Proteinoiden),
5. Histone und Protamine.

II. Zusammengesetzte Eiweißkörper, Proteide

1. Phosphorproteide (Nukleoalbumine),

2. Glykoproteide,
3. Nukleoproteide,
4. Hämoglobin und Ähnliche¹⁾.

Eigentliche Eiweißkörper.

§ 87. Albumine.

Charakteristische Gruppeneigenschaften der Albumine: Löslich in Wasser und verdünnter Salzlösung neutraler Reaktion. Unfällbar durch Säuren und Alkalien in wäßriger Lösung, fällbar dagegen aus salzreicher Lösung (NaCl, MgSO₄) durch geringste Mengen Säure. Koagulieren nur bei Gegenwart von Salzen. Fallen durch Ammonsulfat erst bei Ganzsättigung. Zum Teil kristallinisch. Hoher Schwefelgehalt (1,5–2%).

Sie enthalten kein Glykokoll.

Serumalbumin ist einer der Eiweißkörper des Blutserums; findet sich auch in Lymphe, Transsudaten usw. sowie bei Nierenschädigungen im Harn.

Darstellung aus Serum: Entfernung der Globuline durch 50% Sättigung mit Ammonsulfat, dann Ganzsättigung bei schwach saurer Reaktion. Bildet Kristalle, wahrscheinlich ein Sulfat. Fällt durch starke Säure, im Überschuß löst sich die Fällung wieder.

Koagulierte in wässriger Lösung bei etwa 50°, im genuinen Serum (Salzgehalt!) erst bei 70–75°. $[\alpha]_D = -57-64^\circ$. Ist gegen spaltende Agentien, besonders Trypsin, ziemlich resistent. Seine Einheitlichkeit wird bezweifelt. Es enthält wahrscheinlich kein Glucosamin.

Lactalbumin kommt in geringer Menge neben Casein und Lactoglobulin in Kuhmilch vor, während Frauenmilch reich daran ist. Vom Serumalbumin durchaus verschieden, z. B. reicher Lysingehalt, der für das wachsende Junge nicht ohne Bedeutung zu sein scheint (§ 158). Es wird als sog. Molken-eiweiß aus Molke (§ 94) fabrikmäßig hergestellt und als Nahrungsmittel verwendet. $[\alpha]_D = -36-38^\circ$. Koag. T. 70–80°. Weitere Albumine sind nicht mit Sicherheit bekannt. Das meist hier mit behandelte sog. Ovalbumin ist ein Glykoproteid (§ 95).

§ 88. Globuline.

Gruppeneigenschaften: Unlöslich in Wasser, löslich in Neutralsalzlösung. Werden infolgedessen bei Dialyse gefällt. Lösen sich in verdünnten Alkalien, werden bei Neutralisierung unverändert gefällt, wenn nicht das dabei entstehende Salz zu ihrer Lösung hinreicht. Verdünnte Säuren fällen sie aus ihren Lösungen, auch CO₂. Sie haben also Säurecharakter.

Bei starker Konzentration von Neutralsalz werden sie wieder gefällt. (NaCl, MgSO₄ bei Ganzsättigung, Ammonsulfat schon bei Halbsättigung).

Globuline kristallisieren nicht, werden leicht denaturiert und dadurch unlöslich. Sie scheinen aus Albuminen durch Alkaliwirkung entstehen zu können, als eine Art Mittelstufe beim Übergang zu den Albuminaten.

Serumglobulin ist neben Albumin der Haupteiweißkörper des Blutserums.

Die Verhältnisse des Serumglobulins sind sehr kompliziert. Mit Ammonsulfat kann man 3 Fraktionen trennen: Bei ca. 25% Sättigung fällt das Fibrin-

¹⁾ Diese wurden § 52 bei den Blutfarbstoffen behandelt. Die sog. „koagulierten Eiweißkörper“ bringen wir, den modernen Ansichten entsprechend, bei den Proteinen unter, aus denen sie bei der Ausflockung entstehen.

globulin, bei ca. 32% das Euglobulin, bei 48% das Pseudoglobulin. Ob das erste überhaupt ein normaler Bestandteil des Blutes ist und nicht vielmehr erst bei der Gerinnung (§ 89) entsteht, ist zweifelhaft. Euglobulin und Pseudoglobulin unterscheiden sich noch dadurch, daß Pseudoglobulin viel leichter löslich in Wasser ist. Ob sie aber trotzdem wirkliche chemische Individuen sind, ist absolut unentschieden, da alle Differenzen sich auf kolloide Zustandsänderungen oder auf Beimengungen zurückführen lassen. Das Rohglobulin wird aus Serum durch Zusatz von Wasser erhalten. $[\alpha]_D = -47,8^\circ$. Koag. T. 75° .

Ob das **Glutolin** aus Pferdeserum etwas Besonders ist, ist sehr fraglich.

Ovoglobulin ist in relativ geringer Menge im Eiereiweiß vorhanden. Wird in ähnlicher Weise dargestellt wie Serumglobulin. Läßt sich ebenfalls fraktionieren, wobei dieselben Bedenken obwalten.

Lactoglobulin kommt in sehr geringer Menge (Kuhmilch 0,03%) in der Milch, in größerer im Kolostrum vor. Es ist dem Serumglobulin sehr ähnlich, vielleicht mit ihm identisch.

Fibrinogen ist das spezifische Globulin des Blutplasmas. Kann daraus durch Fällung mit Kochsalz oder mit Ammonsulfat erhalten werden. $[\alpha]_D = -52^\circ$. Koag. T. = $50-52^\circ$. Es wird wahrscheinlich in der Leber gebildet. Das Fibrinogen ist das chemische Substrat der Blutgerinnung, fehlt also im Serum. Bei der Blutgerinnung wird es in Fibrin umgewandelt (§ 89).

Fibrinogen zeigt die üblichen Eigenschaften der Globuline, zeichnet sich aber durch leichtere Fällbarkeit mit Neutralsalzen aus. NaCl und MgSO₄ fällen schon bei Halbsättigung, NaCl bei Ganzsättigung selbst aus verdünnter Lösung quantitativ. Ammonsulfat fällt bei etwa 25% Sättigung.

Fibrinogen wird besonders leicht denaturiert und unlöslich, doch hat dieses Produkt nichts mit dem echten Fibrin der Gerinnung (§ 89) zu tun.

Globuline kommen ferner wahrscheinlich in allen Zellen vor; doch sind die Verhältnisse wegen der kaum zu entfernenden Blutreste und des Gemisches zahlreicher Körper nicht zu entwirren.

Sichergestellt sind noch zwei Globuline der Kristallinse, α - und β -Kristallin, die zweifellos verschieden sind. Ein Myoglobulin des Muskels wird stark angezweifelt.

Ein sehr interessantes Zellglobulin ist das spezifische Globulin der Thyreoida, das **Thyreoglobulin**, das ausschließlich dort vorkommt. Es enthält 0,4—0,8% Jod. Dieser Jodgehalt haftet bei der Hydrolyse an einem Stoff, dem Jodothyryn, das in wechselnder Menge im Thyreoglobulin enthalten ist. Seine Beziehungen zu dem inzwischen von *Kendall* rein dargestellten Thyroxin (§ 46) sind noch nicht geklärt, ebensowenig die des Thyreoglobulins, das bisher als eines der Hormone der Schilddrüse angesehen wurde (§ 241).

Den Globulinen nahestehend scheint der Eiweißkörper von *Bence-Jones*, der nur bei schweren Knochenkrankungen als spezifischer Harnbestandteil erscheint. Er ist dadurch charakterisiert, daß er bei 60° ausfällt, beim weiteren Erwärmen verschwindet und beim Abkühlen wieder fällt. Er zeigt mit einigen Abweichungen Globulineigenschaften. Ist auch kristallisiert erhalten worden.

§ 89. Blutgerinnung.

Die **Blutgerinnung** ist die Umwandlung des Fibrinogens in einen unlöslichen, denaturierten Eiweißkörper Fibrin. Dieser Vorgang tritt auf, sobald das Blut die Gefäße verlassen hat. Je nach der Konzentration bildet es entweder einen festen Kuchen, aus dem sich das Serum langsam abscheidet,

oder es fallen einzelne Gerinnsel aus. Dieser Vorgang ist nicht eine reversible Ausfällung wie die durch Neutralsalze: das Fibrin ist nicht ohne tieferegreifende Veränderung resp. Spaltung wieder in lösliche Proteine zurückzuführen. An sich ist dieser Vorgang nichts Singuläres: wir beobachten ja bei allen Neutralsalz- und anderen Fällungen der Globuline, daß ein Teil der Fällung nicht ohne weiteres, namentlich nach längerem Stehen, wieder in Lösung geht. Jedoch ist die Blutgerinnung als ein Vorgang ganz eigener Art zu charakterisieren, der sich nicht bloß quantitativ durch den großen Umfang der Denaturierung, die völlige Unlöslichkeit des entstandenen Fibrins, sondern auch qualitativ von den einfacheren Denaturierungen unterscheidet. Deshalb und wegen seiner großen biologischen Bedeutung muß er ausführlicher besprochen werden. Seine Einzelheiten und vor allem seine Ursache sind trotz unendlicher Mühen noch heute rätselhaft. Während man bis vor kurzem die Fibrinbildung allgemein als einen Fermentvorgang ansah, bei dem ein Ferment Thrombase oder Fibrinferment die Spaltung von Fibrinogen in Fibrin + Fibringlobulin vollzieht, neigt man heute immer mehr dazu, den ganzen Komplex als eine irreversible Ausflockung zweier Kolloide, des Fibrinogens und des Thrombins, anzusehen. Zu entscheiden war die Frage bisher nicht, um so weniger, als auch Gewebsstoffe lipoider Art dabei mitwirken. Wir wollen ihn ohne weitere Kritik einfach beschreiben, und vorläufig den eingeführten Namen Fibrinferment noch beibehalten.

Der Vorgang der eigentlichen Gerinnung vollzieht sich in jedem Falle, sobald Fibrinogen und Fibrinferment zusammentreffen. Ganz anders wie bei der Milchgerinnung (§ 94) ist Fermentwirkung und Ausflockung untrennbar verbunden. Die Kalksalze haben hierbei einen höchstens unterstützenden, jedenfalls aber keinen essentiellen Einfluß. Auch kalkfreies Fibrinogen mit kalkfreiem Ferment gerinnt. Wenn trotzdem das Blut bei Entfernung der Kalksalze, z. B. durch Oxalate oder Fluoride, nicht gerinnt, wie das praktisch ja oft erprobt wird, so liegt das daran, daß bei Fehlen dieser Salze das Ferment nicht entstehen kann. Das Ferment ist als Vorstufe; Thrombogen, im strömenden Blute vorhanden, und natürlich auch lösliche Kalksalze. Trotzdem entsteht kein Ferment im strömenden Blut, weil ein dritter notwendiger Faktor für die Bildung des Fermentes fehlt, die Thrombokinese. Diese kann man aber aus allen Gewebssäften darstellen. (Sie ist identisch mit der alten „fibrinoplastischen Substanz“, und wahrscheinlich lipoidähnlicher Natur.) Kommt nun das Blut beim Ausfließen aus dem Gefäß mit den Geweben der Wunde in Berührung, so nimmt es die Thrombokinese auf, es bildet sich Fibrinferment, und die Gerinnung erfolgt. Zur Bildung des Fermentes sind also 3 Faktoren erforderlich: Thrombogen, Thrombokinese und Kalksalze. Zwei davon sind im Blut, das dritte nicht. Deshalb bleibt das Blut in den normalen Gefäßen flüssig. Aber schon eine Verletzung der Wand genügt, um kleine Mengen Ferment zu bilden, das Blut gerinnt dann auch in den Gefäßen. Dies in großen Zügen die eine moderne Anschauung über das Wesen der Blutgerinnung, die freilich auch noch nicht alle Rätsel dieses sehr komplizierten Vorganges erklärt. Jedoch gibt sie von den Hauptvorgängen, der Entstehung des Fermentes und dem Übergang des Fibrinogens in Fibrin ein genügendes Bild.

Die Blutgerinnung erfolgt bei den einzelnen Blutarten verschieden rasch. Durch

Injektion von Peptonen oder dem Saft des Blutegels (Hirudin) kann das Blut ungerinnbar gemacht werden. Dabei spielt ein von der Leber gebildetes Antithrombin eine recht unklare Rolle. Worauf die pathologisch herabgesetzte Gerinnungsfähigkeit (Hämophilie) beruht, ist unbekannt.

Das **Fibrin** ist keine Kalkverbindung des Fibrinogens, wie man früher annahm, vielmehr frei von Kalk. Es ist unlöslich in Wasser. In verdünnten Säuren und Alkalien quillt es gallertig auf und löst sich allmählich, wobei Acidalbumine resp. Alkalialbuminate entstehen. Es adsorbiert besonders leicht proteolytische Fermente, auch aus dem Blut, es schließt außerdem fermenthaltige Leukocyten mit ein, so daß es bald einer Selbstverdauung (Fibrinolyse) unterliegt.

Bei seiner Bildung aus Fibrinogen soll nebenbei das Fibringlobulin (§ 88) entstehen. Dann wäre der Umwandlungsprozeß eine Spaltung, wie vielfach angenommen wird.

Nach anderer Meinung wird Fibrinogen quantitativ in Fibrin umgewandelt. Fibringlobulin soll sekundär aus dem Fibrin entstehen, resp. in Lösung gebliebenes Fibrin sein.

§ 90. Muskelproteine.

Der Muskel enthält mehrere spezifische Proteine, doch ist über ihre Trennung und definitive Unterscheidung noch keine einheitliche Auffassung erzielt. Ohne auf diese Streitfragen einzugehen, folgen wir hier der einfachsten Auffassung, nach welcher das Muskelplasma der Säugetiere zwei Proteine enthält, das Myosin und das Myogen (*Fürth*). Beide sind in dem Extrakt des blutfreien Muskelgewebes mit physiologischer NaCl-Lösung enthalten.

Sie zeigen noch Verwandtschaft mit den Globulinen, werden aber durch Alkalien gefällt, was auch den Histonen zukommt und für einen mehr basischen Charakter spricht. Die glatten Muskeln enthalten ähnliche Stoffe.

Beide sind gerinnungsfähig, und zwar spontan, analog dem Fibrinogen des Blutes. Dabei tritt eine irreversible Zustandsänderung auf: die entstandenen geronnenen Proteine sind unlöslich und nicht wieder in die frühere Form überzuführen.

Myosin (wohl identisch mit dem Paramyosinogen sowie dem Muskulin anderer Autoren) ist den Globulinen ähnlich. Fällt durch Neutralsalze wie diese; die Niederschläge gehen leicht in die koagulierte, unlösliche Form über. Koag. T. 46—50°. Koaguliert aber auch schon bei Zimmertemperatur und geht dabei in Myosinfibrin über. Stellt ca. 20% der Muskelproteine dar.

Myosin geht besonders leicht durch verdünnte Säure in ein Acidalbumin über, das den Namen Syntonin hat.

Myogen (Myosinogen) ist viel reichlicher vorhanden (etwa 80%), es ist klar in Wasser löslich. Koaguliert bei 55—65°, gerinnt aber ebenfalls spontan beim Stehen, wobei sich als Zwischenprodukt das „lösliche Myogenfibrin“ bildet, das sehr leicht, schon bei 30—35°, in Myogenfibrin übergeht, das ausflockt.

Lösliches Myogenfibrin kommt im lebenden Warmblütermuskel nicht vor, wohl aber bei Kaltblütern. Im Fischmuskel findet sich noch ein weiteres Protein, das nicht koagulable Myoproteid.

§ 91. Gerüsteweiße, Skleroproteine (Proteinolide).

In diese Gruppe gehört ein großer Teil der Stoffe, die man früher als Albuminoide, als eiweißähnliche Stoffe bezeichnet hat, weil sie in dem

System der kolloidal löslichen Proteine nicht unterzubringen waren; er ist dann von *Abderhalden* durch das Wort Proteinoide ersetzt worden. Wenn man die Gruppe der Proteine indessen rein chemisch abgrenzen will, so liegt für die Abtrennung dieser Stoffe keine Ursache vor, weil sie echte Proteine sind, insofern, als sie genau dieselben Spaltprodukte ergeben mit denselben geringfügigen Differenzen, wie sie auch unter den eigentlichen Eiweißkörpern vorhanden sind. Auch der Name Gerüsteiweiße ist aber wieder nur ein vorläufiger, von der biologischen Bedeutung hergenommener; in Wirklichkeit hat diese Gruppe chemisch vielleicht keine Existenzberechtigung und wäre bei einer vollkommenen Systematik der Proteine aufzulösen. Vorläufig sei an ihr festgehalten wegen des biologischen Zusammenhanges. Alle diese Stoffe kommen erstens nur in Tieren, zweitens niemals in tierischen Flüssigkeiten und wohl kaum in tierischen Zellen vor. Es sind die Gerüstsubstanzen, die Interzellulärsubstanzen, in denen sie sich finden, das Bindegewebe, die Knochen, Sehnen, Knorpel, Haut und Hautgebilde (Haare, Schalen usw.). Ihre Funktion beruht auf ihrer Unlöslichkeit in tierischen Flüssigkeiten, und so sind alle diese Gerüsteiweiße in Wasser und Salzlösungen völlig unlöslich, in Säuren und Alkalien erst nach tieferen Veränderungen. Alle physikalisch-chemischen Arbeiten an Proteinen haben also mit diesen Stoffen keine Berührung, ebenso ist auch rein chemisch mit diesen Stoffen bei ihrer Unlöslichkeit nicht viel anzufangen, und erst die tiefere Spaltung durch Fermente oder Säuren gibt nähere Aufschlüsse.

Das waren auch die Gründe, warum die ältere Eiweißchemie ihnen eine abgesonderte Stellung einräumte. Sie zeigen Übergänge zu den Glykoproteiden (§ 95), indem ihre Spaltprodukte zum Teil einen hohen Gehalt an reduzierender Substanz aufweisen.

Kollagen oder leimgebendes Gewebe ist der Hauptbestandteil des Bindegewebes sowie der Grundsubstanz der Knochen und Knorpel. Beim Behandeln mit kochendem Wasser liefert es ein in Wasser lösliches Produkt, Gelatine, auch Glutin oder Leim genannt, das beim Abkühlen der Lösung als Gallerte erstarrt. Kollagen selbst ist kaum zu isolieren und wenig bekannt. Es wird leicht durch Pepsin angegriffen, kaum durch Trypsin.

Glutin entsteht daraus durch langes Kochen mit Wasser, schneller durch Säuren. Diese Umwandlung geschieht bei verschiedenen Kollagenen verschieden leicht. Sie ist wahrscheinlich der Beginn einer Hydrolyse.

Glutin (Leim) ist trocken ein farbloses Pulver, kommt aber meist noch wasserhaltig in durchscheinenden Tafeln in den Handel. Ganz rein ist es niemals, weil es Verunreinigungen enthält und auch bei der Darstellung schon weiter verändert wird. Besonders sorgfältig und schonend unter Vermeidung hoher Temperaturen hergestellte Leime von hoher Quellbarkeit werden als Gelatine bezeichnet. Glutin hat einen niedrigen C-Gehalt, ca. 50%, und hohen N-Gehalt, etwa 18%. S = ca. 0,5%. Leim enthält von allen Proteinen am meisten Glykokoll, das ja von dieser seiner ersten Herstellung seinen Namen = „Leimsüß“ führt. Dagegen fehlen Tryptophan und Tyrosin völlig. Phenylalanin ist vorhanden (s. Tabelle § 77).

Es bildet demnach geradezu den Antipoden des Caseins. Durch Trypsin wird Leim schwer angegriffen, und es bleiben relativ beträchtliche Mengen komplexerer Verbindungen unzerlegt, im Körper wird er aber glatt abgebaut,

weil das Erepisin mit eingreift (siehe bei Fermenten § 114). Es ist also der eigentliche Repräsentant der „Anti“-gruppe (§ 79).

Glutin wird durch die meisten eiweißfällenden Mittel nicht gefällt (Salpetersäure, Schwermetallsalze, Alkohol), eher bei Gegenwart von Salzen. Die Aussalzung durch Neutralsalze ist für die einzelnen Glutine verschieden. Von den Farbreaktionen fehlen natürlich die dem Tyrosin und Tryptophan zukommenden.

In kaltem Wasser ist guter Leim unter Quellung, in heißem völlig löslich, beim Erkalten, bei etwa 20° erstarrt die Lösung zu einer Gallerte, die bei etwa 25° wieder schmilzt. Salze und wechselnde h haben auf diese Umwandlungen und ihre Temperatur großen Einfluß. Diese Gelatinierungsfähigkeit kommt nur dem unveränderten Glutin zu, schon beim Stehen der Lösung nimmt sie ab und wird durch Säuren resp. Alkalien oder Fermente aufgehoben, sobald die geringste Spaltung eintritt¹⁾.

Interessant ist die Bedeutung des Leims als Nahrungsmittel. Dieses alte Problem ist dahin entschieden, daß er wegen der fehlenden Bausteine (Tyrosin, Tryptophan) nicht imstande ist, das vollwertige Eiweiß restlos zu ersetzen (§§ 85, 158). Als Energiequelle wird er vollkommen ausgenutzt und kann auch bis zu einem gewissen Grade als Ersatz für Körpereiwweiß dienen, aber eben nicht gänzlich. Man kann aber durch Zugabe von Tyrosin, Cystin und Tryptophan (z. B. im aufgeschlossenen Keratin, *Zuntz*) zur Leimfütterung diesen Mangel zum großen Teil ausgleichen.

Das Glutin resp. Kollagen des Bindegewebes ist mit dem aus der Cornea und Sklera völlig identisch. Etwas abweichend verhält sich das Kollagen des Knorpels, weil es vom Chondromucoid (§ 95) nicht zu trennen ist. Auch das Ossein der Knochen, die Sehnen und die Lederhaut enthalten neben Kollagen ein Mucoid. Kollagene sind ferner in Fischschuppen, Fischknorpel sowie bei Kephelopoden gefunden worden. Auch das Reticulin der Darmschleimhaut scheint dem Kollagen sehr nahestehen.

Keratine sind der Hauptbestandteil der Hornsubstanzen. Sie finden sich also in der Epidermis, in den Haaren, Schuppen, Federn, Nägeln, Hörnern, Hufen, Eierschalen. Sie sind äußerst beständig, selbst in verdünnten Alkalien unlöslich, und erst 10prozentige Kalilauge löst beim Kochen, natürlich unter erheblicher Spaltung. Man kann also Keratine dadurch herstellen, daß man alle anderen Proteine durch Lösen usw. entfernt. Keratine zeichnen sich vor allen anderen Proteinen durch einen ungemein hohen Schwefelgehalt, bis etwa 5%, aus, der ausschließlich dem Cystin zuzuschreiben ist. Dieses stellt z. B. 14% des Keratins der Menschenhaare dar. Die Keratine sind verschiedener Natur, da sie bei der Hydrolyse ganz verschiedene Werte an Aminosäuren, speziell an Cystin, aber auch an Glykokoll, zeigen. Sie sind reich an Tyrosin. Fermente greifen sie kaum an.

Aufgespaltene Keratine (Hornsubstanz) sind u. U. wegen ihres hohen Cystin- und Tyrosingehaltes sehr wichtige Ergänzungsnährstoffe (§ 134), z. B. bei Leimfütterung, und zur Beförderung des Haarwachstums, auch bei Schafen (*N. Zuntz*).

Mit durch Säurehydrolyse aus den Keratinen gewonnenen Hornalbumosen kann man nach *Neuberg* sogar Tiere im N-Gleichgewicht erhalten.

Ähnliche Keratine finden sich auch in den Eiern anderer Wirbeltiere (Krokodile, Fische, nicht Schlangen).

Dem Keratin nur äußerlich ähnlich, aber anders zusammengesetzt, ist das **Neurokeratin** der Nervenscheide. Es ist gegen Alkalien noch resistenter als Keratin, enthält außerdem viel weniger Cystin. (1,4% S). Auch das **Koilin** der Hornschicht des Vogelmagens ist dem Keratin nur äußerlich ähnlich, enthält aber wenig Cystin.

¹⁾ Der Tischlerleim besteht vorwiegend aus abgebautem Glutin.

Elastin ist das typische Gerüsteiweiß der Sehnen sowie der Wand der Blutgefäße. Es ist fast ebenso beständig gegen alle Lösungsmittel wie das Keratin und wird deshalb in ähnlicher Weise dargestellt, wobei man meist das große Nackenband des Ochsen benutzt.

Es ist aber vom Keratin total verschieden, denn es hat einen sehr geringen Schwefelgehalt, enthält ferner wenig Tyrosin neben viel Glykokoll, Tryptophan fehlt ganz. Es ist also chemisch dem Kollagen verwandt. Durch Fermente wird es langsam angegriffen.

Eine der entstehenden Albumosen, das Hemi-elastin, zeichnet sich dadurch aus, daß es beim Kochen einen Niederschlag gibt, der beim Erkalten wieder verschwindet.

Fibroin ist das Eiweiß der Seide, die daneben noch den sogenannten Seidenleim enthält.

Fibroin ist ebenfalls ein sehr beständiger Stoff, unlöslich in verdünnten Säuren und Alkalien, unempfindlich gegen Fermente. Es wird durch Auskochen der Seide mit Überdruck hergestellt, wobei der Seidenleim in Lösung geht.

Fibroin ist ein relativ einfacher Eiweißkörper. Da es keinen Schwefel enthält, würde es den Protaminen vergleichbar sein, wenn es nicht im Gegensatz zu diesen nur sehr wenig, vielleicht gar keine basischen Bausteine besäße. Arginin fehlt ganz. Es enthält sehr viel Glykokoll und Alanin, viel Tyrosin, während die anderen Aminosäuren stark zurücktreten. Das Serin ist aus der Seide zuerst gewonnen worden.

Dem Fibroin ähnlich sind die Eiweißkörper aus der Spinnenseide, sowie der *Bysus* aus der Muschel *Pinna nobilis*.

Der Seidenleim ist nur äußerlich dem Leim etwas ähnlich, chemisch ganz verschieden, da er relativ wenig Glykokoll, wohl aber Tyrosin enthält.

Einige weitere Gerüsteiweiße sind bei Wirbellosen gefunden worden. Hierher gehören die jod- und bromhaltigen **Spongin** in Schwämmen und **Gorgonin** bei Korallen. Beide liefern bei der Spaltung Dijodtyrosin (§ 40). Ferner das **Conchiolin**, das die organische Substanz der Muschelschalen bildet und auch in den Eiern der Schnecken vorkommt.

Endlich finden sich noch im Körper eine Reihe von eiweißähnlichen Substanzen, die noch ungenügend untersucht sind. Dazu gehören die Gerüstsubstanzen des Sarkolemmes, der *Schwannschen* Scheide, der Linse (*Membranin*), der *Chorda dorsalis* usw. Auch im Knorpel und Knochen finden sich außer Glutin und Mucoïd noch solche Albumoide.

Schließlich gehört dazu äußerlich das Amyloid, das sich unter pathologischen Verhältnissen in vielen Organen finden kann. Es ist ein unlöslicher, ziemlich resistenter Eiweißkörper, der mit Jod eine rotbraune Farbe gibt. Wegen seines Gehaltes an Chondroitinschwefelsäure leitet es zu den Glykoproteiden über (§ 95).

§ 92. Histone und Protamine.

Beide Klassen sind insofern verwandt, als sie im Gegensatz zu den Albuminen und Globulinen ausgeprägt basischen Charakter haben. Diesen verdanken sie ihrem sehr hohen Gehalt an Arginin (und eventuell Lysin). Sie kommen ausschließlich in Blutkörperchen, Leukocyten und Spermatozoen vor, und zwar in dem Kern in salzartiger Bindung mit den sauren Nukleinen.

Histone. Ihre auffallendste Eigenschaft ist ihre Fällbarkeit mit Ammoniak; im Überschuß sind sie wieder löslich.

Sie sind hitzecoagulabel, wenn Salze zugegen sind, doch erfolgt dabei keine tiefere Denaturierung: das Koagulum ist in Säure löslich und kann nach Neutralisieren nochmals durch Hitze koaguliert werden. HNO_3 gibt in der Kälte eine Fällung, die beim Erwärmen verschwindet und beim Abkühlen wiederkehrt.

Als basische Kolloide geben sie mit sauren Kolloiden (§ 70) (Albumin, Globulin, Casein) Niederschläge, ebenso mit Phosphorwolframsäure schon in neutraler Lösung.

Durch Pepsin entsteht ein charakteristisches Pepton, das Histopecton.

Am besten untersucht sind das Histon aus Thymusleukocyten, in denen es mit Nukleinsäure gebunden als Nukleohiston vorhanden ist; ferner das aus Gänseerythrocyten, sowie die aus Fischspermatozoen, die sämtlich an Nukleinsäuren gebunden sind. Auch in dem Sperma des Seeigels *Arbacia* ist ein Histon, *Arbacin*, vorhanden.

Das Sperma der Säugetiere enthält weder Histone noch Protamine.

Ein Histon ist auch das **Globin**, der Paarling des Hämochromogen im Blutfarbstoff (§ 52). Es wird schon durch sehr verdünnte Säure aus ihm abgespalten, die Bindung ist also sehr locker, in ihrer Art unbekannt, vielleicht salzartig. Es hat einen besonders reichen Histidingehalt.

Wie die Histone fällt es durch NH_3 , und zwar schon sehr geringe Mengen, und löst sich im Überschuß.

Protamine. Die Proteine, die ausschließlich in den Spermatozoen einiger Fische vorkommen, bilden eine von allen anderen durchaus zu unterscheidende Gruppe. Sie haben ein viel geringeres Molekulargewicht, sind überhaupt relativ einfache Körper. Sie sind schwefelfrei und enthalten viel mehr N und viel weniger C als alle anderen Proteine. Dies rührt daher, daß sie fast ausschließlich aus den basischen Bausteinen der Proteine, und zwar vor allem aus Arginin bestehen. Dagegen treten die Monoaminosäuren, sonst die wichtigsten Bausteine der Proteine, bei den meisten ganz in den Hintergrund, bei anderen, die den Histonen nahestehen, finden sich einige. Mehrere Protamine sind in ihrer Zusammensetzung völlig bekannt, wie das Salmin und Clupein (*A. Kossel*). Sie sind also mit Recht als die einfachsten Proteine bezeichnet worden.

Sie sind starke Basen, die mit Säuren Salze bilden, die meist als Öle erhalten werden. Sie sind noch viel stärkere Basen als die Histone.

Deshalb werden sie nicht nur in neutraler, sondern sogar in alkalischer Lösung durch Phosphorwolframsäure usw. gefällt, ebenso durch saure Kolloide.

Pepsin greift sie nicht an, durch Trypsin und ähnliche Proteasen bilden sich zunächst die sogenannten Protone, die als Polypeptide des Arginins mit anderen Aminosäuren aufzufassen sind.

Die Protamine sind giftig.

Sie entstehen in den Spermatozoen bei der Reifung aus echten Eiweißkörpern, und zwar treten dabei wahrscheinlich Histone als Zwischenglieder auf.

Die wichtigsten sind:

Salmin aus Lachs. $[\alpha]_D = -80,8$. Es besteht wahrscheinlich aus 10 Molekülen Arginin, 2 Serin, 2 Prolin, 1 Valin; hat danach die Formel $\text{C}_{31}\text{H}_{155}\text{N}_{45}\text{O}_{18}$.

Clupein aus Hering, $[\alpha]_D = -83^\circ$, enthält Arginin, Prolin, Serin und Alanin.

Scombrin aus Makrele $[\alpha]_D = -72^\circ$, enthält nur Arginin, Alanin und Prolin.

Sturin aus Stör enthält Arginin, Lysin und Histidin neben Alanin und Leucin.

Cyprinin aus Karpfen enthält Arginin, Lysin, Valin.

Percin aus *Perca flavescens* enthält an Monoaminosäuren Prolin, Tyrosin, Valin, ebenso Thynnin aus Thunfisch.

Coregonin aus dem Weißfisch *C. albus* enthält neben Arginin Serin, Valin und Prolin.

Das Proton des Clupeins, Clupeon, ist sicher als ein Polypeptid, und zwar Di-arginylvalin, erkannt worden.

§ 93. Proteide.

Unter diesem Namen faßt man eine Gruppe von Proteinen zusammen, die einen komplizierteren Bau besitzen. Sie haben nämlich außer dem eigent-

lichen Eiweißkern noch eine daranhängende sogenannte prosthetische Gruppe von gänzlich anderer Struktur. Hierher gehört z. B. das Hämoglobin, daß neben dem Globin, einem histonähnlichen Eiweißkörper, noch die Gruppe des Hämochromogens enthält. Es wird an anderer Stelle besprochen (§ 52). Ferner finden wir hier die Gruppe der Nukleoproteide, die neben noch zum Teil wenig bekannten Eiweißkörpern die Nukleinsäuren enthalten. Außer diesen Reihen von Proteiden kennt man noch weitere ebenfalls phosphorhaltige Proteide, die aber den Phosphor in ganz anderer Bindung enthalten, sowie die Glykoproteide. Letztere gehören nicht streng hierher, denn die Kohlehydratgruppe, d. h. die Hexosamine sind wohl im eigentlichen Proteinmolekül verankert, keine „prosthetische“ Gruppe.

Phosphorproteide.

Diese Proteide haben mit den Nukleoproteiden der Zellkerne nicht das geringste, weder chemisch noch biologisch, zu tun, sie ähneln ihnen nur durch den Phosphorgehalt, enthalten aber nicht deren charakteristische Bausteine, die Nukleinsäuren. Die Phosphorproteide sind Säuren, unlöslich in Wasser, löslich in Alkalien, durch Säuren daraus gefällt. Sie bilden mit Alkalien Salze, deren Lösungen nicht durch Hitze koagulieren.

Über den Phosphoranteil, das sog. **Pseudonuklein** ist noch recht wenig bekannt. Bei der Spaltung dieser Proteide durch Natronlauge geht er direkt in Phosphorsäure über. Durch Fermente geschieht diese Spaltung gar nicht (Pepsin) oder sehr unvollkommen (Trypsin).

Neuere Untersuchungen haben gezeigt, daß man Phosphor in Eiweißstoffe synthetisch einführen kann (*Neuberg*). Dabei entstehen ähnliche Substanzen. Man kann danach die Phosphorproteide als einfache Salze (Kalksalze einer substituierten Aminophosphorsäure $\text{NH}_2 \cdot \text{PO}(\text{OH})_2$) auffassen.

Das wichtigste dieser Proteide ist das **Casein**¹⁾, der Hauptbestandteil der Milch-eiweißkörper. Es ist aus der Milch durch schwache Essigsäure fällbar und kann durch Auflösen in Alkalien und Wiederfällung gereinigt werden. Es ist nicht kristallisiert zu erhalten.

Die verschiedenen Caseine sind etwas verschieden; angeblich sollen sie die Aminosäuren in verschiedenen Anordnungen enthalten. Sie enthalten ca. 52% C, 15% N, 1% S und 0,5—0,8% P. Spezifische Drehung je nach der Alkaleszenz der Lösung zwischen — 70° bis — 100°. Freies Casein ist in Wasser unlöslich.

Mit starken Basen bildet Casein als Säure lösliche Salze. Die Salze der Alkalien sind klar löslich in Wasser, die des Ca usw. sind nur trübe oder opaleszent löslich, namentlich bei höherer Temperatur. Die Salze werden durch Neutralsalze bei verschiedener Sättigung gefällt, quantitativ durch Schwermetallsalze.

Casein selbst ist im Säureüberschuß löslich, besonders in HCl. Bei längerer Einwirkung entstehen Acidcaseine.

Casein unterscheidet sich von den meisten anderen Proteinen dadurch, daß unter seinen Bausteinen das Glykokoll sowie jede Kohlehydratgruppe völlig fehlen, dagegen ist es besonders reich an Tryptophan wie an Tyrosin (s. Tabelle § 77). Da es sehr leicht durch Trypsin gespalten wird, wobei Tyrosin schnell abgespalten wird, ist es der eigentliche Repräsentant der „Hemi“-gruppe (§ 79).

¹⁾ Die englischen Chemiker nennen den genuinen Stoff der Milch Caseinogen, den durch Säure ausgefallten Säure-Caseinogen, das durch Lab gefällte Produkt Casein.

§ 94. Milchgerinnung.

In der Milch ist das Casein jedenfalls zum Teil in Form komplexer Kalksalze gebunden. Die Verhältnisse erweisen sich bei näherer Untersuchung als ungemein kompliziert und sind durchaus noch nicht geklärt. Kalksalze spielen eine große Rolle bei der wichtigen Veränderung des Caseins, die wir bei der Labgerinnung der Milch beobachten. Diese Labgerinnung vollzieht sich unter dem Einflusse eines Ferments, des **Lab** oder der Chymase, die im Magensaft besonders der Kälber, vorkommt. Bringt man Milch mit diesem Ferment zusammen, so gerinnt sie, das Casein fällt in Form von Flocken aus. Diese Erscheinung hat gar nichts zu tun mit der Gerinnung der Milch beim Sauerwerden, wobei es sich einfach um eine Ausfällung des Caseins durch die von Bakterien gebildete Milchsäure handelt. Bei der Labgerinnung geht ein viel komplizierterer Vorgang von statten, dessen erster Akt jedenfalls eine Umwandlung des Caseins in ein anderes Proteid, das Paracasein, ist. Dieser Vorgang ist eine hydrolytische Spaltung des Caseins, das unter dem Einflusse des Fermentes in eine Reihe einfacherer Proteide, die Paracaseine, zerfällt.

Man hat sogar vielfach angenommen, daß das Lab geradezu mit dem Pepsin des Magens identisch, die Paracaseinbildung der erste Akt der Pepsinwirkung sei, jedoch scheint zwar eine Milchgerinnung auch durch andere Proteasen (Pankreassaft, Pflanzensäfte) vorzukommen, aber trotzdem die Chymase des Magensaftes ein besonderes Ferment zu sein, das bei fast neutraler Reaktion Casein angreift (§ 110). Der zweite Akt der Milchgerinnung ist nun der, daß das gebildete Paracasein als komplexe Kalkverbindung ausfällt. Dieser Niederschlag stellt also das eigentliche Gerinnel der Milch, den **Käse**, dar. Es liegt dies daran, daß das Paracasein in Verbindung mit Kalk andere Löslichkeitsbedingungen zeigt als das Casein. Das Paracaseincalcium ist besonders bei etwas erhöhter Temperatur viel schwerer löslich in Wasser und fällt demgemäß aus.

Es muß also daran festgehalten werden, daß der eigentliche Fermentprozeß die Umwandlung des Caseins in ein Gemisch anderer Eiweißkörper, das Paracasein, ist. Dieser Prozeß ist sicherlich eine schwache Aufspaltung. Er findet unter allen Umständen statt, wenn Casein mit Lab zusammengebracht wird. Die Kalksalze haben mit diesem Teil des Prozesses gar nichts zu tun.

Sind nun die Bedingungen günstig, so tritt die Ausflockung des Paracaseins ein. Sind sie nicht günstig, bleibt sie aus. Sie kann z. B. durch andere Kolloide¹⁾ verhindert werden, wie dies häufig bei solchen Ausflockungen der Fall ist. Günstige Bedingungen sind vorhanden bei Gegenwart von Kalksalzen (auch anderen Erdalkalien), und dann erfolgt eben die Ausflockung des Caseins. Die Bedeutung der Kalksalze ist also hier eine fundamental andere als bei der scheinbar so ähnlichen Blutgerinnung (§ 89).

¹⁾ Auf dieser „Schutzwirkung“ beruht wahrscheinlich die Ungerinnbarkeit des albuminreichen Kolostrums. Ferner auch die Plötzlichkeit der Labgerinnung. Solange nämlich noch unverändertes Casein in kolloidem Zustand vorhanden ist, hindert dieses als Schutzkolloid die Gerinnung. Sobald es völlig umgewandelt ist, erfolgt diese mit einem Schlage.

Paracasein. Es ist, wie erwähnt, kein einheitliches Produkt, sondern ein Gemenge sukzessiv entstehender Abbaustufen des Caseins, die z. T. leichter mit Kalk ausfallen, als das eigentliche Casein.

Paracasein bildet ebenfalls lösliche Salze mit Alkalien, die durch Neutralsalze leichter aussalzbar sind als die des Caseins. Seine Lösungen zeigen eine erheblich geringere innere Reibung als die des Caseins, was auf eine größere Dispersität und damit auf ein kleineres Molekül schließen läßt. Das würde zu der Annahme eines hydrolytischen Prozesses bei seiner Bildung stimmen.

Ein weiteres Abbauprodukt, die **Molkenalbumose**, findet sich stets in der sogenannten Molke, dem Filtrat der Käsefällung. Sie ist ein phosphorfreier Eiweißkörper mit den bekannten Reaktionen der Albumosen: Unkoagulierbarkeit durch Säuren auch beim Kochen, Nichtfällbarkeit durch Sublimat, Ferrocyankalium, Bleizucker usw. Durch Alkohol und Essigsäure bei Kochsalzsättigung ist sie fällbar.

Über ihre Bedeutung bei der Labgerinnung ist viel diskutiert worden. Aller Wahrscheinlichkeit nach entsteht sie durch weiteren hydrolytischen Abbau aus den Paracaseinen als nicht mehr gerinnungsfähiges Protein.

Von den weiteren phosphorhaltigen Proteiden seien kurz erwähnt die **Vitelline**, repräsentiert vor allem durch das Vitellin des Eidotters. Es läßt sich aus einer Kochsalzlösung von Eigelb nach Ausschütteln der Lipode mit Äther durch Dialyse gewinnen.

In reiner Form ist es nicht dargestellt, vielmehr stellt es ein Gemenge oder eine lockere Verbindung mit Lecithin dar (§ 19). Daneben enthält es noch einen eisenhaltigen Stoff, das Hämatogen, und reichlich glucosaminhaltige Stoffe. Inwieweit das alles Beimischungen oder wesentliche Bestandteile sind, ist vorderhand nicht zu entscheiden. Jedenfalls enthält es Phosphor, und zwar ebenfalls als Pseudonuklein. Es gerinnt zwischen 70° und 80°, und zeigt Globulineigenschaften.

Ähnliche Stoffe, die Ichthuline, sind aus Fischeiern erhalten worden.

Auch in den Gewebsextrakten will man allerlei ähnliche Substanzen aufgefunden haben, die als Zellvitelline wichtig sein sollen. Irgend etwas Sicheres ist nicht bekannt. Vermutlich handelt es sich um enge Mischungen von Eiweiß mit Lipoiden.

§ 95. Glykoproteide.

Die Gruppe der Glykoproteide ist dadurch charakterisiert, daß sie in relativ großer Menge (ca. 25%) ein Kohlehydrat enthält, und zwar das Chitosamin resp. bei den Mucoiden nach *Levene* das ihm isomere Chondrosamin (§ 38). Sie enthalten reichlich Schwefel, aber keinen Phosphor. Die Glykoproteide zerfallen in drei Gruppen: 1. Das sog. Ovalbumin, das in einigen Eigenschaften den Albuminen nahe steht, aber reichlich Chitosamin enthält, 2. die Mucine, 3. die Mukoide oder Chondroglykoproteide. Man unterscheidet sie physiologisch insofern, als die Mucine in Sekreten, die Mucoide in Geweben vorkommen. Es scheint aber auch ein chemischer Unterschied vorhanden zu sein.

Beide enthalten nämlich das Kohlehydrat in komplexer Form an Schwefelsäureester gebunden; während aber die Mucine Chitosamin als Mucoitinschwefelsäure aufweisen, enthalten die Mukoide Chondroitinschwefelsäure mit Chondrosamin.

Wie diese Gruppen gebunden sind, ist noch unklar. *Schmiedeberg* hat kürzlich aus Mucinen usw. einen schwefelfreien Komplex Hyaloidin erhalten, der neben Aminohexosen auch Hexosen enthalten soll und vielleicht durch eine Spaltung an anderer Stelle als bei der Chondroitinschwefelsäure entsteht.

Ovalbumin ist das Hauptprotein des Hühnereiweißes. Kristallisiert leicht, hält aber auch dabei Ovimukoid (s. u.) zurück. Man gewinnt Ovalbumin aus Eiweiß durch saures Ammonsulfat.

HCl fällt einen im Überschuß schwer löslichen Niederschlag, $[\alpha]_D = -30,7^\circ$. Koaguliert beim Erhitzen, im Gegensatz zu den Mucinen, und zwar bei ca. 65° .

Die **Mucine** sind die wesentlichen Stoffe der Schleime. Sie sind Proteide sauren Charakters; durch Essigsäure fällbar, bei der Fällung durch stärkere Säuren lösen sie sich im Überschuß. In Alkalien lösen sie sich leicht unter Salzbildung. Sowohl die durch Säure als auch durch Alkalien, Alkohol usw. gefällten Mucine werden schnell denaturiert. Sie koagulieren nicht beim Kochen.

Das am besten untersuchte Mucin ist das der Speicheldrüse.

Es bildet im trockenen Zustand ein lockeres Pulver. Schwer löslich in Wasser, unlöslich in Säuren, leicht löslich in sehr verdünnten Alkalien zu einer zähen, fadenziehenden Flüssigkeit. Aus dieser Lösung wird das Mucin durch Essigsäure, aber nur bei Abwesenheit von Neutralsalzen, als zäher Schleim gefällt. Salpetersäure und Schwermetallsalze fallen, Ferrocyanium nicht. Durch Sättigen mit NaCl und $MgSO_4$ wird es ausgesalzen. In alkalischer Lösung wird es schnell denaturiert, zunächst unter Albuminatbildung, bald auch tieferer Spaltung. Trypsin löst es unter Albumosenbildung, eine weitergehende Spaltung tritt anscheinend nicht auf. Pepsin greift nicht an. Der natürlich vorkommende Schleim ist das Natriumsalz des Mucins.

Das Mucin der Galle, die keinen anderen Eiweißkörper enthält, und das der Bronchien usw., das man im Sputum auffinden kann, scheinen mit dem des Speichels identisch zu sein.

Dagegen sind andere Mucine verschieden, so das vielfach untersuchte des Schnecken-schleimes und das der Cysten, besonders der Ovarialcysten. Letzteres kommt in zwei Abarten vor, dem **Pseudomucin** und dem Paramucin. Letzteres ist dem echten Mucin ähnlicher, während sich Pseudomucin durch seine Unfällbarkeit mit Essigsäure unterscheidet.

Die **Mukoide** oder **Chondroglykoproteide** sind im Gegensatz zu den echten, von Epithelien sezernierten Schleimstoffen Bestandteile des Blutes und verschiedener Gewebe.

Chondromukoid ist neben Kollagen die Grundsubstanz des Knorpels. Löslich in Alkalien, fällbar mit Säuren. Es enthält etwa 25% Chondroitinschwefelsäure.

Diese Substanz findet sich auch in den entsprechenden Mucoiden der Knochen, Osseomukoid, der Haut, Coriomukoid, und der Sehnen, dem Tendomukoid, das außerdem noch ein komplexes Kohlehydrat enthält. Diese drei enthalten reichlich Schwefel, ca. 2%. Mukoide finden sich auch im Glaskörper, der Cornea und im Nabelstrang.

Ovimukoid findet sich im Eierweiß, und zwar zu 1,5% der organischen Stoffe. Es fällt nicht durch Säuren, auch nicht durch Schwermetalle, wohl aber Gerbsäure und Phosphorwolframs. Durch schwache Salzsäure und Pepsin wird im Gegensatz zu allen anderen direkt Glucosamin abgespalten, und zwar sind bis gegen 30% darin enthalten.

Sehr ähnlich ist das **Seromukoid**, dessen Vorhandensein im Serum zu dem Irrtum Veranlassung gegeben hat, es kämen — inkoagulable — Albumosen im normalen Blutserum vor.

Im Harn sowie in entzündlichen schleimigen Exsudaten der Bauchhöhle kommen ebenfalls Mukoide vor. Im Harn bilden sie die sogenannte Nubecula. Sie sind den echten Mucinen ähnlich wegen ihrer Fällbarkeit mit Essigsäure.

Von ähnlichen Produkten der Wirbellosen ist ein Mucoïd aus den Eiern der Tintenfische bekannt, sowie ein phosphorhaltiges Glykoprotein aus der Eiweißdrüse der Weinbergsschnecke, *Helix pomatia*, das Helicoprotein, das bei der Spaltung ein komplexes linksdrehendes Kohlehydrat, Sinistrin, liefert. Da es auch einen nukleinähnlichen Stoff liefert, ist es vielleicht ein Nukleoprotein.

§ 96. Nukleoproteide.

Die Nukleoproteide sind Proteide, die sich aus einem Eiweißanteil verschiedener Natur und einem zweiten charakteristischen Anteil zusammensetzen, den man als Nukleinsäure (§ 60) bezeichnet.

Der Begriff Nukleoproteid selbst ist nicht völlig scharf zu fassen. Der Eiweißanteil ist nämlich äußerst empfindlich gegen Eingriffe, so daß schon beim Kochen mit verdünnten schwachen Säuren, ferner schon mit Wasser allein, endlich mit Pepsin-HCl Änderungen auftreten.

So gehen die „echten“ Nukleoproteide zunächst in „ β -Nukleoproteide“ über, die relativ weniger C auf die P-Menge enthalten, bei denen also der Eiweißkern angegriffen ist. Noch mehr ist dies der Fall bei den sogenannten Nukleinen, bei denen der Eiweißkern vielleicht schon zum Teil aufgespalten ist, und die man wohl besser als Nukleopeptone bezeichnen dürfte. Alle diese Dinge sind chemisch bisher so gut wie unaufgeklärt.

Sicher ist nur, daß völlige Spaltung (z. B. durch Alkalien oder Trypsin) das Molekül in seine Hauptteile Nukleinsäure und Protein, zerlegt. Bei energischer Spaltung durch starke Säuren zerfallen natürlich auch diese Gruppen weiter.

Wenn man die Nukleoproteide so definiert, so ist kein Grund, die Stoffe, die sich aus Nukleinsäure und Protaminen zusammensetzen (wie die des Fischspermas, oder aus Histonen (Thymus, Blutkörper), von ihnen abzutrennen; um so weniger, als der Eiweißanteil so gut wie gänzlich unbekannt ist.

In welcher Form die Bindung der Nukleinsäure an das Eiweiß erfolgt, ist unbekannt. Sie ist vielleicht salzartig, jedenfalls fällt Nukleinsäure Eiweißkörper, und die Niederschläge des nukleinsäuren Eiweiß zeigen manche Ähnlichkeiten mit den durch Extraktion aus Zellkernen gewonnenen Nukleoproteiden.

Es wäre also nicht ausgeschlossen, daß sie überhaupt nicht in der Zelle präexistieren, daß die ganze Gruppe zu streichen wäre, weil sie eben nur Salze der Nukleinsäure mit irgendwelchen Proteinen sind. Jedoch wird sie vorläufig noch stets als besondere Gruppe der Proteide beschrieben.

Die Nukleoproteide sind allgemein in allen Zellkernen vorhanden. Sie werden vor allem aus Blutkörperchen, Spermatozoen, ferner aus Leber, Thymus und Pankreas dargestellt. Diese tierischen Nukleoproteide zeigen unter sich geringfügige Unterschiede, ebenso wie gegenüber den wenigen genauer untersuchten Nukleoproteiden aus dem Pflanzenreich, nämlich dem der Hefe und des Weizenkornes, die ihrerseits wahrscheinlich identisch sind. Sie bilden den Hauptbestandteil des Chromatins der Zellkerne.

Zu den Nukleoproteiden gehören wohl auch einige Fermente, namentlich das Trypsin des Pankreas.

Die isolierten Nukleoproteide sind wohl niemals völlig chemisch rein. Sie stellen weiße Pulver dar, die in Wasser löslich sind, unlöslich in Alkohol und Äther. Sie sind rechtsdrehend. Sie geben wegen ihres Eiweißgehaltes die üblichen Farbenreaktionen und koagulieren beim Kochen.

Die Nukleoproteide enthalten kein Eisen. Die Angaben über eisenhaltige Stoffe, wie Ferratin usw., beruhen auf nicht als solche erkannten Beimengungen.

Die Nukleoproteide sind schwache Säuren; sie werden deshalb aus den Geweben mit Wasser oder schwachen Alkalien extrahiert und durch Säure gefällt. Säureüberschuß löst sie wieder und zersetzt sie langsam. Durch stärkere Einwirkung von Säuren, Alkalien oder Fermenten werden sie zerlegt und der Eiweißanteil weiter zersetzt. Pepsin und Tryptasen usw. spalten nur die Nukleinsäure ab, während ein spezifisches Ferment, die Nukleinsäure (§ 107), ebenso stärkere Säuren, auch diese weiter spalten.

Die Nukleinsäuren sind dadurch charakterisiert, daß sie Purinkörper, Pyrimidinkörper und Kohlehydrate an Phosphorsäure gebunden ent-

halten. Nur diese Stoffe sind als Nukleinsäuren zu bezeichnen und von den anderen phosphorhaltigen Eiweißpaarlingen, wie sie z. B. im Casein vorhanden sind, streng zu trennen (§ 93).

Über die einzelnen Nukleoproteide ist wenig zu sagen, da sie in ihren Eigenschaften nahe übereinstimmen.

Die Nukleoproteide aus dem Fischesperma bleiben zurück, wenn man die Hoden mit Wasser extrahiert. Sie bestehen aus nukleinsaurem Protamin. In denen anderer Fische sowie des Seeigels *Arbacia* finden sich dagegen Histone, in denen der Säugetiere wieder andere Proteine.

Ein Nukleohiston ist das Nukleoproteid der Thymus, das fast 80% der Trockensubstanz der Leukocyten ausmacht. Es besteht aus mindestens 2 verschiedenen Nukleohistonen, die sich durch ihre Fällbarkeit mit verdünnter Chlorcalciumlösung unterscheiden. Auch in anderen Leukocyten, der Milz, des Eiters finden sich Nukleoproteide. Ein Nukleohiston findet sich auch in den Kernen der Blutkörper von Vögeln und Schlangen.

Das Pankreas enthält Nukleoproteid, das an die gewöhnliche tierische Nukleinsäure noch außerdem Guanylsäure gebunden hält (§ 60). Dasselbe enthält vielleicht der Magensaft und die Milz, die Schilddrüse sowie die Leber.

Weiter findet man Nukleoproteide in allen Organen, auch bei Wirbellosen, die noch wenig untersucht sind. Hierzu gehören wohl auch die sog. Nukleone, die man z. B. im Säugetiersperma gefunden hat, und die wieder zur Phosphorfleischsäure (§ 79) in Beziehungen stehen, die noch unklar sind.

IV. Die Fermente¹⁾.

A. Allgemeine Chemie der Fermente.

§ 97. Gleichgewichte, Katalyse.

Wenn wir am Schluß dieses systematischen Teiles einen kurzen Abriss der Fermente geben wollen, so müssen wir uns dessen bewußt sein, daß diese insofern aus dem Rahmen der bisher besprochenen Verbindungen fallen, als wir von ihrer eigentlichen chemischen Konstitution noch äußerst wenig wissen. Es ist sogar wahrscheinlich, daß die Fermente, ihrer chemischen Konstitution nach betrachtet, ganz verschiedenen Gruppen zuzuteilen sind.

Und doch bilden diese eigenartigen Stoffe eine in sich fast völlig geschlossene Einheit, die es wohl berechtigt, sie als eigene Körperklasse zu behandeln. Diese liegt begründet in der eigenartigen chemischen Wirksamkeit, die sie entfalten.

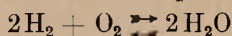
Nach dem modernen Sprachgebrauch nennt man diese Wirksamkeit eine katalytische. Unter Katalyse verstehen wir die Beeinflussung der Geschwindigkeit einer chemischen Reaktion durch solche Stoffe, die in der Endgleichung dieser chemischen Reaktion nicht erscheinen; wenn man also nur diese Endstadien betrachtet, an der Reaktion gar nicht teilnehmen. In den meisten Fällen wird diese Beeinflussung der Reaktionsgeschwindigkeit eine positive sein: der Katalysator also die Reaktion beschleunigen. Als wichtigste Grundlage muß dabei festgehalten werden, daß die Katalysatoren niemals Reaktionen herbeiführen können, die nicht von selbst eintreten könnten. Sie bringen also keinerlei neue Energien in das System hinein. In welchem Sinne und welchem Ausmaß Reaktionen überhaupt unter bestimmten Bedingungen eintreten können, ist durch die Gesetze der chemischen Dynamik festgelegt. Ganz im allgemeinen sei nur gesagt, daß nur solche Reaktionen spontan, d. h. ohne Zufuhr von äußerer Energie, eintreten können, bei denen Arbeit in irgendeiner Form geleistet wird. Meist sind diese Reaktionen solche, bei denen Wärme freigesetzt wird, die sogenannten exothermen Reaktionen, jedoch nicht immer. Gerade unter den Fermentreaktionen gibt es viele, bei denen die umgesetzten Wärmemengen sehr unbedeutend sind²⁾. Jede chemische Reaktion strebt einem Gleich-

¹⁾ Ich werde hier meist das Wort „Ferment“ benutzen und bemerke, daß die andere Bezeichnung „Enzym“ damit völlig synonym ist.

²⁾ Unter besonderen Umständen können auch solche Vorgänge katalytisch beschleunigt werden, bei denen Energie von außen aufgenommen werden muß, vor allem also endothermische Vorgänge. Für die wichtigsten Fermentprozesse kommt das aber nicht in Betracht, sondern nur für die mit geringer Wärmeaufnahme verlaufenden fermentativen Synthesen.

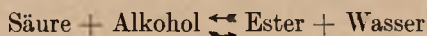
gewicht zu, das ganz allein durch die Gesetze der chemischen Dynamik bestimmt ist. Es hängt ab von der Natur der reagierenden Körper, von ihrer aktiven Masse (Konzentration) sowie von den äußeren Bedingungen, Temperatur, Druck usw. Die Katalysatoren haben nun niemals die Fähigkeit, die Lage dieses Gleichgewichtes irgendwie zu ändern. Die Reaktion strebt bei ihrer Anwesenheit demselben Gleichgewicht zu, wie wenn sie nicht vorhanden wären. Was durch ihre Wirkung verändert wird, und zwar meist im positiven Sinne, ist nur die Geschwindigkeit, mit der die Reaktion dem Gleichgewicht zustrebt. Es werden durch die Wirkung der Katalysatoren gleichsam Widerstände ausgeschaltet, die sonst das Einstellen des Gleichgewichtes verzögern; aber keine neuen Kräfte zugeführt. Man hat deshalb die Katalysatoren treffend mit einem Schmiermittel verglichen, das ja auch den Gang einer Maschine beschleunigt, ohne ihr wirklich neue Energie zuzuführen.

Nehmen wir einmal ein einfaches Beispiel: Die Reaktion



hat ihr Gleichgewicht bei niederer Temperatur praktisch völlig auf der rechten Seite, d. h. wenn man die Reaktion in Gang bringt, bleibt sie erst dann stehen, wenn die Vereinigung von Wasserstoff und Sauerstoff praktisch restlos erfolgt ist. Trotzdem hat diese Reaktion unter Umständen einen außerordentlich langsamen Verlauf. Wenn man beide Gase trocken mischt, kann man sie lange Zeit aufbewahren, ohne daß überhaupt eine merkliche Reaktion eintritt. Die Widerstände sind in solchen Fällen sehr groß, und daher die Reaktionsgeschwindigkeit äußerst klein. Bringt man aber einen Katalysator in das Gemisch, so tritt die Reaktion schnell ein und geht dann bis zum Gleichgewicht weiter. Hierzu kann man z. B. feinverteiltes Platin benutzen.

In anderen Fällen liegen die Gleichgewichte nicht so einseitig. So stellt sich z. B. beim Zusammenbringen von Säureestern mit Wasser stets ein Gleichgewicht her, das von der chemischen Natur des Esters und den äußeren Bedingungen abhängig ist. In der Reaktion:



stellt sich also dann das Gleichgewicht her, wenn noch eine bestimmte Quantität der beiden Stoffe auf der linken Seite einer bestimmten Menge auf der rechten Seite entspricht. Dieses Gleichgewicht ist dasselbe, ob man von links, also von Säure + Alkohol, oder von rechts, also von Ester + Wasser ausgeht. Aber auch hier geht die Reaktion unter Umständen sehr langsam. Erst beim Einfügen eines Katalysators in das System geht die Reaktion schnell zum Gleichgewicht. Als Katalysator bei dieser Reaktion benutzt man z. B. eine Mineralsäure, die durch ihren Gehalt an freien H-Ionen wirkt. Diese sind der eigentliche Katalysator. Bei Anwesenheit eines Katalysators stellt sich also das Gleichgewicht in kurzer, meßbarer Zeit her; in welcher Zeit, das hängt wieder von weiteren Bedingungen, wie z. B. von der Menge des Katalysators, ferner von der Temperatur usw. ab. Wo aber das Gleichgewicht liegt, das hängt nur von den in Reaktion tretenden Stoffen, nicht vom Katalysator ab, vor allem auch von den in die Reaktion eintretenden Mengen, wie es das Massengesetz fordert. So kann bei großem Überschuß von Wasser in der eben gegebenen Gleichung sich das Gleichgewicht ganz nach links verschieben, d. h. praktisch kann der Säureester

total in Säure + Alkohol gespalten werden; bei sehr starker Konzentration kann es umgekehrt sehr weit rechts liegen, d. h. aus Säure + Alkohol sich in großem Maße der Ester bilden. Beide in umgekehrtem Sinne verlaufende Reaktionen kann der Katalysator beschleunigen. Wir stoßen also schon bei diesen einleitenden Betrachtungen auf das für die Fermentwirkung so wichtige Gesetz, daß ein Katalysator je nach den Bedingungen eine Reaktion in dem einen oder dem umgekehrtem Sinne beschleunigen kann, also je nach Umständen spaltend oder synthetisierend wirken kann.

Wie ein Blick auf die beiden Gleichungen ergibt, erscheint der Katalysator in ihnen nicht; seine Wirkung wird also bei dieser einfachen Schreibung der Endzustände gar nicht erwähnt. Wir können uns also daraus gar kein Bild seiner Tätigkeit machen. In Wirklichkeit nimmt man zur Erklärung der meisten katalytischen Wirkungen an, daß er sich doch an der Reaktion beteiligt, indem er mit den reagierenden Stoffen lockere Verbindungen eingeht, die dann wieder zerfallen. Namentlich für die Auffassung der Fermente als Katalysatoren ist diese Anschauung von großer Bedeutung geworden.

§ 98. Fermente als Kolloide.

Zu diesen Katalysatoren gehören nun also auch die Fermente. Auch sie haben die Fähigkeit, Reaktionen, die sonst langsam verlaufen würden, zu beschleunigen, und deshalb spielen sie bei den Vorgängen in den lebenden Zellen und den Körperflüssigkeiten eine sehr erhebliche Rolle. Sie sind als eigene Gruppe unter den Katalysatoren dadurch charakterisiert, daß sie nur von lebenden Zellen gebildet werden und daß sie z. T. kolloider Natur sind. Dies erklärt zum großen Teil eine Reihe wichtiger Besonderheiten, die sie vor den anorganischen Katalysatoren auszeichnen. Dazu gehört in erster Linie ihre Empfindlichkeit gegen die verschiedensten physikalischen und chemischen Einflüsse. Alle Fermente sind thermolabil: die meisten werden schon bei 50—70° zerstört, nur wenige vertragen kurzes Kochen. Säuren und namentlich Alkalien geringer Konzentrationen schon vernichten ihre Wirksamkeit dauernd. Sehr kleine Konzentrationen von Säure, also freie H⁺-Ionen wirken unter Umständen fördernd (s. unten). Auch Alkohol, Chloroform sowie viele andere organische Stoffe, ferner Schwermetallsalze in stärkeren Konzentrationen sind ebenfalls schädlich. Auch schon beim bloßen Aufbewahren gehen sie allmählich zugrunde. Alle diese Zeichen einer großen Empfindlichkeit sind wohl hauptsächlich auf ihre Eigenschaft als kolloidal gelöste Stoffe zu beziehen, deren Wirkung durch Zustandsänderungen aller Art, Ausflockungen usw., die mit einer Verminderung ihrer spezifischen Oberfläche einhergehen (§ 64), vernichtet wird. Es ist eben aller Wahrscheinlichkeit nach gerade die gewaltige Oberflächenentwicklung der kolloidal gelösten Fermente, die ihre katalytischen Wirkungen zum großen Teile bedingt. Es ist anzunehmen, daß sie die Körper, deren Umsetzungen sie beschleunigen sollen, die Substrate der Fermentwirkungen, zunächst adsorbieren, unter Bildung solcher lockeren Verbindungen, wie wir sie bei Kolloiden häufig finden, und dadurch auch deren Oberfläche und damit ihre wirksame Konzentration durch die feine Verteilung erhöhen: so kommt schließlich die Beschleunigung der Reaktion zustande, indem diese lockeren Verbindungen schnell in anderer Weise wieder zerfallen und sich aus dem noch unveränderten Substrate neu

bilden. Auf diese Art bedingt die Adsorption an großen Oberflächen eine ganz enorme Vergrößerung der Reaktionsgeschwindigkeit. Nach der modernen Theorie der Adsorption von *Polányi* soll sie viele Billionen mal größer werden können. Wahrscheinlich ist überhaupt die Fermentkatalyse nur ein Spezialfall der Adsorptionskatalyse, wobei nach *Warburg* speziell bei den Oxydationen noch minimale Mengen von Schwermetallen wirksam sein können.

Es muß aber betont werden, daß die Kolloidnatur durchaus nicht für alle Fermentreaktionen entscheidend ist. Nach *Michaelis* handelt es sich häufig, z. B. bei Invertase, um einfache chemische Reaktionen im homogenen System, bei denen die Fermente als Ampholyte nach dem Massengesetz und ihrem Dissociationsgrade durch Bildung von komplexen Verbindungen wirken.

§ 99. Spezifität.

Die Zurückführung auf Eigenschaften des kolloiden Zustandes ist geeignet, uns die sonderbarste Eigenschaft der Fermente, nämlich ihre ausgesprochene Spezifität, wenigstens etwas verständlicher zu machen, wenn auch hier noch sehr vieles unseren Kenntnissen unbegreiflich erscheint.

Die Spezifität der Fermente richtet sich zunächst auf größere Körperklassen. Fettsplattende Fermente greifen Eiweiß und Kohlehydrate nicht an, für die es wieder besondere Fermente gibt. Pepsin spaltet kein einziges Polypeptid, Trypsin spaltet einige, andere nicht, die wieder zum Teil durch Erypsin und andere Peptasen gespalten werden. Aber das seltsamste sind die haarfeinen Spezifitäten innerhalb derselben Körperklasse. Kein Polypeptid wird gespalten, das eine andere optische Form einer Aminosäure enthält, als wie sie natürlich vorkommen. •Von den beiden stereomeren Methylglukosiden wird das eine nur von Fermenten des Maltasetypus, das andere nur von Fermenten des Lactasetypus gespalten. Invertase spaltet nur Rohrzucker, greift Maltose nicht an. Diese Beispiele lassen sich häufen. *Emil Fischer* hat dafür den klassisch gewordenen Vergleich zwischen den Fermenten und fein gearbeiteten Schlüsseln geprägt: Nur wo der Schlüssel zu dem bestimmt gearbeiteten Schlosse paßt, kann die bestimmte Wirkung erfolgen. In der Tat muß wohl der spezifischen Wirkung der Fermente, besonders der ungemainen Verfeinerung gegenüber sterischen Verschiedenheiten, auch eine entsprechende sterische Struktur der Fermente selbst parallel gehen.

§ 100. Chemische Natur.

Abgesehen von diesem theoretischen Postulat wissen wir aber von der chemischen Struktur der Fermente noch so gut wie nichts. Die bisher dargestellten Fermentpräparate sind ohne allen Zweifel nie rein gewesen, sondern vermengt mit allerlei Nebenstoffen, vor allem Proteinen. Von diesen Kolloiden sind die Fermente ganz besonders schwer zu trennen. Erst in neuester Zeit hat man Präparate erhalten, die schon eher den Anforderungen entsprechen. *Ohta* erhielt Emulsion sicher eiweißfrei. Einige sind den Nukleoproteiden ähnlich, wie Trypsin und Pepsin; die Katalase ist peptonähnlich; die Invertase scheint aber eine ganz andere Natur zu besitzen, sie ist ein N-haltiger Stoff, weder Eiweiß noch Kohlehydrat enthaltend (*Willstätter*); einige

Oxydasen scheinen relativ einfache Stoffe, nämlich Salze einiger organischer Oxyssäuren zu sein. Die Peroxydase des Meerrettichs ist von *Willstätter* als ein N-haltiges Glykosid erkannt worden. Mit diesen spärlichen Kenntnissen ist also nicht viel anzufangen, und man ist immer noch im wesentlichen darauf angewiesen, die Fermente ausschließlich an ihren Wirkungen zu erkennen und zu messen.

§ 101. Wirkungen.

Die Wirkung der Fermente erkennt man generell daran, daß nach ihrer Zufügung zu einem Reaktionsgemisch sich eine chemische Veränderung kundgibt, die ohne sie praktisch nicht erfolgt wäre. Wenn man zu einer Proteinlösung Trypsin zufügt, so wird diese verändert, es tritt z. B. die rote Biuretreaktion auf, die Koagulation geht verloren, eventuell scheidet sich Tyrosin ab; kurz, man kann nach einiger Zeit den Zerfall eines Teiles des Proteins konstatieren. In ähnlicher Weise erkennt man alle Fermentreaktionen am Verschwinden des ursprünglich vorhandenen Substrates oder am Auftreten charakteristischer Spaltprodukte. Diese haben wir im vorangegangenen schon erwähnt: bei Kohlehydraten, bei Proteinen, bei Fetten, bei Nukleinsäuren usw., und werden bei der speziellen Beschreibung der einzelnen Fermente nochmals darauf hinweisen.

Sehr häufig aber will man nicht nur das Vorhandensein eines bestimmten Fermentes erkennen, sondern auch die Stärke seiner Wirkung resp. seine relative Menge usw.; man sucht also nach quantitativen Messungen. Es hat sich nun ergeben, daß die Quantität der Fermentwirkungen von außerordentlich vielen Faktoren in der verschiedenartigsten Weise beeinflusst wird, so daß dieses Gebiet eine unübersehbare Fülle von Einzelheiten enthält, zum Teil voller Widersprüche, so daß an dieser Stelle nur das Allerwichtigste gestreift werden kann. Die Zeit, innerhalb welcher eine bestimmte Menge Substrat verändert wird, also das Maß der Reaktionsbeschleunigung durch den Katalysator, hängt in erster Linie von seiner Menge ab. In sehr vielen Fällen ist sie sogar direkt proportional der wirksamen Menge des Fermentes, in anderen Fällen bestehen kompliziertere Beziehungen, die man in den sog. „Fermentgesetzen“ hat ausdrücken wollen, die aber zum großen Teil sehr mangelhaft fundiert sind.

Der zweite ausschlaggebende Faktor ist die Menge der umzusetzenden Substanz. Je mehr Moleküle des Substrates in der Volumeinheit sich befinden, je höher also die Konzentration ist, desto mehr können in der Zeiteinheit umgesetzt werden.

Wenn keine Hemmungen der Reaktion eintreten (s. u.), folgt in sehr vielen Fällen die Reaktionsgeschwindigkeit dem Gesetze, daß die in der Zeiteinheit umgesetzte Menge stets proportional ist der gesamten noch nicht umgesetzten Menge, was durch die bekannte sog. logarithmische Formel für die Reaktionsgeschwindigkeit

$$\frac{dx}{dt} = K \cdot (a - x)$$

ausgedrückt wird. Dabei bedeutet a die Anfangsmenge, x die bereits umgesetzte, also $a - x$ die jeweilig noch vorhandene Menge, K die Geschwindigkeitskonstante, die nach Integration der Gleichung gefunden wird

$$K = \frac{1}{t} \log. \text{ nat. } \frac{a}{a - x}.$$

Außer der Masse des Fermentes und des Substrates spielt ferner eine sehr gewichtige Rolle die Temperatur. Erhöhung beschleunigt die Umsetzungen sehr energisch, wie bei allen chemischen Reaktionen. Die Wirkung der Temperatur wird aber bei vielen Fermenten dadurch sehr unübersichtlich, daß schon bei relativ niedrigen Temperaturen bereits eine fortschreitende Zerstörung des Fermentes eintritt, wodurch natürlich die Reaktion verlangsamt wird. Bei einer bestimmten Temperatur haben wir also immer die Resultante dieser beiden entgegengesetzten Wirkungen zu verzeichnen.

Ein dritter sehr wichtiger Faktor ist die Reaktion des Mediums, in welchem sich die Wirkung vollzieht. Die Konzentration an H-Ionen, die „Wasserstoffzahl“, ist ausschlaggebend für die quantitative Wirkung aller Fermente. Sie ist bei einer bestimmten h ein Maximum, darüber und darunter geringer. Der Grund ist hauptsächlich darin zu suchen, daß die F. amphotere Elektrolyte (§ 70) sind, die nur bei einer bestimmten h in ihrer wirksamen Ionenform, als Säuren, Basen oder undissoziierte Komplexe auftreten (*L. Michaelis*). Deshalb wirken stärkere Säuren und schon sehr verdünnte Alkalien verzögernd ein, auch wenn sie nicht direkt das Ferment zerstören, wie dies stärkere tun. Zum Teil wegen ihrer Wirkung auf die freien H-Ionen, z. T. aus kolloidchemischen, die Adsorption und Dispersität verändernden (§ 71), z. T. aus noch unbekanntem Gründen wirken auch die verschiedensten Salze in der verschiedensten Richtung, bald fördernd, bald hemmend auf die Reaktionsgeschwindigkeit ein. Ebenso verhalten sich viele organische Stoffe, von denen die meisten störend wirken, ebenfalls wohl wegen Verminderung der Dispersität resp. der wirksamen Oberfläche.

Endlich haben in allen untersuchten Fällen die durch die Fermentwirkung selbst gebildeten Produkte eine hemmende Wirkung, so z. B. die Aminosäuren bei der Eiweißspaltung, die Fruktose bei der Spaltung des Rohrzuckers.

Sie beruht wahrscheinlich darauf, daß ein Teil des Fermentes an die Spaltprodukte, wenn sie nicht weggeschafft werden, gebunden bleibt, und deshalb die aktive Masse des Katalysators sich verringert. Unter Umständen kann die weitere Reaktion geradezu zum Stillstand kommen und „falsche Gleichgewichte“ vortäuschen. Entfernt man dann die Spaltprodukte, so geht sie weiter.

Endlich kann auch der hemmende Einfluß mancher Stoffe darauf beruhen, daß sie das Substrat der Einwirkung der Fermente entziehen. Setzt man z. B. zu einer Eiweißlösung, die man verdauen will, Formaldehyd, so bindet sich dieser an das Eiweiß, und das so veränderte Protein ist nun überhaupt nicht mehr angreifbar. Dadurch wird also die Menge des überhaupt verdaubaren Eiweißes vermindert, und damit die Quantität des umgesetzten in der Zeiteinheit.

Wir sehen also, daß sich bei der Messung einer Fermentwirkung eine Menge von Faktoren einstellen, die bald hemmend wirken, bald fördernd. Sie wirken entweder auf das Ferment selbst, oder auf das Substrat, oder schließlich auf die Reaktionsgeschwindigkeit.

§ 102. Kofermente, Antifermente.

Die fördernde oder hemmende Wirkung dieser chemischen Stoffe, wie Säuren, Salze, organische Gifte, ist zwar bei den einzelnen Fermenten quantitativ verschieden, aber sie wirken doch im allgemeinen in vergleichbarer Art auf die Fermente ein. Eine ganz andere Erscheinung finden wir aber darin, daß es auch Stoffe gibt, die zu einzelnen Fermenten in ganz enger Beziehung stehen, in ganz spezifischer Weise fördernd oder hemmend nur auf bestimmte

Fermente einwirken. Diese Stoffe bezeichnet man als spezifische Aktivatoren, wenn sie unserstützend, als spezifische Paralysatoren, wenn sie hemmend einwirken.

Bei den spezifischen Aktivatoren kann die Wirkung sich dermaßen verfeinern, daß die Fermente überhaupt nur dann wirken, wenn sie im Verein mit dem Aktivator wirken können: dann bezeichnet man die Substanzen als **Kofermente**. Die Gründe für diese Beziehungen sind recht verwickelt und in vielen Fällen noch nicht völlig aufgeklärt.

In einigen wichtigen Fällen liegt die Sache so, daß die Drüse, wie z. B. das Pankreas, nur eine Vorstufe des Fermentes, ein sogenanntes **Zymogen** oder Proferment sezerniert, das an sich ohne Wirkung auf das zugehörige Substrat ist. Das Trypsinogen des Pankreas ist unwirksam auf Proteine und muß erst durch einen aus der Darmwand stammenden Stoff, die Entero-kinase, in aktives Trypsin übergeführt werden, ehe eine Wirkung zustande kommt. Auch das Proferment der Thrombase, des Fermentes der Blutgerinnung, muß erst durch eine „Kinase“ aktiviert werden. Jedoch ist diese Erscheinung von Aktivierung von Vorstufen durch Aktivatoren sicherlich nicht die einzige Form. So wirkt das Ferment der Hefe, die Zymase, nur dann energisch auf den Zucker vergärend ein, wenn ein Koferment vorhanden ist. Dieses ist ein kochbeständiger Stoff, seine Natur und Wirkung ziemlich aufgeklärt (§§ 30, 121). Ein Gemisch von α -Ketosauren kann nämlich (*Neuberg, Harden*) seine Funktion übernehmen, wenn gleichzeitig Kaliumphosphat zugegen ist. Vermutlich handelt es sich hier um eine Acceptorwirkung, um den Gärungswasserstoff aufzunehmen (§ 30). Dementsprechend wirken auch Aldehyde und andere reduzierbare Verbindungen sehr energisch fördernd auf gewisse Stadien der Zymasewirkung. Ein Koferment findet sich auch in allen Geweben des Warmblüters.

Wieder ein anderer Fall ist die Aktivierung durch Neutralsalze. Das Ferment besteht aus einem organischen Stoff, der aber völlig unwirksam ist, und erst wirksam, wenn man Salze, wie NaCl bei der Diastase, Calciumsalze bei der Tyrosinase zufügt. Das organische Molekül bindet das Salz zu einer Komplexverbindung (*Michaelis, Haehn*).

Die spezifischen Hemmungskörper oder Paralysatoren sind in ihrer Wirkung noch viel weniger aufgeklärt. Wahrscheinlich spielen sie vielfach die Rolle von echten **Antifermenten** im Sinne der Immunitätslehre, von Stoffen, welche die Fermente binden, und dadurch ihre Wirkung auf das Substrat aufheben. Es ist aber diese Wirkung schwer zu trennen von der Tatsache, daß unter Umständen eine einfache Adsorption von Fermenten durch andere Kolloide stattfindet, die vom Ferment nicht spaltbar sind, aber es durch die Adsorption von dem eigentlichen Substrat „ablenken“ und dadurch unwirksam machen. So ist z. B. die hemmende Wirkung von Serumalbumin auf Trypsin zu erklären.

Schließlich scheint es noch Fälle zu geben, wo sich in den Fermentlösungen Substanzen vorfinden, die zwar noch eine bindende, aber keine spaltende Wirkung auf das Substrat mehr ausüben, die sog. Fermentoide, und die dadurch, daß sie sich an die bindenden Gruppen des Substrates anheften, dieses „verstopfen“ und dadurch der Wirkung des Fermentes den Weg versperren. Alle diese Analogien sind aus der Immunitätslehre, der Lehre von den Toxinen und Antitoxinen gezogen; ob aber den scheinbaren Ähnlichkeiten

wirkliche Wesensgleichheiten zugrunde liegen, ist bei der schweren Zugänglichkeit der Erscheinungen bislang nicht zu entscheiden.

Den Übergang von den einfachen Hemmungen einer Fermentwirkung zu der spezifischen Hemmung bildet der Einfluß der Spaltprodukte, deren Anwesenheit in jedem bisher untersuchten Falle die Wirkung in ganz spezifischer Weise beeinträchtigt. Diese Hemmung beruht darauf, daß sich das Ferment zum Teil an die Spaltprodukte bindet, und daß dieser gebundene Anteil von der Katalysatorwirkung ausgeschlossen wird. Dadurch wird natürlich die Reaktionsgeschwindigkeit verringert.

Schließlich kann die Hemmung einer Spaltung auch dadurch eintreten, daß die Bedingungen einer Umkehr des Prozesses einer synthetischen Wirkung der Fermente günstiger werden. Wir haben schon (§ 97) darauf hingewiesen, daß nach der Theorie ein Katalysator bei einer umkehrbaren, einem meßbaren Gleichgewicht zustrebenden Reaktion den Prozeß in beiden Richtungen beschleunigen kann. Dieses Postulat ist experimentell bei verschiedenen Fermenten realisiert worden. Zuerst fand man, daß das spaltende Ferment der Maltose, die Maltase, unter Umständen instande ist, aus Traubenzucker ein Disacharid zu synthetisieren. Später entdeckte man auch die Bildung von Neutralfett aus Glycerin und Fettsäuren unter der Wirkung der Lipase, und auch eine Synthese proteinähnlicher Substanzen aus Abbauprodukten durch Fermente ist wahrscheinlich. Diese Fähigkeit der Fermente, Synthesen zu bewirken, ist für den Ablauf der Vorgänge in der lebenden Zelle vermutlich von großer Bedeutung.

Ob es eigene synthetisch wirkende Fermente gibt, sog. Synthesen, ist nicht absolut sicher, aber wahrscheinlich. Zum mindesten ist diese Annahme bei einem Hefeferment, der Carboligase *Neubergs*, nicht zu umgehen, das an Aldehyden synthetisch eine Kondensation zu längeren Kohlenstoffketten, nämlich Ketonalkoholen vornimmt, die nicht reversibel ist.

§ 103. Wirkung und Einteilung der Fermente.

Da man die Fermente nach ihrer chemischen Natur nicht gruppieren kann, so teilt man sie nach ihren Wirkungen ein. Zur Nomenklatur sei bemerkt, daß man allen Fermenten die Endsilbe „ase“ gibt, um die Fermentnatur überhaupt zu kennzeichnen, und daß man dieses Suffix an den Stamm des Wortes anhängt, das den zu spaltenden Körper kennzeichnet. So heißt das spaltende Ferment der Stärke (*Amylum*): Amylase usw. Diese Nomenklatur ist leider nicht konsequent durchgeführt, wie wir im einzelnen sehen werden.

An großen Gruppen unterscheiden wir die Hydrolasen oder hydrolytischen Fermente, die Oxydasen und die Gärungsfermente oder Zymasen.

I. Die **Hydrolasen** bilden die große Mehrheit aller näher bekannten Fermente. Sie haben die Fähigkeit, Vorgänge zu katalysieren, bei denen unter Aufnahme der Elemente des Wassers größere Komplexe in einfachere Spaltprodukte zerfallen. Die wichtigeren Gruppen der Hydrolasen sind folgende:

1. Die Esterasen spalten Esterbindungen; zu ihnen gehören außer einigen Fermenten, die einfachere Säureester spalten, vor allem die fettspaltenden Fermente oder Lipasen, sowie die Lecithasen.

2. Die Karbohydrasen sind die Fermente, welche die einzelnen Gruppen der höheren Kohlehydrate spalten. Unter ihnen sind die wichtigsten die Fermente der Disacharide (*Sacharase*, *Maltase* usw.) und die Fermente der Stärke, *Cellulose* usw. (*Amylase*, *Cellulase*).

3. Die Glykosidasen sind eine große Gruppe von Fermenten, welche die Äther der Zucker, die sogenannten Glykoside zu spalten imstande sind. Sie spielen ihre Hauptrolle im Pflanzenreich. An dieser Stelle sei nur erwähnt, daß man eine im tierischen Stoffwechsel sehr wichtige Gruppe von Fermenten, welche die Nukleinsäuren spalten, am besten unter diesem Stichwort unterbringt, weil ihre wichtigste Funktion ebenfalls die Spaltung von Glykosiden der Zucker mit den Purinbasen ist.

4. Die Amidasen. Eine Gruppe von Fermenten, welche amidartige Körper weiter verändern. Zu ihnen gehört z. B. das im Tierkörper nicht vorkommende Ferment Urease, das Harnstoff in Kohlensäure und Ammoniak spaltet, ferner einige andere noch zu erwähnende, und vor allen Dingen die wichtige Gruppe derjenigen Fermente, welche Polypeptide und die ihnen ähnlichen Peptone spalten und die man als Peptasen oder Ereptasen zusammenfaßt. Sie finden sich im Darmsaft und in allen Geweben; auch das Eiweiß verdauende Sekret des Pankreassaftes, das sogenannte Trypsin, enthält ein Gemenge von Peptasen.

5. An die Amidasen am nächsten schließen sich diejenigen Fermente an, welche die eigentlichen Eiweißkörper spalten, die Proteasen. Sie führen Eiweißkörper in Peptone resp. Polypeptide über. Zu ihnen gehören in erster Linie das Pepsin des Magensaftes sowie die Tryptase des Pankreassaftes, ferner aber auch ähnliche Fermente, die sich in den weißen Blutkörperchen, der Hefe, sowie in allen Organen auffinden lassen. Endlich gehört dazu auch das Ferment des Magensaftes, welches die Milchgerinnung bewirkt, das Lab, sowie möglicherweise das Ferment der Blutgerinnung, die Thrombase, der allerdings in letzter Zeit die Fermentnatur häufig abgesprochen wird (§ 89).

II. Die Oxydasen sind sehr weitverbreitete und anscheinend sowohl im Tier- wie im Pflanzenstoffwechsel wichtige Fermente, über deren Wesen und Wirkungsart indessen noch mancher Zweifel obwaltet. Wie es scheint, muß man sie auf Grund der neueren Untersuchungen in zwei vollkommen getrennte Klassen teilen, nämlich erstens die eigentlichen Oxydasen, die wirklich Sauerstoff übertragen und dadurch Stoffe oxydieren. Sie entnehmen den dazu nötigen Sauerstoff entweder direkt aus der Luft oder aber sie wirken durch Vermittlung peroxydartiger Körper, die ihren Sauerstoff unter Mitwirkung der Fermente leicht an oxydationsfähige Körper abgeben (resp., was auf dasselbe herauskommt, diesen Stoffen Wasserstoff entziehen, s. § 116) und dann wieder aus der Luft neuen Sauerstoff entnehmen. Die zweite Gruppe sind die sogenannten Oxydoredukasen, die überhaupt nicht rein oxydierend wirken, sondern gleichzeitig oxydierend und reduzierend. Dies geschieht in der Weise, daß ein Molekül Wasser gespalten wird und der Sauerstoff unter der Mitwirkung des Fermentes an einen oxydablen Körper geht, der Wasserstoff gleichzeitig an einen leicht reduzierbaren. Diese Fermente scheinen im Stoffwechsel aller Lebewesen eine bisher noch nicht genügend gewürdigte Rolle zu spielen. Zu ihnen gehören anscheinend auch die bisher unter

III. Gärungsfermente oder Zymasen zusammengefaßten Fermente, deren Funktion es ist, aus Zucker in letzter Linie schließlich Alkohol und Kohlensäure zu bilden, sowie ferner Milchsäure. Es hat ganz den Anschein, als ob sich bei näherer Erkenntnis dieser Prozesse die Wirkung der dabei tätigen

Fermente auf solche gleichzeitig oxydierenden und reduzierenden Vorgänge beziehen läßt. Dabei tritt dann noch ein weiteres Ferment in Wirksamkeit, das die Fähigkeit hat, aus gebildeten Carbonsäuren die Carboxylgruppe abzuspalten, und das man deshalb als Carboxylase (*Neuberg*) bezeichnet hat.

IV. Abgesondert bisher von allen anderen Fermenten steht die in jeder Zelle vorhandene Katalase, die anscheinend keine andere Funktion hat als das Wasserstoffperoxyd H_2O_2 in H_2O und molekularen Sauerstoff O_2 zu spalten.

B. Biologische Bedeutung der Fermente.

§ 104. Verdauungsfermente und Stoffwechselermente.

Die Wichtigkeit der F. für den Ablauf der Lebensvorgänge ist augenscheinlich eine ganz gewaltige, wenn auch durchaus nicht in allen Punkten geklärte. Wir sehen zunächst, daß sie überall vorkommen, wo Leben ist. Man kann ohne Einschränkung sagen, daß es keine lebende Zelle, ob Tier oder Pflanze, gibt, die keine Fermente enthielte. Daneben finden sie sich vielfach auch in den Säften frei sezerniert als Produkte der Zellen, welche sie als Werkzeuge für solche chemischen Umwandlungen abgeben, die nicht innerhalb der Zelle selbst verlaufen. Und für diese relativ leicht zu untersuchenden F. in den Säften ist die Bedeutung wenigstens einigermaßen aufgeklärt. Sie haben in erster Linie die Aufgabe, die Nährstoffe so vorzubereiten, daß sie in den Stoffwechsel hineingezogen werden können, also der Verdauung im weitesten Sinne des Wortes. Man bezeichnet sie demgemäß als Verdauungsfermente. Wir werden beim Kap. Verdauung sehen, wie ganz systematisch die Fermente des Speichels, des Magens und des Darmes die Nährstoffe so weit abbauen, daß sie resorbiert und weiter verwendet werden können. Und auch für den Fall, daß Teile der Nährstoffe der Darmverdauung entgehen und unzersetzt in die Blutbahn gelangen, finden sich dort Fermente, die sie abbauen. So tritt z. B. eine Vermehrung der sonst sehr spärlichen Proteasen im Blute auf, wenn fremde Eiweißkörper in die Blutbahn gelangen, usw.

Sehr viel schwieriger ist es, die Wirkung der F. zu verfolgen, die zum mindesten während des Lebens nur in der Zelle selbst aufzufinden sind, und die man als intrazelluläre oder besser als Stoffwechselermente bezeichnet. Wir nehmen zwar mit guten Gründen an, daß ein großer Teil der Abbauprozesse, die sich an den Nährstoffen und auch an den Zellstoffen selbst abspielen, durch die Wirkung der Zellfermente beschleunigt werden; und wir haben dies bei jeder Klasse von Nährstoffen hervorgehoben, aber nur in wenigen Fällen, wie bei den Proteasen und Nukleasen, kann man wenigstens die Hauptzüge dieser Vorgänge im Reagenzglase demonstrieren. Die meisten Fermentvorgänge in lebenden Zellen sind noch rein hypothetisch, insbesondere, soweit sie mit dem totalen Abbau der Zucker, Fette und Aminosäuren zu tun haben. Hier greifen neben F. vom Typus der Zymasen wahrscheinlich auch Oxydoreduktasen und echte Oxydasen ein, doch sind die Fragen noch alle ungeklärt.

Gilt dies schon für den Abbau, so ist die weitere Frage, ob auch für die aufbauenden Prozesse, die zur Bildung der Depots von Fett und Glykogen, sowie endlich zum Aufbau von Zellmaterial und Gerüstsubstanzen führen, Fermentprozesse in Frage kommen, als für unsere Kenntnisse gänzlich unentschieden anzusehen.

§ 105. Fermente in der Pathologie; Abwehrfermente.

Ein Wort sei noch der Bedeutung der F. für die Pathologie gewidmet. Einerseits können Anomalien im Fermenthaushalt krankhafte Prozesse hervorrufen. Für eine Reihe von Krankheiten nimmt man dies an. Bei schweren Vergiftungen, z. B. durch Phosphor, und bei der dieser klinisch ähnlichen gelben Leberatrophie hat man an eine Einschmelzung des Organs *intra vitam*, ganz vergleichbar der Autolyse, gedacht, die durch eine übermäßige Vermehrung der Proteasen oder durch Fortfall von normalen Hemmungen zustande kommen soll. Andererseits können der Ausfall bestimmter Fermentkräfte resp. Regulationsstörungen der Fermentwirkungen in den Zellen durch Anomalien der inneren Sekretion, die ihrerseits an der Inordnunghaltung der Fermentwirtschaft mitwirkt, pathologische Erscheinungen hervorrufen, so z. B. bei der Gicht, dem Diabetes usw. Alle diese Dinge sind noch recht unklar (vgl. §§ 39, 61, 244, 248). Endlich können Eiweiß abbauende F. eine Rolle spielen auch bei der Beseitigung pathologischer Prozesse, wie z. B. von Exsudaten, Blutungen usw.

Besonderes Interesse hat seit einigen Jahren, und zwar vor allem durch die Forschungen *Emil Abderhaldens*, die biologische Bedeutung einer Gruppe von Fermenten erlangt, die *Abderhalden* als Abwehrfermente bezeichnet hat. Es handelt sich hier in allererster Linie um eiweißspaltende Fermente, die in der Blutbahn auftreten, und zwar nur dann, wenn auf irgendeinem Wege körperfremdes Eiweiß in die Blutbahn hineingelangt. Da es nun eine Grundregel des tierischen Stoffwechsels ist, daß fremdartige Stoffe nicht in der Blutbahn verbleiben dürfen, so haben diese Fermente die Funktion, solches fremdartige Eiweiß zu zerstören, damit also dessen mögliche Schädlichkeit abzuwehren, und aus diesem Grunde hat sie *Abderhalden* als Abwehrfermente bezeichnet. Er hat den Nachweis geführt, daß solche Fermente immer auftreten, sobald fremdartiges Eiweiß oder auch fremde Peptone auf irgendeinem Wege in die Blutbahn gelangen.

Im weiteren Verlauf seiner Forschungen ist *Abderhalden* aber darüber hinaus zu sehr bedeutsamen Konsequenzen gelangt; und gerade diese neueren Forderungen haben, obwohl sie nicht in ihren letzten Folgerungen unbestritten geblieben sind, außerordentlich großes Interesse erweckt. Er zeigte nämlich, daß es nicht nötig sei, daß wirklich ganz artfremdes oder körperfremdes Eiweiß in die Blutbahn gelangt, sondern daß solche Abwehrfermente auch in den Fällen auftreten, wo aus dem eigenen Organismus Eiweißkörper in die Blutbahn gelangen, die also zwar nicht körperfremd, wohl aber blutfremd sind, also das Eiweiß irgendwelcher anderer Organe. Auch dann bilden sich eiweißspaltende Fermente in der Blutbahn aus, die aber nun die ganz sonderbare Eigenschaft zeigen sollen, absolut spezifisch auf das Eiweiß eingestellt zu sein, durch dessen Wirkung sie erzeugt sind. Wenn also z. B. im Verlaufe einer Schwangerschaft Eiweiß aus der Placenta in die Blutbahn gelangt, so bildet sich dort ein ganz spezifisches Ferment aus, das nur Placentareiweiß abbaut, alles andere Eiweiß aber nicht. Ebenso soll z. B. bei Lebererkrankungen ein spezifisch auf Lebereiweiß eingestelltes, bei Gehirnerkrankungen ein spezifisch auf Gehirneiweiß eingestelltes Ferment in der Blutbahn auftreten. *Abderhalden* wollte aus diesen Befunden eine neue Serodagnostik der inneren Krankheiten aufbauen, und es wären diese Forschungen also auch praktisch von größter Wichtigkeit, wenn eben nicht gegen seine Behauptung, daß die Spezifität der Fermente eine absolute ist, energischer Widerspruch erhoben worden wäre. Immerhin sind seine Befunde, daß auch beim Eindringen von Organeiweiß in die Blutbahn irgendwelche Abwehrfermente von ziemlich weitgehender Spezifität auftreten, von größter biologischer Bedeutung. Die Quelle dieser Blutfermente scheinen wenigstens in den Fällen die Blutzellen selbst, also die weißen und roten Blutkörperchen zu sein, wenn es sich um wirklich körperfremdes

Eiweiß handelt; dagegen ist es nicht unwahrscheinlich, daß die gänzlich organspezifischen Fermente aus den Zellen der Organe selbst entstammen. Ähnliche Abwehrfermente bilden sich, abgesehen von den Eiweißkörpern, auch dann aus, wenn man einfachere Stoffe, wie z. B. Rohrzucker, in die Blutbahn injiziert. Sie haben, ganz allgemein ausgedrückt, die Fähigkeit, solche Stoffe durch fermentativen Abbau zu vernichten, die nicht in die Blutbahn hineingehören, und sichern dadurch die strenge chemische Geschlossenheit des Aufbaues der inneren Organe vor jeder Störung. Es ist durchaus nicht ausgeschlossen, daß die Abwehrvorgänge, die sich einstellen, wenn körperfremde Zellen, also fremde Blutkörperchen oder Bakterienleiber usw. in die Blutbahn gelangen, diesen Vorgängen der fermentativen Abwehr außerordentlich nahestehen, daß also Bakterizidie und Hämolysen durch solche spezifische Abwehrfermente verrichtet werden, doch ist eine sichere Parallelsetzung dieser beiden Prozesse bisher noch nicht möglich (vgl. a. Kap. Antigene, § 122 ff.).

C. Die einzelnen tierischen Fermente.

§ 106. Esterasen oder Lipasen.

Die Esterasen spalten Säureester in Alkohol und Säure. Die tierischen Esterasen spalten auch einfache Ester, z. B. Aethylbutyrat, sowie den Glycerinester der Buttersäure, das Monobutyryn. Dagegen wirken sie nur langsamer auf die echten Neutralfette, so daß man früher die Wirkung auf diese einem besonderen F., einer Lipase zugeschrieben hat. Es handelt sich aber doch wohl um dieselbe Gruppe von F.

Esterasen finden sich im Sekret des Magens, Darmes und Pankreas, in allen Organen und in geringer Menge im Blut. Die einzelnen F. scheinen etwas verschiedener Natur zu sein. Am wichtigsten sind sie natürlich durch ihre Fähigkeit zur Spaltung der Neutralfette, sowohl für die Verdauung, wie für den Stoffwechsel. Auch in Pflanzen sind Lipasen etwas abweichender Natur vielfach gefunden worden, besonders in Samen, wo sie eine wichtige Funktion in der Spaltung der Fette für die Ernährung des Keimlings besitzen.

Die tierische Lipase ist anscheinend in Wasser nicht einmal kolloidal löslich, ihre wirksamen „Lösungen“ stellen nur Suspensionen vor. Sie wird in Form eines Zymogens (§ 102) sezerniert, das durch verschiedene Agentien, z. B. Phosphate, vor allem aber durch Gallensäuren aktiviert wird. Dadurch wird die altbekannte Förderung der Fettverdauung durch Galle erklärt. Die Lipase ist gegen chemische Agentien, vor allem oxydierende, sehr empfindlich. Bei völligem Ausschluß von Wasser kann man durch Lipasen eine Synthese von Neutralfett aus seinen Paarlingen herbeiführen.

An die Lipasen schließt sich die Gruppe der Fermente an, die Lecithin und verwandte Phosphatide in ihre Komponenten spalten können. Ihre Sonderexistenz ist zweifelhaft.

Sonstige Esterasen in tierischen Geweben sind Fermente, die Cholesterinester aufspalten können, sowie die beim Abbau des Lecithins entstehende Glycerinphosphorsäure (§ 19). Wichtig ist noch die Zymophosphatase der Hefe und vielleicht auch der tierischen Organe, welche die Fruktosediphosphorsäure spaltet (§ 26).

Karbohydrasen.

§ 107. Disacharasen, Nukleasen.

Ein Ferment, das das Disacharid Maltose in 2 Moleküle Glukose spaltet, die Maltase, findet sich im Tier- und Pflanzenreich weit verbreitet. Am

wichtigsten ist das der verschiedenen Hefen. Im Tierkörper findet es sich in allen Verdauungssekreten, Speichel, Darmsaft, Pankreassaft, nicht im Magen. Ferner im Blut, Lymphe und allen Organen. Da die Amylase aus Stärke zunächst nur Maltose bildet, so hat die Maltase die Aufgabe, dieses Disacharid weiter zu spalten, damit Traubenzucker als eigentlicher Nährstoff entsteht.

Unter geeigneten Bedingungen läßt sich durch Maltase eine Umkehrung der Wirkung erzielen, indem sie aus Glukose wieder eine Biose bildet.

Der Maltase verwandt ist das Ferment, das aus Rohrzucker (Sacharose) die Komponenten Glucose und Fructose bildet, die Sacharase, meist als Invertase bezeichnet. In Pflanzen, vor allem den meisten Hefen usw., ist sie weit verbreitet; im Tierkörper findet sie sich aber ausschließlich im Darmsaft: nur dieser ist also imstande, Rohrzucker zu spalten, was für die Physiologie dieses Zuckers natürlich von großer Bedeutung ist.

Ein ähnliches Ferment findet sich ferner in den wenigen Hefen, die Milchzucker angreifen können, und die bei der Kefir-, Yoghurt- usw. Gärung eine Rolle spielen. Es ist die Laktase, die den Milchzucker in Glucose und Galactose spaltet. Im Tierkörper findet sie sich ausschließlich im Darm junger, milchkonsumierender Tiere, später verschwindet sie, wenn sie nicht mehr gebraucht wird. Umgekehrt scheint sie gelegentlich nach Milhfütterung auch im Pankreassaft auftreten zu können.

An die Fermente der Disacharide schließt sich ferner die Gruppe der Glykosidasen an, die aus den verschiedenen Glykosiden (§ 26) die Paarlänge abspalten. Die wichtigsten sind das aus mehreren nacheinander wirkenden F. bestehende Emulsin, das aus einem Glykosid Amygdalin neben Glukose Benzaldehyd und Blausäure bildet, sowie das Myrosin, das im Senfsamen vorkommt. Emulsin kommt bei Wirbellosen (Schnecken, Krebse) vor, sonst nur in Pflanzen. Von tierischen Glykosidasen sind nur die Nukleinasidasen bekannt, eine Gruppe von Fermenten, welche aus den Nukleinsäuren durch Spaltung Phosphorsäure, Zucker und Purine liefern (§ 61). Es sind ausschließlich Organfermente; nur das Ferment, das die erste Spaltung in Nukleotide katalysiert, kommt in geringer Menge auch im Darm vor.

§ 108. Polysacharasen.

Unter diesen Fermenten ist bei weitem am wichtigsten die Fermentgruppe der Stärke und des Glykogens, die Amylase oder Diastase. Bei der ungemein großen Rolle, welche die Spaltung dieser beiden Kohlehydrate im Stoffwechsel aller Lebewesen spielt, ist es nicht zu verwundern, wenn die Amylase eine fast ubiquitäre Verbreitung besitzt. Sie findet sich bei allen Pflanzen, auch Kryptogamen. Im Tierkörper ist sie ein Bestandteil wohl jeder Zelle, kommt außerdem im Blut, Lymphe, Speichel, Darmsekret und Pankreassaft vor. Am besten bekannt ist die Amylase des Malzes, die bei der Bierbereitung eine entscheidende Rolle spielt, und die das erste überhaupt entdeckte Ferment ist. (*Payen und Persoz* 1833). Im Tierkörper dient die Amylase zwei Zwecken, einerseits im Darm bei der Verdauung der zugeführten Stärke, die schon im Munde durch die Speichelwirkung beginnt (vgl. § 192), und bei der Spaltung des Glykogens, vor allem der Glykogendepots in der Leber und den Muskeln (§ 39).

Nach neueren Ansichten besteht die Amylase aus zwei Fermenten. Das eine, die eigentliche Amylase, hat nur die Fähigkeit, die Stärke bis zu „Dex-

trinen“ zu spalten, während eine Dextrinase den weiteren Abbau der Dextrine zu Maltose bewirkt. Nach den neuen Auffassungen über den Bau der Stärke (§ 36) würde also die Amylase den Abbau bis zu den Diamylosen, die „Dextrinase“ deren Spaltung zu Maltose bewirken.

Von der Amylase des Malzes, die überhaupt in jeder Beziehung das bestuntersuchte F. dieser Art ist, sind in neuerer Zeit Präparate dargestellt worden, die einigermaßen rein zu sein scheinen. Danach wäre diese Amylase kein Eiweißstoff und zeigt auch nicht einmal alle Reaktionen der Kolloide, so daß man ein nicht allzugroßes Molekül anzunehmen hätte.

Die Amylase des Tierkörpers zeigt einige Abweichungen in bezug auf Wirksamkeit usw. von der Malzamylose, so daß wahrscheinlich mehrere A. existieren.

Ihr Nachweis beruht im Prinzip darauf, daß man entweder das Verschwinden der bekannten blauen Jodreaktion der Stärke konstatiert, oder daß man das Auftreten von Zucker durch den Nachweis der Reduktion beobachtet. Auf demselben Grundprinzip beruhen die quantitativen Messungen der diastatischen Wirkung.

Die der Stärke ähnlichen Polysaccharide werden durch ähnliche Fermente gespalten. Da sie indessen im Körper der Wirbeltiere nicht vorkommen, seien sie hier übergangen. Erwähnt sei nur, daß ein F., das Cellulose löst (Cellulase), auch in Bakterien vorkommt, und daß aus diesem Grunde ein erheblicher Teil der von Wiederkäuern aufgenommenen Cellulosemassen durch die Darmbakterien verdaut und so dem Tiere nutzbar gemacht wird (§ 196).

Auch die Verdauungsorgane einiger Wirbellosen (Schnecken) sind imstande, Cellulose abzubauen. Bei Wirbellosen findet sich auch ein F., das das Polysaccharid Inulin in d-Fruktose spaltet (Inulinase), und das nach Inulinfütterung sich auch in den Verdauungssäften von Säugetieren findet.

Proteasen.

§ 109. Allgemeines.

Die wichtigsten und am besten untersuchten unter allen F. sind die eiweißspaltenden, proteolytischen F. oder Proteasen.

Ihre Erkenntnis hat dank den großen Fortschritten der Eiweißchemie in den letzten Jahren ebenfalls große Erfolge erzielt, und das Gebiet, das früher zu den allerschwierigsten gehörte, ist heute in großen Zügen aufgeklärt.

Im Prinzip kann man zwei größere Gruppen unter den Proteasen unterscheiden. Eine spaltet die genuinen Eiweißstoffe, soweit sie überhaupt einer fermentativen Spaltung zugänglich sind, zunächst nur so, daß noch komplexere Substanzen, die sog. Albumosen und Peptone, übrigbleiben, Stoffe, die, wie wir (§ 79) ausgeführt haben, aller Wahrscheinlichkeit nach nichts anderes sind, als unentwirrte Gemische von Polypeptiden und ähnlichen Substanzen. Es ist dies die Gruppe der eigentlichen Proteasen, weil sie eben wirklich genuines Eiweiß angreifen. Dazu gehören mehrere Untergruppen. Erstens die Pepsinasen, zu denen das Pepsin des Magensaftes gehört, ferner F. der Gewebszellen, sowie einige wenige F. anderer Tiere und einiger Pflanzen. Charakteristisch für diese Gruppe ist ihre Wirksamkeit bei relativ stark saurer Reaktion, sowie ihre Unfähigkeit, irgendeines der bekannten Polypeptide zu spalten. An die Pepsinasen schließt sich eng das Labferment (§ 94) an. Eine zweite Untergruppe sind die Proteasen der Gewebe, ebenfalls bei schwach saurer Reaktion wirksam. Sie bestehen nach *Derby* aus einem Gemisch von Pepsinasen, Trypsinasen und Peptasen. Schwierig zu beurteilen ist die Stellung der dritten Untergruppe, der Tryptase des Pankreas. Sie spaltet zwar auch genuine Eiweiß-

körper, und zwar bei schwach alkalischer Reaktion. Die Wirkung der Fermentpräparate aus Pankreassaft ist aber auch insofern anders, als auch freie Aminosäuren entstehen. Deshalb muß man ihm die Fähigkeit zuschreiben, Polypeptide zu spalten, wie auch der Versuch an rein dargestellten Polypeptiden gezeigt hat. Indessen ist dies keine Wirkung der Trypsase selbst. Vielmehr enthält das Pankreassekret noch andere F., welche imstande sind, die zunächst entstehenden Peptone weiter zu spalten. Diese Gemische von F. finden sich auch sonst vielfach verbreitet, so im Darm (Erepsin), wie in allen Zellen. Es ist dies die Gruppe der Peptasen, die genuine Eiweißkörper nicht angreifen, sondern nur Polypeptide resp. Peptone spalten. Die Peptasen sind also die zweite Hauptgruppe der Proteasen.

Die Proteasen spielen eine große Rolle im Stoffwechsel aller Lebewesen, da sie sowohl die Spaltung des Nahrungseiweißes im Darmkanal vollziehen, als auch die Aufspaltung von Zelleiweiß bei den Prozessen des intermediären Eiweißabbaus, die wir § 83 berührt haben. Da auch in den Organen selbst Proteasen vorhanden sind, so lassen sich diese Erscheinungen studieren, wenn man Organe nach dem Tode herausnimmt und sie unter Ausschluß von Fäulnis sich selbst überläßt. Dann treten Zerfallserscheinungen auf, die man unter dem Namen Autolyse der Gewebe zusammenfaßt.

Der Nachweis von Proteasen beruht entweder darauf, daß man das Verschwinden vorher dagewesenen Eiweißes feststellt. Dazu benutzt man das Auflösen eines Stückchens festen Eiweißes, z. B. einer Fibrinflocke, oder den Verlust der Koagulierbarkeit usw. Oder man erkennt die Spaltung an gewissen Farbenreaktionen, z. B. dem Auftreten der roten Biuretreaktion, die für die Spaltprodukte der Eiweißstoffe charakteristisch ist, oder der Tryptophanreaktion usw. Oder aber man beobachtet direkt das Auftreten bestimmter leicht erkennbarer Spaltprodukte, wie z. B. des Tyrosins.

Durch die kombinierte Wirkung der Proteasen zerfallen die Proteine, soweit sie überhaupt durch Fermente spaltbar sind, schließlich in die einfachsten Bausteine des Proteinmoleküls. Einige Proteine sind aber überhaupt nicht durch F. spaltbar, wie z. B. gewisse Keratine.

§ 110. Pepsin.

Das Pepsin ist unter der Gruppe der Pepsinasen das einzige uns hier interessierende F. Es ist der charakteristische Bestandteil des Magensaftes und der Träger der Magenverdauung. Es wird von den Hauptzellen des Fundus sezerniert, sowie im Pylorus.

Wenn man reinen Magen fistelsaft eines Hundes dialysiert, oder beim einfachen Abkühlen scheidet sich eine Substanz aus, die man als ein einigermaßen reines Pepsin anzusehen hat. Es scheint den Nukleoproteiden nahestehen.

Das Pepsin findet sich bei allen Wirbeltieren, die einen Magen besitzen, fehlt also nur bei einem Teil der Fische. Ob bei magenlosen Tieren Pepsin oder ähnliche F. vorkommen, ist noch zweifelhaft. Bei schweren Erkrankungen der Magenschleimhaut kann es fehlen oder vermindert sein.

Vor den anderen Proteasen zeichnet sich Pepsin dadurch aus, daß es noch bei einer viel höheren H⁺-Ionenkonz., also einer stärkeren Acidität des Mediums wirkt; die beste Konz. für Salzsäure ist etwa 0,01 Normal bei $h = 1,7 \times 10^{-2}$.

Ein gewisser Grad von Acidität ist sogar für die Pepsinwirkung absolut notwendig, in neutraler Lösung wirkt es nicht, in alkalischer Lösung wird das freie F. schnell zerstört. Doch ist es in Bindung der Proteine, also bei der Wirkung, etwas resistenter gegen schwaches Alkali, was für den Fortgang der Verdauung im Darm wichtig ist (§ 194).

Pepsin greift eine große Reihe von Proteinen an, nur wenige, wie Mucin und Keratin, sind resistent. Diese und noch einige andere sind auch gegen Tryptasen resistent; die einzigen, die nur von Trypsin, nicht von Pepsin gespalten werden, sind die Protamine. Dies hängt wohl mit ihrer relativ einfachen Konstitution zusammen. Denn das Pepsin kann überhaupt nur die bisher unbekannteren Bindungen lösen, welche die Peptone zum Eiweißmolekül formen (§ 78): die bekannten einfacheren Bindungen, wie sie in den Polypeptiden vorkommen, sind dem Pepsin unzugänglich.

Deshalb bleibt, wie mehrfach erwähnt, die Pepsinwirkung und damit die Magenverdauung stehen, sobald nur noch Polypeptide (Albumosen, Peptone) vorhanden sind.

In der Magenschleimhaut findet sich ein Hemmungskörper, das sog. Antipepsin, das den Magen vor der Verdauung durch das eigene Pepsin schützen soll; doch ist seine Natur und Wirkung noch sehr unklar. Nach Injektion von Pepsinlösungen bei Gänsen hat *H. Sachs* auch im Serum ein Immunantipepsin auffinden können.

Dem Pepsin jedenfalls sehr nahe verwandt ist das ebenfalls im Magen vorkommende Labferment oder Chymase. Es ist das Ferment der Milchgerinnung, das Casein in Paracasein und die Molkenalbumose spaltet. Das Paracasein fällt als Kalkverbindung aus. Näheres § 94.

Die Umwandlung von Casein in Paracasein ist eine schwache hydrolytische Aufspaltung, wie sie andere Proteasen auch bewirken, z. B. Trypsin und Pflanzensäfte. Darüber hinaus wird aber vielfach angenommen, daß auch das eigentliche Labferment des Magens einfach mit dem Pepsin identisch ist. Die Frage ist bisher nicht zu entscheiden.

Das sog. Lab ist ein Sekretionsprodukt des Magens, speziell bei jungen Tieren, und wird hauptsächlich aus dem Kälbermagen gewonnen. Es wirkt am besten bei sehr schwach saurer Reaktion, also anders als Pepsin. Hier handelt es sich wohl doch um ein vom Pepsin verschiedenes Agens, das aber auch eine Protease ist und auch auf einige andere Proteine wirkt. Wahrscheinlich liegt also die Sache so, daß bei jedem Abbau des Caseins durch Proteasen ein Stadium der Paracaseinbildung eintritt, daß aber dennoch im Magen junger Tiere noch ein besonderes Ferment Lab vorhanden ist, das bei schwach saurer Reaktion am besten wirkt.

§ 111. Trypsin.

Wenn man mit Hilfe einer Fistel reinen Pankreassaft gewinnt, so enthält dieser eine Gruppe von Fermenten, die man bisher gewöhnlich Trypsin genannt hat, und die Proteine bis zu freien Aminosäuren aufspaltet, also auch Polypeptide, obzwar nicht alle, angreift. Neuere Forschungen haben aber ergeben, daß hier mehrere F. anwesend sind, nämlich eine eigentliche Protease, die das genuine Eiweiß angreift, und daneben Peptasen, welche eine große Anzahl Polypeptide spalten. Will man also den historischen Namen Trypsin beibehalten, so bezeichnet dieser fortan das Präparat, nämlich den eiweiß-

spaltenden Pankreassaft. Der eigentlichen Protease muß man dann einen anderen Namen, nämlich Tryptase geben. Die reine Wirkung des Trypsins findet man nicht in den früher vielfach benutzten Extrakten aus der Drüse selbst, da man in diesem natürlich auch Gewebsfermente mit bekommt. Will man reine Tryptasewirkungen untersuchen, darf man nur mit Fistelsaft arbeiten. Hier findet sich aber auch nicht das fertige F., sondern eine an sich unwirksame Vorstufe, das Trypsinogen. Diese wird nun in einer sehr eigenartigen Weise aktiviert. Setzt man nämlich zum unwirksamen Fistelsaft etwas Extrakt aus Darmschleimhaut, so wird das F. aktiv. Man nimmt an, daß die Darmschleimhaut einen Stoff enthält, der den spezifischen Aktivator (§ 102) für das Trypsin darstellt: eine „Kinase“. Nach ihrer Herkunft bezeichnet man sie als Enterokinase. Ähnliche Kinasen sind auch in Leucocyten, in Bakterien und anderswo gefunden worden.

Nur bei besonderer Sorgfalt ist der Pankreasfistelsaft wirklich inaktiv. Sobald er auch nur im geringsten mit der Darmwunde in Berührung kommt, nimmt er schon Enterokinase auf und wirkt aktiv.

Über die Wirkungsart dieser Aktivierung ist man noch nicht einig. Während die einen annehmen, daß der Übergang von Trypsinogen in Trypsin eine Fermentwirkung durch ein F. Deuterase ist, bei der Trypsin als ein ganz neuer Körper entsteht oder aus einer Bindung an einen Hemmungskörper freigemacht wird, fassen andere die Bindung als eine Erscheinung auf, ähnlich der Bindung zwischen einem Ambozeptor und dem Komplement (§ 124), wobei das Trypsinogen als Komplement, die Kinase als Ambozeptor fungieren soll. Die Frage ist mit den heutigen Mitteln nicht zu entscheiden. Neben der Kinase scheint es noch andere Aktivatoren des Trypsinogens zu geben, nämlich vor allem die Kalksalze.

Wir haben uns hier jedenfalls nur mit dem fertigen F. Tryptase und seinen Wirkungen zu befassen.

Die chemische Natur der Tr. ist nicht mit Sicherheit bekannt, doch sprechen Befunde von *Michaelis* dafür, daß es mit einem der Nukleoproteide des Pankreas identisch ist. Wenn sich dies bestätigt, wäre die wiederholt geäußerte Annahme, daß viele F. nukleoproteidähnliche Natur besitzen, wenigstens in einem Falle sichergestellt.

Die Tryptase ist ein Sekretionsprodukt des Pankreas und geht mit dem Sekrete in den Darm über. Zur Regulierung dieser für die Verdauung ungemein wichtigen Funktion besteht ein eigenartiger Mechanismus. Es wird nämlich in der Darmschleimhaut eine Substanz gebildet, das Sekretin, das bei Einführung in die Blutbahn eine sehr energische Wirkung auf die Sekretion des Pankreas hat. Diese Substanz wird mit den Nährstoffen resorbiert und wirkt vom Blute aus reizend auf die Sekretion des Pankreas. Hier sehen wir also eine direkte chemische Regulierung der Funktion. Daneben gibt es noch eine Regulierung durch Nerveneinflüsse (§ 190).

Tryptase wirkt bei $h = \text{ca. } 10^{-8}$, also äußerst schwach alkalischer Reaktion am besten, nach neueren Angaben (*Long*) freilich bei $\text{ca. } 10^{-6}$. Durch stärkere Säuren, aber auch durch Alkalien wird sie bald zerstört.

Ihre Wirkung erstreckt sich auf die meisten genuinen Proteine. Jedoch zeigen einige eine recht erhebliche Resistenz, so z. B. Serumalbumin und genuines Serum überhaupt. Ferner greift anscheinend Tr. lebendes Eiweiß überhaupt nicht an, wodurch die Resistenz des Darmes gegen Tr. erklärt werden soll. Doch spielen hier wohl außerdem noch spezifische Hemmungskörper mit, die sog. Antitrypsine, die vielfach aufgefunden worden sind.

Die Erscheinungen sind ungenügend aufgeklärt, auch wohl verschiedener Natur. So kann z. B. Serumalbumin, das durch Tr. kaum angegriffen wird, als „Antiferment“ wirken, indem es zugesetztes anderweitiges Eiweiß vor der Verdauung schützt. Das beruht wahrscheinlich auf einer Bindung des F. an das Serumalbumin, dem aber keine Aufspaltung dieses resistenten Stoffes folgt. Ebenso fand man im normalen Blute Antitrypsine, wahrscheinlich ebenfalls genuines Serumalbumin. Ferner enthalten die parasitischen Eingeweidewürmer Antitrypsine, die sie vor der Verdauung durch die Darmfermente schützen sollen. Ob diese aber dazu nötig sind, da an sich lebendes Eiweiß gegen Tr. relativ unempfindlich ist, ist nicht sicher zu entscheiden.

Eine Erhöhung der antitryptischen Kraft des Blutes kann man erzielen, wenn man Trypsin subkutan injiziert, also einen richtigen Immunisierungsvorgang. Derartige Prozesse scheinen auch spontan im Körper vorzukommen, wenn Eiweiß zerfällt und größere Mengen Gewebsproteasen frei werden. Wenigstens haben die Kliniker bei verschiedenen mit Kachexie einhergehenden Krankheiten, namentlich Karzinom, eine Erhöhung des Antitrypsingehaltes im Blute festgestellt. Dieses Antitr. ist vermutlich zum großen Teil wenigstens ein Antikörper gegen die Protease der Leukocyten (s. unten).

§ 112. Leukoprotease.

Die Proteasen der Zellen und Gewebe sind (ebenso die der Hefe) nach den präzisen Angaben von *Dernby* Fermente besonderer Art, und zwar Gemische einer besonderen Pepsinase, die ganz anders wie Magenpepsin ihr Optimum bei $p_h = 4,5$ hat, und einer Tryptase. Daneben natürlich Peptasen. Das Optimum der Gesamtreaktion liegt bei $p_h = 6,0$. Am besten untersucht ist die Protease der Leukocyten, die

Leukoprotease. Sie findet sich ausschließlich in den Polynukleären, nicht in den Lymphocyten. Da diese Zellen sich außerordentlich weit verbreitet im Körper vorfinden, so findet sich auch dieses F. sehr häufig an den verschiedensten Stellen. Dies hat früher, bevor man es näher erkannt hat, zu vielfachen Irrtümern Anlaß gegeben, indem man an den verschiedensten Stellen des Körpers „Trypsin“ gefunden zu haben glaubte.

Es sei nur erwähnt, daß man z. B. in den Faeces „Trypsin“ fand, und daraus Schlüsse über das Erhaltenbleiben des Trypsins im Dickdarm usw. zog, die irrig sind. Tr. wird im Darm sicher zerstört oder wieder resorbiert; was man im Kot auffindet, ist neben Bakterienfermenten nur die Protease der Leukocyten.

Biologisch interessant ist, daß dieses F. ausschließlich bei Mensch, Affe und Hund vorkommt, da diese allein die betreffenden neutrophilen Leukocyten besitzen. Das F. ist aus zerfallenen Leukocyten darstellbar. Es spielt wahrscheinlich im Körper eine große Rolle, so z. B. bei der Spaltung und Aufsaugung pathologischer Neubildungen, wo es mit den echten Gewebsfermenten (s. unten) zusammenarbeitet, sowie beim Eindringen körperfremder Eiweißstoffe in die Blutbahn, wie dies durch Injektion und gelegentlich auch durch Übertritt aus dem Darm geschehen kann. Dann werden anscheinend durch dieses F. die fremden Proteine zerstört. (Abwehrferment, § 105). Das F. steht auch sicherlich im Zusammenhange mit der Zerstörung fremder Zellen durch die Phagocyten (Blutzellen, Bakterien).

Gegen das F. gibt es einen Hemmungskörper, wie gegen Trypsin.

§ 113. Gewebsproteasen, Autolyse, Fibrinferment.

Wie schon erwähnt, kommen Proteasen in fast sämtlichen Geweben des Organismus vor. Wenn man also diese herausnimmt und unter Ausschluß von Fäulnis (z. B. durch Chloroform oder Toluol) bei Körpertemp. sich selbst überläßt, so treten Zerfallserscheinungen auf (*E. Salkowski*). Es entstehen dabei die üblichen Abbauprodukte, jedoch geht die Wirkung weiter als beim Trypsin, weil durch die gleichzeitige Wirkung von Peptasen alle Polypeptide gespalten werden. Ferner geht wegen der Anwesenheit der Arginase (§ 114) auch das Arginin in Stücke, ein Umstand, der eine Zeitlang als Unterschied der Autolyse von der Verdauung angesehen wurde, bis man ihn aufklären konnte. Daneben aber spielen noch andere F. eine Rolle, so Lipasen, ferner die Aufspaltung der Nukleine usw., so daß die Autolyse ein sehr komplizierter Prozeß ist.

Die Proteasen der Gewebe sind zum Teil in annähernd reiner Form isoliert, besonders durch Anwendung der Preßsäfte aus Organen nach der *Buchner* schen Methode. Im allgemeinen scheinen die Organfermente insofern einigermaßen spezifisch zu sein, als sie eben nur das Eiweiß des eigenen Organs aufspalten, nur in beschränkter Weise können sie auch andere Organe angreifen. (Heterolyse.) Die Frage ist namentlich an Tumoren geprüft worden, die eine sehr starke Autolyse zeigen, im Hinblick darauf, daß vielleicht die Bösartigkeit solcher Neubildungen zum Teil darauf beruhen könnte, daß ihre F. auch Organ-eiweiß angreifen. Sicher ist diese Frage nicht entschieden, wenn auch zweifellos die Fermentprozesse in Tumoren einige Besonderheiten zeigen. Dagegen hat die Autolyse eine große physiologische Bedeutung insofern, als sie uns am herausgenommenen Objekt ein Bild des Eiweißabbaues der Organe widerspiegelt, wie er auch, nur gezügelt durch physiologische Hemmungen, intravital eintritt. Der physiologische Eiweißabbau in den lebenden Organen vollzieht sich fraglos auch mit Hilfe solcher intrazellulärer Fermente. Bei pathologischen Bedingungen (schwere Infektionen, Phosphorvergiftung) können wir auch im lebenden Körper in annähernd gleichem Umfange derartige Abbauprozesse, speziell an der Leber, beobachten. Ferner treten bei Einschmelzung von Gewebsneubildungen, z. B. Pneumonieexsudaten, solche Prozesse ein, bei denen allerdings wohl auch die Leukocytenfermente eine große Rolle spielen.

Die spezifischen Abwehrfermente (§ 105) sind wahrscheinlich auch Zellproteasen der Organe.

Anhang: Zu den Proteasen gehört schließlich noch das Fibrinferment als das wirk-same Agens der Blutgerinnung. Das Ferment bildet sich aus einer Vorstufe, dem Prothrombin, durch Zusammentritt mit einer Kinase und mit Kalksalzen (§ 89).

Die Vorstufe ihrerseits bildet sich vermutlich aus den Blutplättchen bei ihrem Zerfall. Über das Ferment selbst ist noch sehr wenig bekannt; in neuerer Zeit fängt man sogar an, überhaupt den fermentativen Charakter der Blutgerinnung zu bezweifeln und die Ausscheidung des Fibrins als einen einfachen Ausflockungsvorgang durch die gegenseitige Beeinflussung mehrerer Kolloide aufzufassen. Die ganze komplizierte Frage entzieht sich an dieser Stelle einer näheren Besprechung.

§ 114. Amidasen und Peptasen.

Die Gruppe der A. umfaßt eine Reihe von Fermenten, welche die Bindung von Kohlenstoff und Stickstoff lösen, in der Hauptsache also die Bindung

— $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}\dots$ Die wichtigsten sind die polypeptidspaltenden Fermente oder Peptasen. Diese Fermente sind von großer Bedeutung, da sie die Polypeptidgemische, wie sie beim Abbau der Proteine zunächst entstehen, vollkommen in Aminosäuren aufspalten. Sie spalten aber neben den natürlichen Peptonen nur solche Polypeptide, die aus in der Natur vorkommenden Aminosäuren zusammengesetzt sind; schon das Vorhandensein der optischen Antipoden der natürlichen Aminosäuren macht die Polypeptide unspaltbar.

Peptasen finden sich auch in den Darmsekreten. Am ersten bekannt wurde das in der Darmschleimhaut und auch im Darmsaft enthaltene **Erepsin**. Aber auch das Pankreassekret enthält aller Wahrscheinlichkeit nach eine Peptase (§ 111), die sich vom Erepsin dadurch unterscheidet, daß sie nicht alle vorkommenden Polypeptidbindungen spalten kann, so daß manche Peptone (Antipeptone § 79) der Wirkung des „Trypsins“ gegenüber beständig sind. Deswegen hat das Darmerepsin auch eine große Bedeutung; denn es spaltet alle Albumosen und Peptone, sowie alle überhaupt spaltbaren, d. h. aus natürlichen Aminosäuren zusammengesetzten Polypeptide. Es hat also bei der Verdauung die Funktion, die durch Trypsin begonnene Aufspaltung der Polypeptidgemische bis zum Ende fortzuführen (vgl. § 194).

Erepsin greift genuine Eiweißkörper mit Ausnahme von Casein, Protaminen und Histonen nicht an.

Peptasen finden sich ferner in allen Zellen und Geweben vor und spielen deshalb eine wichtige Rolle im Zellstoffwechsel. Die einzelnen Gewebspeptasen zeigen gegenüber verschiedenen Polypeptiden gewisse Unterschiede, die aber unwesentlich sind. Im Blute sind ebenfalls verschiedene P. vorhanden, je nachdem man Plasma oder Blutkörper untersucht.

Wie in allen Geweben kommt natürlich auch im Pankreasgewebe eine P. vor. Wenn man also Gewebsextrakte anstatt Fistelsaft nimmt, so bekommt man neben dem eigentlichen Trypsin noch die P. in die Lösung und kann damit Wirkungen erzielen, die dem reinen Trypsin nicht zukommen. Dieser Irrtum hat ungemein viel Verwirrung angestiftet.

Die Darmpeptasen wirken am besten bei neutraler oder sehr schwach alkalischer Reaktion, $p_h = 7,0-7,8$.

Als Reagens für P. benutzt man am besten Glycyl-l-tyrosin, das, gegen Trypsin resistent, von allen Peptasen schnell unter Abspaltung des leicht erkennbaren Tyrosins gespalten wird.

Den Peptasen verwandt sind einige andere Amidasen. So ist z. B. ein F., das Hippursäure in Benzoesäure und Glykokoll spaltet, in fast allen Geweben verbreitet, das sog. Histozym. Ebenso werden andere Säureamide, z. B. Acetamid, in den autolyisierenden Organen gespalten. Ein Harnstoff in Kohlendioxyd und Ammoniak spaltendes F., die Urease, kommt in den Bakterien vor, welche die ammoniakalische Harnsäure bewirken, *Micrococcus Ureae* usw., und in vielen Pflanzen. Es läßt sich aus ihnen isolieren und wird vielfach zur quantitativen Bestimmung des Harnstoffes verwendet.

Eine etwas abweichende Wirkung hat ein Ferment der Organe, das isolierbar ist und aus Arginin Ornithin und Harnstoff abspaltet (§ 11). Es wird Arginase genannt und findet sich ausschließlich in der Leber. Durch seine Wirkung ist eine Möglichkeit der Harnstoffbildung aufgeklärt.

Ihr nahestehend, aber in ihrer Wirkung unaufgeklärt, sind die F., die Kreatin und Kreatinin umwandeln, und zwar entsteht zunächst aus Kreatin unter dem Einfluß der Kreatase Kreatinin, das dann weiter in bisher unbekannter Art umgewandelt wird (§ 14).

Endlich schließen sich an die Amidasen Fermente an, welche die Amino-gruppe (NH_2) abspalten und sie durch OH ersetzen, und zwar in den Purinen Adenin und Guanin, wobei Hypoxanthin resp. Xanthin entstehen, resp. in deren Nukleosiden (§ 58). Diese F. nennt man Adenase und Guanase. Sie sind ebenfalls ausgesprochene Organfermente und spielen beim Umsatz der Nukleine im Stoffwechsel eine wichtige Rolle.

Dagegen sind F., welche dieselbe Umwandlung etwa bei den Aminosäuren vornehmen sollten, trotz einiger Behauptungen bisher nicht nachgewiesen, mit einziger Ausnahme der Tyrosinasewirkung (§ 119). Der Vorgang der Desaminierung der anderen Aminosäuren geht nur in lebenden Zellen vor sich, ist im übrigen auch beim Tyrosin kein einfacher Ersatz von NH_2 durch OH, sondern gleichzeitig eine Oxydation (§ 84).

Oxydasen.

§ 115. Langsame Oxydation.

Diese Gruppe von F. vermittelt Oxydationsreaktionen. Den dazu nötigen Sauerstoff entnehmen sie entweder aus der Luft: Eigentliche Oxydasen oder Aeroxydasen. Oder aber sie bewirken die Oxydation ohne Luftsauerstoff, indem sie den Sauerstoff einem anderen Stoff entziehen und diesen dadurch reduzieren: Oxydoredukasen.

Die durch solche Fermente eingeleitete Oxydation ist niemals eine sehr tiefgreifende, sie führt z. B. nie zu energischen Angriffen auf das Kohlenstoffgerüst der Stoffe; es handelt sich stets nur um geringfügige Veränderungen, in der Hauptsache um Entfernung einiger Wasserstoffatome (Dehydrierung). Diese Tatsache ist sowohl für die Einschätzung der biologischen Bedeutung, wie auch für die Theorie der Reaktion von großer Wichtigkeit.

Es handelt sich dabei in erster Linie um die Aufklärung der Wirkung der Oxydoredukasen, weiterhin aber um die Frage, ob beide Gruppen von Fermenten verschiedenen Wirkungsmechanismen folgen, oder ob beider Wirkung auf einem Prinzip beruht. Es stehen sich hier zwei Ansichten gegenüber: die älteren (*Engler Bach Palladin*) nehmen für beide Gruppen Verschiedenheit an, während die neue, für viele Fälle sehr gut gestützte Theorie *Wielands* die Einheitlichkeit des Mechanismus auf Grund seiner im Prinzip abweichenden Erklärungsart vertritt.

Es ist im übrigen sehr gut möglich, daß beide Ansichten Geltung haben, und daß für eine Reihe von Oxydasen der eine, für andere der andere Modus zu Recht besteht.

Die älteren Ansichten gehen davon aus, daß der Sauerstoff das primär wirksame ist.

Da die Oxydationsreaktionen, die hier in Betracht kommen, durch molekularen Sauerstoff, wie er in der Luft vorhanden ist, nicht bewirkt werden, so kam man schon früh zu der Ansicht, daß auch bei diesen Reaktionen irgendwie ein Zerfall von molekularem O_2 zu aktivem O eintreten müßte. Nur der Weg, auf welchem dieser Zerfall von Sauerstoff in aktive Atome erfolgen sollte, war äußerst schwer zu ermitteln.

Es sind eine Reihe Theorien aufgestellt worden, von denen die *Bachsche* den größten Anklang gefunden hat. Sie hat folgenden Inhalt:

Irgendein organischer Stoff nimmt molekularen Sauerstoff aus der Luft auf und bildet mit ihm ein Peroxyd: $R \begin{array}{l} \diagup O \\ | \\ \diagdown O \end{array}$.

Diese Peroxyde geben nun an sich schon relativ atomistischen Sauerstoff O ab und wirken infolgedessen oxydierend auf bestimmte Stoffe. Die Geschwindigkeit dieser Reaktion wird nun aber durch Fermente beschleunigt, die man deshalb als Peroxydasen bezeichnet. Bei dieser Sauerstoffabgabe wird natürlich das Peroxyd reduziert und kann wiederum Luftsauerstoff aufnehmen. Damit kann das Spiel von vorn beginnen. Solche Peroxyde kommen in lebenden Zellen vor: damit ist also, wenn auch, wie dies tatsächlich der Fall ist, Peroxydasen überall vorkommen, die Möglichkeit einer oxydierenden Beeinflussung gewisser Substanzen gegeben. Diese Zellstoffe sind also an sich oxydierend wirksam, weil sie eben beide zur Wirkung nötigen Komponenten enthalten, nämlich das Peroxyd, resp. den leicht in Peroxyd übergehenden Stoff, den man auch als Oxygenase bezeichnet, und das Ferment Peroxydase.

Dies sind die sog. direkten Oxydasen im älteren Sinne. Nun kann man aber das Peroxyd durch das Peroxyd des Wasserstoffs H_2O_2 ersetzen. Wenn also in einer Zelle bloß Peroxydasen vorhanden sind, so kann man ihre Wirkung sofort erkennen, wenn man H_2O_2 zusetzt. Die F., die bei Gegenwart von H_2O_2 wirken, nannte man schon früher Peroxydasen oder indirekte Oxydasen. Im allgemeinen liegt die Sache so, daß Peroxyde in den abgestorbenen Zellen nur spärlich oder gar nicht vorhanden sind, da sie leicht zerfallen: die echten Oxydasen finden sich also bei der Untersuchung relativ selten. Dagegen sind Peroxydasen fast überall zu finden, in Pflanzen wie in Tieren.

Man darf wohl annehmen, daß in der lebenden Zelle die Verhältnisse etwas anders liegen, insofern, als hier die organischen Peroxyde wohl stets vorhanden sein werden. Denn diese Oxydationsreaktionen haben sicher eine große biologische Bedeutung, wenn wir sie auch nur in Umrisen kennen (s. unten).

Die Sache wäre also sehr schön klar, wenn diese für einige Oxydasen sichergestellte Zweiteilung der wirksamen Stoffe nun für alle gelten sollte. Aber daran fehlt es leider noch. Wir können noch nicht alle echten Oxydasen in dieser Weise in Peroxyd (Oxygenasen) und Peroxydasen auflösen. Es gibt wahrscheinlich auch bei den Oxydasen noch andere Mechanismen der Sauerstoffaktivierung. So spielt bei anorganischen Katalysatoren, die fast genau dieselben Prozesse bewirken, die abwechselnde Oxydation und Reduktion von Mangansalzen oder Eisensalzen eine entschiedene Rolle.

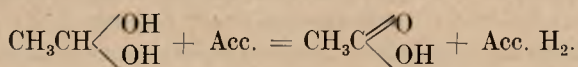
Eine solche auf dem Eisen beruhende abwechselnde Aufnahme und Abgabe von Sauerstoff finden wir ja bei den Blutfarbstoffen, und in der Tat wirkt der Blutfarbstoff qualitativ genau wie eine (schwache) Peroxydase.

Für die Oxydoreduktasen nimmt man folgenden Vorgang an: Wenn in einem Substrat ein Stoff vorhanden ist, der geeignet ist, Sauerstoff aufzunehmen, sich zu oxydieren, ein anderer Wasserstoff aufzunehmen, sich zu reduzieren, so wird eine gewisse Neigung herrschen, daß dieser Vorgang auch wirklich eintritt, und zwar auf Kosten eines Moleküls Wasser, das den Sauerstoff und Wasserstoff hergibt, die dann an die betreffenden Acceptoren

gelangen können. Einen solchen Vorgang bezeichnet man mit einem von mir eingeführten Ausdruck als „hydroklastische Oxydoreduktion“. Wenn durch spezifische Fermente ein derartiger Vorgang beschleunigt wird, so ist die Wirkung der Oxydoreduktasen gegeben (Näh. § 118). In diesem Falle kann man ersichtlich nicht mehr von einer primär wichtigen Rolle des Sauerstoffes sprechen, da er ganz gleichzeitig mit dem ebenso wichtigen Wasserstoff in Aktion tritt.

§ 116. Dehydrierung.

An diesem Punkte setzt nun die neue Theorie von *Wieland* ein, die den Wasserstoff als primäres Agens in den Vordergrund stellt. Ausgehend von der Tatsache, daß man mit feinverteiltem Palladium sowohl eine Anlagerung (Hydrierung), wie eine Abspaltung von Wasserstoff (Dehydrierung), erzielen kann, schreibt *Wieland* auch den Oxydoreduktasen eine Wirksamkeit in dem Sinne zu, daß sie gewissen Stoffen den Wasserstoff in aktiver Form entziehen, sie dadurch oxydieren und den Wasserstoff gleichzeitig an vorhandene Acceptoren übertragen: diese reduzieren. Er nennt sie demgemäß Dehydrasen. So erklärt er z. B. das Schema der *Schardingerschen* Reaktion (§ 118). Am wichtigsten aber ist, daß *Wieland* denselben Mechanismus auch für die Wirkung des Luftsauerstoffes in Anspruch nimmt. In diesem Falle wird also der Sauerstoff selbst zum Acceptor für Wasserstoff, und es tritt eine reine Oxydation ein, da die reduzierende Phase über H_2O_2 zur Bildung von Wasser führt. Die Oxydation selbst ist eine Dehydrierung, die in den Fällen, wo eine Wasserstoffentziehung nicht ohne weiteres möglich ist, über die Hydrate erfolgt, z. B. bei Aldehyden, die in Säure übergehen.



Damit mündet dann die Reaktion wieder in das Schema der „hydroklastischen“ Reaktion ein.

Unter Umständen kann ein und dieselbe Substanz Acceptor für H und für O sein, dann erhält man die Reaktion der Aldehydmutase (§ 118).

Wieweit diese Theorie, die übrigens experimentell bei einigen wichtigen Reaktionen, z. B. der Urikasewirkung, bisher nicht geltend gemacht werden konnte, als erwiesen anzusehen ist, kann uns hier nicht beschäftigen. Sie ist jedenfalls sehr wichtig als ein neuer und gut gestützter Versuch, eine Einheit der Oxydasen aufrecht zu erhalten, denn sie kann auch für die Peroxydasen gelten, wenn das Hydroperoxyd als Acceptor für den Wasserstoff angesehen wird; ebenso, wie die sonst verwendeten Stoffe: Nitrate, Methylenblau, Chinon usw. H_2O_2 geht nämlich durch aktiven H sofort in H_2O über.

Die Dehydrierungstheorie stimmt auch sehr gut zu *Neubergs* Befunden bei der Gärung, daß nämlich Wasserstoffacceptoren, wie Aldehyde etc. die dem Zuckerabbau zugrunde liegende Oxydoreduktion beschleunigen (§ 121).

Immerhin sind die theoretischen Grundlagen doch noch nicht ganz sicher, so daß wir gezwungen sind, die echten Oxydasen als solche zu behandeln, und ihnen die Peroxydasen, die nur bei Gegenwart von H_2O_2 wirken, und die Oxydoreduktasen als scheinbar gleichberechtigt anzureihen.

§ 117. Eigentliche Oxydasen.

Die wichtigsten Reaktionen der Oxydasen sind folgende:

Alkoholoxydase. Daß durch die Wirkung verschiedener Bakterien Alkohol in verdünnter Lösung durch Oxydation in Essigsäure übergeht, ist eine lange bekannte und technisch in größtem Maße ausgenutzte Reaktion. Man hielt sie wie andere Gärungen für eine Lebensäußerung der betreffenden Mikroben. Erst in neuerer Zeit faßt man diesen Vorgang als einen Fermentprozeß auf, weil es gelungen ist, ihn mit abgetöteten Bakterienleibern herbeizuführen (*Buchner*). Wir haben also ein F. Alkoholoxydase, das vor allem in den betreffenden Bakterien, nach neueren Untersuchungen auch im Tierkörper als Gewebsferment vorkommt. Als Zwischenprodukt konnte *Neuberg* nach seiner Abfangungsmethode (§ 30) Acetaldehyd isolieren.

Diese Reaktion, die übrigens schon vorher nicht recht in das *Bachsche* Schema passen wollte, ist nach *Wieland* eine echte Dehydrasenreaktion. Er konnte sie ohne Anwesenheit von Sauerstoff durch Essigbakterien mit Methylenblau resp. Chinon als Acceptor für Wasserstoff durchführen. Interessant ist, daß unter denselben Bedingungen auch Acetaldehyd, ja sogar Traubenzucker unter Bildung von CO_2 oxydiert wird.

An diese Oxydation schließen sich einige weitere an, die auch zum größten Teil durch niedere Pilze bedingt werden, die sog. Säuregärungen, wie z. B. die Bildung von Zitronensäure resp. Oxalsäure durch gewisse Schimmelpilze, die Bildung einer Ketose Sorbose aus Sorbit durch ein bestimmtes Bakterium, das auch andere Alkohole, z. B. Glycerin, zu reinem Dioxyceton (§ 32) oxydiert.

Die Purinoxydasen sind unter den tierischen Oxydasen unbedingt die wichtigsten und spielen eine in den Hauptzügen aufgeklärte Rolle im Stoffwechsel. Näheres § 61.

Die durch die Wirkung der Amidasen aus Adenin resp. Guanin gebildeten Basen Hypoxanthin resp. Xanthin gehen zunächst unter Wirkung einer Oxydase, der Xanthoxydase, in Harnsäure über (Formeln § 58). Eine weitere Oxydase, die Urikase, schließlich bildet aus Harnsäure Allantoin. Beide F. finden sich in tierischen Organen und lassen sich annähernd isolieren, doch ist ihre Verbreitung eine verschiedene. So fehlt nach *Wiechowski* beim Menschen die Urikase ganz, so daß Harnsäure das Endprodukt des Nucleinstoffwechsels darstellt (§ 61).

Phenolasen. Eine Reihe weiterer Oxydasen sind dadurch gekennzeichnet, daß sie mit aromatischen Stoffen bestimmte Farbenreaktionen geben.

Es sind eine ganze Menge solcher Reaktionen beschrieben, und es ist vorderhand unmöglich, etwas darüber zu sagen, wie viele einzelne Fermente dabei beteiligt sind.

Am bekanntesten ist die Blaufärbung von Guajactinktur, die seit langer Zeit als Blutnachweis benutzt wird. Sie wird aber auch durch zahlreiche pflanzliche und tierische Säfte gefärbt. Besser ist es, mit chemisch reinen Substanzen zu arbeiten, und da hat man denn z. B. Guajakol (rot) benutzt oder Benzidin (blau) oder α -Naphthol + p-Phenylendiamin u. v. A., die bei Oxydation bestimmt gefärbt werden. Für die quant. Best. ist wichtig, daß man auch bestimmte Stoffe rein erhalten kann, z. B. Purpurogallin aus Pyrogallol. Diese Reaktionen finden sich spärlich in den verschiedensten Geweben, treten aber sofort stärker hervor, wenn man H_2O_2 zusetzt.

Hier ist der schon erwähnte Fall realisiert, daß zwar das F. Peroxydase vorhanden ist, die zu seiner Wirkung nötigen Peroxyde aber fehlen oder spärlich sind. Von den pflanzlichen Phenolasen sei die Lakkase erwähnt, weil sie am ersten genauer untersucht wurde. Sie bewirkt die schöne Schwarzfärbung des japanischen Lackes aus dem zuerst gelben Saft, ist aber kein darauf spezifisches F.

Im Tintenbeutel der Sepia und in melanotischen Tumoren findet sich ein F., das Adrenalin zu dunklen Pigmenten oxydiert (*Neuberg*).

Peroxydasen. Peroxydasen, also solche Fermente, die nur bei Gegenwart von H_2O_2 wirken, hat man im Tierkörper fast überall, aber immer nur an einige bestimmte Gewebeelemente, vor allem die Leukocyten, gebunden aufgefunden und zum Teil einigermaßen isoliert. Zu ihrem Nachweis benutzt man außer den angegebenen Farbenreaktionen der aromatischen Substanzen auch die Jodabspaltung aus KJ-Lösung sowie die Oxydation von Ameisensäure zu Kohlendioxyd.

Diese P. sind ziemlich beständig und vertragen höhere Hitzegrade als die meisten anderen F. *Willstätter* hat aus Meerrettich eine höchst wirksame P. erhalten, die anscheinend eisenhaltig ist und ein Glykosid vom Mol. Gew. etwa 500 mit 3 Atomen N, 1 Mol. Pentose und 1 Mol. eines anderen Zuckers darstellt.

Im übrigen werden eine Reihe der typischen Peroxydasereaktionen ganz ebenso durch rein anorganische Systeme, z. B. Eisen- oder Mangansalze mit H_2O_2 bewirkt. Nach *Warburg* findet zum mindesten die tiefer gehende Oxydation in den Zellen durch Adsorptionskatalyse (§ 98) unter Mitwirkung von Schwermetallen, z. B. Eisen, statt. Auch der Blutfarbstoff gibt einige Farbenreaktionen (Guajacbläuung), die wohl auf dem Eisengehalt beruhen; er wirkt wie eine schwache Peroxydase.

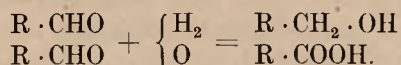
§ 118. Oxydoredukasen.

Der tatsächliche Vorgang der Wirkung dieser Fermente bleibt derselbe, ob wir sie als hydroklastische F. oder als Dehydrasen auffassen (§ 116).

Der Sauerstoff geht an einen leicht oxydablen Stoff („Acceptor“) und oxydiert, der Wasserstoff aber reduziert. Bei diesen Vorgängen tritt also gleichzeitig Oxydation und Reduktion auf, und zwar auf Kosten des Wassers (hydroklastische Oxydoreduktion).

Es ist nun sozusagen ein Zufall, ob der Vorgang der Oxydation oder der Reduktion auffälliger hervortritt, und infolgedessen hat man verschiedene oxydierende und reduzierende Fermente vermutet. Rein reduzierende F. gibt es aber nicht, es handelt sich wie gesagt stets um gleichzeitige Oxydation und Reduktion in einer sog. gekoppelten Reaktion.

Eine solche Reaktion hat man lange als Oxydasenreaktion angesehen, nämlich die Oxydation von Aldehyden zu Säuren unter dem Einfluß einer **Aldehydase**. Solche F. kommen in den tierischen Organen vor und sind auch isolierbar. In Wirklichkeit aber tritt hier gleichzeitig eine Reduktion ein. Diese Reduktion kann sich auf einen anderen anwesenden Stoff richten, oder aber auch auf ein anderes Molekül desselben Aldehyds. Dann erfolgt die sog. *Cannizarosche* Reaktion, in der ein Mol. des Aldehyds zur Säure oxydiert, ein anderes zum Alkohol reduziert wird nach folgender Formel:



Das Ferment, das anscheinend bei den Gärungserscheinungen (§ 30) und im Stoffwechsel eine große Rolle spielt, nennt man nach *Parnas* auch Aldehydmutase.

In diesem Fall ist zufällig also die Oxydation des Aldehyds allein zuerst beobachtet worden. In einem anderen Fall ist man zuerst auf die Reduktion eines anwesenden Stoffes aufmerksam geworden, und hat deshalb auf eine Redukase geschlossen.

Wenn man nämlich frische Milch mit Formaldehyd und Methylenblau zusammenbringt, wird das letztere durch Reduktion entfärbt. Diese sog. *Schardingersche* Reaktion ist aber nichts anderes, als eine durch ein Ferment beschleunigte Oxydoreduktion, wobei der Aldehyd die Rolle des Acceptors für Sauerstoff, das Methylenblau für Wasserstoff spielt. Ähnlich verhält sich Methylenblau gegen Bernsteinsäure bei Gegenwart eines Muskelfermentes. Dabei entsteht Fumarsäure (Dehydrierung der Bernsteinsäure).

Bernsteinsäure wird aber auch ohne Zusatz eines Wasseracceptors durch Muskelfermente dehydriert, so daß im Gewebe selbst solche Acceptoren vorhanden sein müssen (s. u.). Aus der Fumarsäure entsteht weiter durch Aufnahme von H_2O z. T. Äpfelsäure.

Solche Prozesse der Oxydoreduktion spielen anscheinend im Zellstoffwechsel eine ganz hervorragende Rolle, indem ein großer Teil der vitalen Oxydationen auf diesem Wege verläuft (§ 39). Freilich entstehen ja dabei andererseits auch wieder stark reduzierte Stoffe, und so könnte das Ziel des Stoffwechsels, die totale Oxydation, nicht erreicht werden, wenn nicht schließlich doch der Luftsauerstoff herangezogen würde.

Dies läßt sich ebenso nach den älteren Auffassungen, wie nach der *Wieland*-schen Theorie erklären. Nach der ersten beruht die Einwirkung des Sauerstoffes auf der Vermittlung der echten Oxydasen, denen die Rolle zufällt, den an die Wasserstoffacceptoren angelagerten Wasserstoff wieder zu Wasser zu oxydieren und so die Acceptoren wieder arbeitsfähig zu machen. Nach *Wieland* so, daß eben der Sauerstoff selbst als Acceptor für den überschüssigen Wasserstoff auftritt und ihn zu Wasser bindet. Jedenfalls schafft der Luftsauerstoff schließlich den übrigbleibenden Wasserstoff durch Oxydation zu Wasser endgültig fort, und zwar mit Hilfe oxydierender Fermente. Wo solche Oxydasen fehlen, entstehen tatsächlich im Stoffwechsel stets neben stark oxydierten auch stark reduzierte Stoffe, wie bei der Hefe, die normalerweise neben CO_2 aus dem Zwischenprodukt Acetaldehyd Alkohol; oder — bei Hinderung dieser Reduktion — durch Hydrierung eines anderen Teiles des aufgespaltenen Zuckermoleküles Glycerin bildet (§ 30), und die auch sonst eine sehr starke Reduktionskraft aufweist, so z. B. Nitrokörper, Disulfide und Ketone reduziert (*Neuberg*). Daß diese Reduktionskraft, wenn freier Sauerstoff fehlt, auch tierischen Zellen zukommt, daß diese dann z. B. aromatische Nitrokörper reduzieren, hat *W. Lipschitz* kürzlich gezeigt.

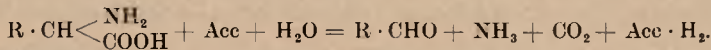
Nach *Hopkins* spielt bei allen diesen wechselseitigen Oxydationen und Reduktionen sein Glutathion (§ 12) eine große Rolle. Daß die reduzierende Wirkung von Zellen mit der Sulfhydrylgruppe ($-SH$) verbunden sein kann, hat schon vor längerer Zeit *Heffter* gezeigt. Hier liegt nun ein wohlcharakterisierter Körper mit dieser Gruppe $-SH$ vor, der sich ebenso leicht oxydiert wie reduziert. Ist er als $-S-S-$ Form vorhanden, dient er als Acceptor für Wasserstoff; und dieser labile Wasserstoff kann wieder als Acceptor für Sauerstoff dienen und dann zu Wasser verbrennen, so daß dieser Stoff als ein Katalysator der Zellatmung dienen kann. Ob er reduziert oder oxydiert, hängt vom p_H ab. Bei 6,8 ist das Sulphydrat beständig, das Disulfid nimmt also H_2 auf, ohne ihn wieder abzugeben, unterhalb 7,4 ist das Disulfid beständig, das Sulphydrat gibt also H_2 z. B. an Methylenblau ab. Die *Hopkins*sche Entdeckung eröffnet neue Perspektiven in den Mechanismus der Zellatmung.

§ 119. Tyrosinase.

Zu diesen Oxydoreduktasen gehört auch ein bisher zu den echten Oxydasen gerechnetes F., die Tyrosinase.

Beim Einwirken pflanzlicher und tierischer Säfte bildet sich aus Tyrosin und einigen ähnlichen Substanzen ein brauner Farbstoff. Das F. findet sich in beiden Reichen sehr weit verbreitet und scheint eine wichtige physiologische Rolle beim Entstehen aller Arten von dunklen Pigmenten, z. B. der Melanine usw., zu spielen (§ 40). Auch aus Adrenalin bildet sich so ein Pigment, das sich in Sepia und in Melanosarkomen vorfindet, aber von der Tyrosinase verschieden ist.

Dieser Prozeß scheint sehr kompliziert zu sein. Nach den neueren Arbeiten (Chodat, Bach, Haehn) geht hier zunächst eine Oxydoreduktion vor sich, die bei Gegenwart eines Wasserstoffacceptors anderer Art zu einer Oxydation der Aminosäure unter Abspaltung von CO₂ und NH₃ führt:



Eine solche Reaktion ist rein chemisch bekannt, die sog. *Streckersche* Reaktion der Aminosäuren, bei der Alloxan als Wasserstoffacceptor auftritt. Dann wäre also das erste Oxydationsprodukt ein Aldehyd, beim Tyrosin also p-Oxyphenylacetaldehyd:

$\text{C}_6\text{H}_4 \begin{matrix} \text{OH} \\ \text{CH}_2 \end{matrix} \cdot \text{CHO}$. Diese aromatischen Aldehyde sind aber sehr leicht oxydabel, so daß dann also, eventuell noch unter Mitwirkung von echten Oxydasen, eine weitere Oxydation dieses ersten Produktes und Kondensation zu den Pigmenten erfolgt. Mit diesem Befund ist also der erste Fall fermentativer Desaminierung gegeben (§ 84, 114).

Ein der T. verwandtes, aber nicht damit identisches F. soll die Bildung der normalen Hautpigmente des Menschen und der Kokons der Schmetterlingspuppen bewirken. Es wirkt spezifisch auf p-Dioxyphenylalanin und ist Dopaoxydase genannt worden. Das Dioxyphenylalanin soll in der Haut aus einer Vorstufe (Tyrosin?) entstehen (*Bloch*).

§ 120. Katalase.

Eine völlig abgesonderte Stellung nimmt ein Ferment ein, das man als Katalase bezeichnet. Am besten bringt man es im Anschluß an die Oxydasen, obwohl es nicht direkt zu ihnen gehört. Es hat nämlich die Funktion, H₂O₂ zu zerlegen, und zwar in der Art, daß 2 Moleküle in 2H₂O + O₂ zerfallen. Es wird also molekularer O₂ gebildet, und damit steht im Einklange, daß die Katalase keinerlei oxydierende Wirkungen vollzieht. Die K. ist fast überall verbreitet, wo lebende Zellen sich befinden. Anfänglich glaubte man, daß diese Zerlegung von H₂O₂ nur eine besondere Eigenschaft aller Fermente sei, und erst neuerdings nimmt man ein eigenes F. an. Seine Bedeutung ist noch ganz hypothetisch, wahrscheinlich hat es die Fähigkeit, überschüssige organische Peroxyde in den Zellen zu zerstören. H₂O₂ selbst kommt in lebenden Geweben nicht vor.

Die Wirkung der K. ist auffallend ähnlich der einer Reihe anorganischer Katalysatoren, vor allem der kolloidal gelösten Metalle, z. B. darin, daß minimale Mengen Blausäure bei beiden die katalysierende Kraft lähmen, die aber nach Entfernung des Giftes wieder auflebt.

Über die chemische Natur der K. ist noch wenig bekannt. Aus den wässrigen Lösungen, z. B. Blut, kann man sie durch Alkohol in wirksamer Form niederschlagen; sie scheint peptonähnlicher Natur zu sein.

§ 121. Gärungsfermente.

Diese F. bewirken die komplizierten Umlagerungen der Zucker, vor allem durch Hefen und Mikroben, wahrscheinlich aber auch im Tierkörper. Über die Vorgänge selbst, nämlich die Milchsäuregärung und die alkoholische Gärung, ist das wesentliche bereits (§ 30) gesagt. Wahrscheinlich handelt es sich bei beiden um einen einheitlichen Prozeß. Durch die Wirkung einer Gruppe von F., die man als **Zymase** bezeichnet, wird in dem Molekül des Zuckers eine Umwandlung vorgenommen, bei der zunächst einige sehr labile Zwischenprodukte entstehen, unter denen Methylglyoxal $\text{CH}_3\text{CO} \cdot \text{CHO}$ in einer seiner Formen und Brenztraubensäure $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{COOH}$ jedenfalls die wichtigsten sind. Je nach den weiteren Bedingungen kann nun aus diesen Stoffen unter der Wirkung weiterer F. Milchsäure oder Alkohol und Kohlensäure entstehen.

Milchsäure entsteht aus Methylglyoxal durch einfache Wasseraufnahme:
 $\text{CH}_3\text{CO} \cdot \text{CHO} + \text{H}_2\text{O} = \text{CH}_3\text{CHOH} \cdot \text{COOH}$. Diese Reaktion wird durch ein Ferment Glyoxalase, eine Abart der Oxydoreduktasen, katalysiert.

Bei der Bildung der Kohlensäure spielt ein besonderes F. mit, das nur die Fähigkeit hat, aus Carbonsäuren das Carboxyl als CO_2 abzuspalten, die Carboxylase. Entdeckt wurde dieses F. an der Hefe von *Neuberg*, es kommt aber auch in Pflanzen und tierischen Geweben vor. Seine wichtigste Reaktion ist Bildung von Acetaldehyd aus Brenztraubensäure $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{COOH} = \text{CH}_3 \cdot \text{CHO} + \text{CO}_2$. Acetaldehyd, der als Zwischenprodukt der Gärung nachgewiesen ist, kann leicht durch Reduktion in Aethylalkohol übergehen.

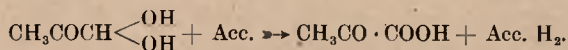
Für einen weitergehenden oxydativen Abbau der Zucker kann man sich die Vorstellung machen, daß die entstandenen labilen Zwischenkörper durch die eben beschriebene Wirkung von Oxydasen angegriffen und unter Aufnahme von Sauerstoff in Kohlendioxyd und Wasser zerlegt werden. Dieser Modus ist für Pflanzenzellen wahrscheinlich gemacht und könnte auch im Tierkörper beim Abbau der Kohlehydrate eine Rolle spielen, wie dort angedeutet (§ 39).

Am besten bekannt ist das alkoholbildende F. der Hefen. Lange Zeit nahm man an, daß es untrennbar mit der lebenden Zelle verknüpft sei, daß die Vergärung des Zuckers ein Stoffwechselvorgang der Hefe sei. Den bahnbrechenden Versuchen von *E. Buchner* verdanken wir die Kenntnis, daß diese Wirkung einem Ferment zuzuschreiben sei.

Buchners Methode der Isolierung beruht darauf, daß man die Hefezelle zerreibt und dann unter starkem Drucke mit einer hydraulischen Presse auspreßt. Dabei erhält man einen Preßsaft, der das F. enthält und Zucker vergärt. Auch die tote Zelle enthält das F., wenn man nur die Zellen sehr schnell tötet, z. B. mit Aceton, weil sonst das F. eher zugrunde geht als das Leben in der Zelle. Solche tote Hefe, die noch gärt, kommt als „Dauerhefe“ in den Handel. In den Preßsäften ist das F. sehr empfindlich, vor allem wird es durch ein anderes darin enthaltenes F., die Endotryptase der Hefe, schnell zerstört.

Wenn man Hefesaft dialysiert, geht die Gärkraft verloren; vereinigt man das Dialysat wieder mit dem Preßsaft, ist sie wieder hergestellt. Die Zymase bedarf also eines dialysablen Kofermentes (§ 102). Derselbe oder ein sehr ähnlicher Stoff findet sich in allen tierischen Geweben außer im Blut (*Meyerhof*). Er ist kochbeständig. Seine Natur ist noch nicht aufgeklärt. Mit der Fructosediphosphorsäure (§ 26) hat er nach neueren Forschungen von *Neuberg* nichts zu tun; diese spielt anscheinend überhaupt keine Rolle bei der normalen Gärung. Dagegen zeigen sich nach *Neuberg* deutliche Zusammenhänge zwischen der Fähigkeit chemischer Stoffe, durch Hefe reduziert zu werden, und ihrer aktivierenden Wirkung. In erster Linie wirken alle Aldehyde stark stimulierend, ebenso auch alle α -Ketosauren, die ja durch die Carboxylase in Aldehyde übergehen (§ 30);

ferner aber auch Nitrokörper, Disulfide, Thioaldehyde usw. Diese Rolle dieser Stoffe beruht wahrscheinlich darauf, daß sie als Acceptoren für den „Gärungswasserstoff“ fungieren, der bei der Dehydrierung des Methylglyoxals (resp. seines Hydrates) zu Brenztraubensäure frei wird:



Durch schnelle Beseitigung dieses Wasserstoffes steigern sie namentlich zu Beginn der Gärung die Reaktionsgeschwindigkeit, bis der normale Aktivator, der Acetaldehyd, in genügender Menge gebildet ist. Ob der Aktivator der tierischen Gewebe etwas anderes ist, ist noch nicht festgestellt; im Prinzip wird es wohl auf dasselbe herauskommen. Besonders interessant ist die stimulierende Wirkung der α -Ketosäuren, weil diese beim Eiweißumsatz entstehen (§ 84); hier liegt ein hochwichtiger Zusammenhang aufgedeckt, denn Eiweißfütterung bewirkt an sich Steigerung des Umsatzes, und dabei spielen diese „Aktivatoren“ wohl zweifellos mit.

Die Frage ist nun, ob man Zymase auch außerhalb der Hefe auffinden kann. Für die Pflanzenzelle ist das wohl mit voller Sicherheit erwiesen; namentlich keimende Samen, Wurzeln usw. bilden bei Abschluß von Luft erhebliche Mengen Alkohol, und aus den Preßsäften läßt sich die Zymase isolieren. Nur geht bei Anwesenheit von Sauerstoff der Vorgang leicht weiter, indem Oxydation auftritt, und dann stellt sich zwar CO_2 , aber kein Alkohol ein.

In tierischen Geweben gibt es insofern Zymasen, als es sich um den Angriff auf das Zuckermolekül in der verwandten Form der Milchsäurebildung (§ 30) handelt. Es gibt in den Geweben, vor allem nachweisbar in den Blutzellen, das glykolytische Ferment, das aus Zucker Milchsäure formt. Aus den Organen ist es zwar nicht isoliert, wohl aber bilden der Muskel und andere überlebende Organe aus Zuckern ebenfalls Milchsäure. Dieses Ferment soll durch ein dem Pankreas entstammendes Koferment aktiviert werden (§ 248). Dies, und seine etwaige Verminderung beim Diabetes, ist unsicher, aber seine Existenz als solche steht fest.

Fraglich aber ist, ob echte Alkoholbildung auftritt (vgl. § 1). *Stoklasa* hat durch Auspressen von Organen und Ausfällen mit Alkoholäther das Ferment isolieren können, das Alkohol und CO_2 liefert; die Gegner behaupten allerdings, daß dies Bakterienwirkung sei. Die Sache ist unentschieden; im normalen Stoffwechsel aber spielt die Alkoholbildung wohl schwerlich eine Rolle, da der Zucker wohl schon in Form der Zwischenstoffe (§ 30) oxydiert wird. Der reduzierende Umweg über den Alkohol kann wohl nur unter bestimmten Bedingungen in Frage kommen.

V. Antigene und Antikörper.

§ 122. Allgemeines.

Unter dem Namen Antigene versteht man eine Reihe von Stoffen, deren Charakteristikum es ist, daß sie bei der Einführung in dafür geeignete Tiere einen streng spezifischen Antikörper bilden, welcher die Fähigkeit hat, die Wirkung des betr. Antigens aufzuheben oder zu schwächen.

Diese Eigenschaft der Antikörperbildung ist zuerst an den sogenannten Toxinen der Bakterien beobachtet worden, später aber hat sich herausgestellt, daß die Fähigkeit zur Antikörperbildung viel weiter verbreitet ist. Es gibt nicht nur einige tierische Gifte, die den bakteriellen Toxinen sehr ähnlich sind, sondern auch eine große Anzahl anderer Substanzen im Blute und in Zellen, denen diese Eigenschaft gemeinsam ist, während ihre sonstige Wirkung eine durchaus verschiedene ist. Eine chemische Körperklasse sind also die Antigene nicht; wenn ihnen chemisch etwas gemeinsam ist, so ist es die kolloide Natur, die aller Wahrscheinlichkeit nach mit der Antikörperbildung in engem Zusammenhange steht. Es hat sogar den Anschein, als ob alle Kolloide biologischer Herkunft Antigene sind.

Mag auch die Art der Wirkung der Antigene eine recht verschiedene sein, wie wir noch sehen werden, so ist ihnen der weitere Umstand gemeinsam, daß ihre Wirkung eine streng spezifische ist, spezifisch sei es für bestimmte Tierarten, Artspezifität, oder für bestimmte Zellen oder Zellgruppen, Organspezifität.

§ 123. Seitenkettentheorie.

Um diese Spezifität zu erklären, nimmt man im Sinne der *Ehrlich*schen Seitenkettentheorie an, daß zwischen den Antigenen und den Stoffen, auf die sie wirken, ganz enge spezifische Beziehungen chemischer Art bestehen müssen, die für das Zustandekommen der Wirkung ausschlaggebend sind. Wenn z. B. ein Antigen auf eine Nervenzelle giftig wirken soll, wie das Toxin des Tetanus, so müssen bestimmte Gruppen vorhanden sein, die eine gegenseitige Bindung zwischen Gift und Zelle ermöglichen. Entfällt diese Möglichkeit der „spezifischen Bindung“, so bleibt auch die Wirkung völlig aus. Die Gruppen, welche im Giftmolekül und in der Zelle sich vorfinden, bezeichnet man mit *Ehrlich* als „Haptophoren“, während man die Gruppe des Antigens, auf der die Wirkung beruht, als „Ergophore“ bezeichnet. Sitzen die Haptophoren an den Zellen, so bezeichnet man sie im speziellen noch als Rezeptoren. Worauf diese spezifische Bindung beruht, kann man nicht mit Sicherheit sagen. Sehr wahrscheinlich spielen dabei auch rein chemische Beziehungen vor allem

stereochemischer Art eine Rolle, wie wir dies auch bei den Fermenten gesehen haben; sicher aber hat die Eigenschaft der Antigene als Kolloide dabei die allergrößte Bedeutung. Wenn man auch wohl nicht so weit gehen darf, alle Spezifitäten auf kolloide Adsorptionsbindungen zurückzuführen, so sind Bindungen solcher Art ohne Zweifel hier ebenso beteiligt wie bei den Fermenten.

Auf der Tatsache, daß die Antigene mit den gegen ihre Wirkung empfindlichen Zellen auf Grund der spezifischen Bindung reagieren, beruht die Theorie der Antikörperbildung gegen sie seitens der lebenden Zelle. Es ist dies der zweite Satz der *Ehrlich*schen Seitenkettentheorie, der besagt: Dieselben chemischen Gruppen, die an der Zelle sitzend, das Antigen verankern und dadurch seine Wirkung ermöglichen, können nach der Abtrennung von der Zelle als Antikörper wirken. Denn sie besitzen ja immer noch die spezifische Konfiguration, die sie befähigt, mit dem Antigen zu reagieren. Wenn aber eine Substanz vorhanden ist, die mit Antigenen sich bindet, so wird dies durch die Bindung an diese Substanz abgesättigt, von anderen lebenden Zellen abgelenkt, und dadurch seine schädliche Wirkung paralytisiert. Auch dies verhält sich ebenso bei den Fermenten, wo wir Stoffe finden, die nur das Ferment binden, ohne von ihm angegriffen zu werden, es aber eben dadurch von der Wirkung auf andere Substrate ablenken (§ 102). Die Antikörper sind also Zellprodukte, losgerissene Seitenketten der Zelle, die dann als Schutzmittel fungieren. Während sie also, solange sie an der Zelle selbst sitzen, das Antigen geradezu auf die Zelle hinlenken, lenken sie es ab, wenn sie frei in den Säften kreisen. Welcher chemischen Art diese losgerissenen Ketten sind, davon haben wir keine sichere Vorstellung; wir wissen nur, daß die Antikörper hochmolekulare Kolloide eiweißähnlicher Natur sind, die von den Eiweißkörpern des Blutes äußerst schwer zu trennen sind. Sie treten auch im Reagenzglas in deutliche chemische Beziehungen zu den zugehörigen Antigenen, und man hat sich sehr viel Mühe gegeben, diese chemischen Beziehungen näher zu kennzeichnen. Dabei stieß man auf Verhältnisse von außerordentlicher Kompliziertheit, die an dieser Stelle nicht zu schildern sind.

Nur eine Sache sei noch hervorgehoben. Bei der Untersuchung der Absättigung einer gegebenen Menge Antikörper durch sein zugehöriges Antigen ergab sich, daß in den Lösungen vieler Antigene sich Stoffe vorfinden, die zwar das Bindungsvermögen zum Antikörper besitzen, aber nicht die dem Antigen zukommende physiologische Wirkung. Man erkennt dies daran, daß unter Umständen ganz verschiedene Mengen wirksames Antigen die gleiche Menge Antikörper gerade absättigen. Es handelt sich dabei also um Substanzen, bei denen zwar die Haptophore erhalten geblieben, aber die Ergophore verloren gegangen ist. Solche Stoffe bezeichnet man bei den Toxinen, bei denen sie am sichersten beobachtet worden sind, als Toxoide und allgemein als Antigenoide. Sie bilden sich zum Teil erst beim Altern oder sonstigen Veränderungen der Antigenlösung und tragen eben zu der ungemeinen Schwierigkeit, die Bindungsverhältnisse zu entwirren, wesentlich bei. Diese Fragen haben zwar ein erhebliches Interesse für die Immunitätsforschung, können aber hier nicht weiter erörtert werden. Nur darauf sei noch hingewiesen, daß gerade bei diesen Bindungserscheinungen außerhalb des Körpers die moderne Kolloidchemie eingesetzt hat, um Aufklärung zu schaffen, und es ist jedenfalls sehr wahrscheinlich, daß auch hier Dispersitätsveränderungen beim Altern

usw. der Kolloide, sowie Adsorptionsbindungen zwischen Antigen und Antikörper eine große Rolle spielen.

§ 124. Bau der Antigene.

Unter den Antigenen selbst muß man, wie sich aus dem Studium der Bindungsverhältnisse zwischen ihnen und den lebenden Zellen ergeben hat, zwei Arten unterscheiden. Die einen sind einfachere Substanzen. Sie enthalten in ihrem Molekül eine Haptophore und eine Ergophore. Sie sind repräsentiert vor allem durch die Toxine der Bakterien und die ihnen sehr nahestehenden tierischen Toxine.

Eine zweite Gruppe zeigt einen viel komplizierteren Bau. Sie bestehen aus einer an sich unwirksamen Substanz, dem Ambozeptor, die sich aber an die empfindliche Zelle bindet und dann ihrerseits wieder eine zweite Substanz bindet, die erst die Wirkung vollzieht, das Komplement. Beide Substanzen sind zum Zustandekommen der spezifischen Wirkung auf die Zelle nötig, beide sind unter sich wieder in spezifischer Weise gebunden. Es sind also vier Haptophoren nötig: eine an der Zelle (Rezeptor), eine dazu passende am Ambozeptor, an diesem eine zweite für die Bindung des Komplements und schließlich eine dazu passende an diesem. Wenn irgendwo an einer dieser Stellen die Bindungen nicht passen, wird das ganze System unwirksam. Dieser Umstand bedingt die ganz außerordentlich verfeinerte Spezifität dieser Art von Antigenen, wie wir sie am sichersten bei den Hämolytinen beobachten können. Beide Stoffe sind wieder Antigene, denn gegen beide für sich kann man Antikörper erzeugen, Antiambozeptoren und Antikomplemente. Das Komplement endlich trägt die wirksame Gruppe, die Ergophore, die schließlich z. B. die Läsion des Blutkörperchens vollzieht, eine Wirkung fermentähnlicher Natur. Auch hier werden schließlich die Dinge ungemein verwickelt vor allem dadurch, daß auch wieder Komplementoide vorkommen, die sich zwar an den Ambozeptor binden, aber nicht auf das Substrat wirken, dadurch das ganze System unwirksam machen und eventuell Antikörper vortäuschen können. Außerdem aber ist auch das sog. Komplement wieder nicht eine einheitliche Substanz, sondern läßt sich noch in zwei Stoffe trennen (Endstück und Mittelstück). Dadurch wird die Sache natürlich noch komplizierter.

Über die biologische Entstehung beider Komponenten ist noch nicht viel Sicheres bekannt. Die Ambozeptoren sind Zellprodukte verschiedener Organe, die sich bilden, wenn fremde Zellen in den Körper gelangen, wie Bakterien oder Blutkörper; dann wirken diese eigentlich als Antigene und die Ambozeptoren als Antikörper, sie kommen aber auch in normalen Seren vor. Die Komplemente sind Bestandteile normaler Sera und stehen in einem noch nicht sicher aufgeklärten Zusammenhang mit den Leukocyten. Wir sehen hier also, daß Antikörper gleichzeitig Antigene sein können, die wieder Antikörper bilden: chemisch sind diese Gruppen gar nicht ohne weiteres zu trennen, und ihre Auffassung in dem einen oder anderen Sinne hängt nur von ihrer biologischen Bewertung ab.

Die wichtigsten Antigene und Antikörper sind folgende:

§ 125. Toxine.

Die Toxine sind einfache Antigene, die vor allem von einigen Bakterien (Diphtherie, Tetanus), von einigen Pflanzen (Ricin, Abrin) und einigen Tieren

abgesondert werden. Hier am wichtigsten sind die Schlangentoxine, unter denen man zwei Hauptgiftgruppen unterscheidet, das Neurotoxin, das sich hauptsächlich an die nervöse Substanz des vergifteten Tieres bindet, und ein Gefäßgift, das Hämorrhagin. Daneben kommt noch ein Hämolyisin vor (s. u.). Beide Giftgruppen sind in den verschiedenen Giftsekreten der Schlangen in verschiedener Weise gemischt, das Cobragift enthält fast nur Neurotoxin, das der Klapperschlangen vorwiegend Hämorrhagin. Die chemische Natur dieser Gifte ist unerforscht; indessen hat *Faust* aus dem Cobragift einen anscheinend reinen Stoff isoliert, der den Saponinen der Pflanzen nahesteht und als Ophiotoxin bezeichnet worden ist, und einen ähnlichen aus *Crotalus*-gift. Diese tierischen Sapotoxine (vgl. § 45) sind stickstofffreie, den Gallensäuren nahestehende Stoffe, die sich anscheinend weit verbreitet im Tierreich finden, so im Bienengift, im Pfeilgift aus dem südafrikanischen Käfer *Diamphidia locusta*, im Fischgift und *Aplysiagift*. Dadurch rückt die chemische Aufklärung dieser früher so rätselhaften Körper allmählich näher. Diese relativ einfachen Stoffe sind keine Antigene mehr; sie sind im nativen Schlangengift an Kolloide gebunden und haben dadurch Antigencharakter. Ähnliche Gifte kommen in Spinnen, Skorpionen usw. vor. Sie geben bei der Einführung in den Tierkörper Antitoxine, die ihre Giftigkeit absättigen. Genau dasselbe kann man beobachten, wenn man Bakteriengifte in den Tierkörper einführt, wie dies vor allem beim Diphtherietoxin in jeder Hinsicht genau untersucht worden ist. Dann finden sich im Serum spezifische Antitoxine. Es sind chemisch unbekannte Substanzen kolloider Natur, im Serum an die Globuline gebunden.

Toxine wie Antitoxine sind Kolloide und zeigen deshalb Eigenschaften, die allen Kolloiden zukommen: große Empfindlichkeit gegen allerlei chemische Einflüsse, wie Säuren und Alkalien, sowie gegen höhere Temperatur, Ausfällbarkeit durch bestimmte Salze usw. Aus allen diesen Gründen sind sie ebenso wie die ihnen chemisch ähnlichen Fermente so schwer rein darzustellen, speziell von den Proteinen zu trennen.

§ 126. Cytotoxine.

Die weiteren Antigene seien nur kurz aufgezählt, da sie trotz ihrer großen und ständig wachsenden Bedeutung für die Immunitätslehre chemisch noch so unbekannt sind, daß eine genauere Erörterung an dieser Stelle zu weit führen würde.

Einfacher, also nicht zusammengesetzter Natur sind wahrscheinlich außer den Toxinen die Agglutinine, die sich im Serum finden und eindringende fremde Zellen (Bakterien) zum Verklumpen bringen. Ihnen sehr nahe verwandt die Präzipitine, die entstehen, sobald körperfremdes gelöstes Eiweiß in den Körper gelangt. Sie haben die Fähigkeit, mit diesem Eiweiß in ziemlich strenger Spezifität Niederschläge zu geben. Wenn man also Menschenblut einem Kaninchen ingeriert, bildet es ein Präzipitin gegen dieses: das Kaninchen-serum gibt mit Menscheneiweiß einen Niederschlag (forensische Blutprobe).

Komplexer Natur, d. h. aus Ambozeptor und Komplement bestehend, sind diejenigen Stoffe, die sich im Körper bilden, wenn fremde Zellen eindringen, vor allem also Bakterien und Blutkörperchen, aber auch andere Körperzellen fremder Art, die sogenannten **Cytotoxine**. Am besten unter-

sucht sind die Hämolyse. Sie bewirken eine Veränderung des Erythrocyten in der Art, daß der Farbstoff austritt und die Lösung sich rot färbt. Dabei wird meist nur der Ambozeptor als Antikörper neu gebildet, das zugehörige Komplement ist in jedem frischen Serum vorhanden.

Wenn man also in einem Serum Antigen und zugehörigen Ambozeptor zusammenbringt, so binden sie das Komplement unter Umständen quantitativ, so daß der Vorrat erschöpft ist. Bringt man dann erneut ein System Antigen + Ambozeptor (z. B. Blutkörper + Hämolyse), aber ohne Komplement, in das Serum, so kann es nicht mehr zur Wirkung kommen, weil kein Komplement mehr vorhanden ist. Darauf beruht das in letzter Zeit so wichtig gewordene Phänomen der „Komplementbindung“, mit dem man unter Umständen das Reagieren eines sonst nicht nachweisbaren Antigens mit seinem spezifischen Antikörper nachweisen kann. (*Wassermannsche Reaktion*, z. B. bei Syphilis).

Injiziert man also einem Hammel Rinderblut, so enthält das Serum dieses Hammels ein fast streng spezifisch wirkendes Immunhämolyse gegen Rinderblut, das z. B. auf Menschenblut nicht wirkt, weil der entstandene Ambozeptor darauf nicht eingestellt ist.

Ähnliche Hämolyse finden sich vielfach in der Natur, so in Organen, in normalen Seren, im Schlangengift.

Das Hämolyse des Cobragiftes wird durch Lecithin stark aktiviert. Über die Ursache dieser Erscheinung ist viel diskutiert worden, bis sich herausgestellt hat, daß das Schlangengift eine Lipase enthält, die aus dem Lecithin Fettsäure abspaltet; die dadurch entstehenden fettsauren Salze (Seifen) wirken als die eigentlichen Hämolyse.

Ähnlich scheinen auch bei anderen Hämolyse Lipasen mitzuwirken, und Ölsäure als eigentlich hämolytische Substanz aufzutreten, doch sind die Einzelheiten noch wenig geklärt.

Ebensowenig kann an dieser Stelle auf die zweifellos wesentliche, aber in Einzelheiten unklare und umstrittene Rolle eingegangen werden, welche die Lipoide bei anderen Antigenreaktionen, so bei der Wassermann-Reaktion und ähnlichen serologischen Reaktionen spielen. Diese Dinge haben zwar große Bedeutung für die spezielle Immunitätslehre, aber nicht für die Biochemie im Allgemeinen.

Noch viel weniger chemische Kenntnisse haben wir bei den Erscheinungen der Baktericidie, wo durch solche Systeme Bakterien im Tierkörper zerstört oder abgetötet werden, und den eigentlichen Cytotoxinen, die sich gegen Organzellen, Spermatozoen usw. richten.

Eine Reihe weiterer Antigene resp. Antikörper kann man überhaupt nur aus bestimmten Erscheinungen erkennen. Näheres ist über sie noch gar nicht bekannt. So die Aggressine der Bakterien, die sich vor allem gegen die Leukocyten richten, und die ihnen entgegen wirkenden Schutzstoffe dieser Zellen, die Oponine usw.

§ 127. Anaphylaxie.

Nur ein sehr wichtiges Phänomen sei hier noch kurz gestreift, das zustande kommt, wenn im Tierkörper eine Reaktion zwischen Antigen und Antikörper eintritt. Es ist die sogenannte Anaphylaxie. Das typische Bild ist z. B. folgendes: Man injiziert einem Tier fremdes Eiweiß (z. B. Serum) in kleiner Menge: es erleidet nicht den geringsten Schaden dadurch. Gibt man ihm aber nach einiger Zeit wieder eine geringe Menge desselben Eiweißes, so stirbt es unter akuten Erscheinungen, bei denen vor allem ein gewaltiger Temperatursturz und Lungenblähung auffällt. Wenn auch durchaus noch nicht alles klar ist, sieht man doch wenigstens einen möglichen Grundzug der Erscheinung. Gegen das eingeführte Eiweiß ist ein Antikörper gebildet worden. Injiziert man nun eine neue Menge, so reagiert diese mit dem vorhandenen Antikörper,

und zwar wird dabei das neu eingeführte Eiweiß gespalten, und eins dieser Spaltprodukte ist das so schwer giftige „Anaphylatoxin“ (*Friedberger*). Es ist sehr auffällig, daß hier also eine „Schutzreaktion“, nämlich das Reagieren eines fremden Antigens mit einem im Körper gebildeten Antikörper, geradezu einen Schaden für den Organismus stiftet. Diese Anaphylaxiereaktion hat sicherlich eine über das Interesse der reinen Immunitätslehre hinausgehende Bedeutung, jedoch befindet sich ihre chemische Erforschung noch in den Anfängen. Sie steht sicherlich mit dem Eiweißabbau in naher Beziehung. Es gibt anscheinend Abbauprodukte von sehr toxischer Natur. Man hat an heterocyclische Stoffe, neuerdings z. B. an das Histamin (§ 46) gedacht. Beim normalen Abbau bilden sich diese stets in geringer Menge und werden sofort weiter verändert. Führt man nun einen fremden Eiweißkörper in die Blutbahn ein, so bildet sich ein „Abwehrferment“ aus. Injiziert man nun denselben Eiweißkörper zum zweiten Male, so wird er durch dieses Ferment sehr schnell abgebaut, es entstehen toxische Abbaustoffe und es tritt das Bild der Anaphylaxievergiftung auf. Damit scheint eine Hauptursache dieser Erscheinung gegeben zu sein. Es stehen freilich sowohl diese Grundanschauung, wie auch viele Einzelheiten noch in lebhafter Diskussion, so daß wir uns mit diesem Hinweis begnügen müssen.



Analytisch-Physiologischer Teil.

**Chemische Funktion der Gewebe
und des Organismus.**

**I. Zusammensetzung der lebenden
Substanz, die Nährstoffe.**

§ 128. Protoplasma.

Alle wesentlichen Vorgänge des Lebens spielen sich an und in den Zellen ab. Dies gilt ebensowohl für die biophysikalischen, wie für die biochemischen Prozesse. Den ersteren — Reizbeantwortung, Bewegung, elektrische Ströme usw. — liegen stets chemische oder physikalisch-chemische Prozesse zugrunde, wenn wir auch noch nicht stets in der Lage sind, zwischen beiden die Brücke zu schlagen.

In den Flüssigkeiten des Körperinnern herrscht zwar kein absoluter chemischer Stillstand, es spielen sich auch in ihnen chemische Vorgänge ab; sie sind aber quantitativ wie qualitativ von minderem Range. Die entscheidenden Vorgänge spielen sich an jener Substanz ab, welche den Inhalt der Zellen ausmacht, der lebenden Substanz, die man meist mit dem Namen Protoplasma bezeichnet. Für den wichtigsten aller Vorgänge, die Oxydation der Körperstoffe durch Sauerstoffverbrauch unter Abgabe von Kohlensäure, verdanken wir den Nachweis dieses festen Fundamentes der Biochemie *Eduard Pflüger*. Er zeigte an seinem berühmten „Salzfrosch“, der anstatt Blut eine dünne Kochsalzlösung in seinen Adern hatte, daß er auch O_2 aufnimmt und CO_2 abscheidet, daß also nicht das Blut, wie man früher annahm, der Schauplatz der vitalen Oxydationen ist.

Unter dem Namen Protoplasma versteht man heute meist das Ganze der lebenden Substanz der Zelle, unter Erweiterung des historischen Begriffes, der es im Gegensatz zum Zellkern gestellt hatte. Wenn wir die Bestandteile der Zelle nach unseren heutigen Anschauungen trennen wollen, so scheiden wir die eigentliche lebende Substanz von sekundären Bildungen, den paraplastischen Substanzen: Einschlüsse im Protoplasma (Fett, Glykogen usw.), Substanzen der Zellwand, Interzellular- und Stützsubstanzen (Zellulosemembranen, Bindegewebe, Knorpel usw.). Diese werden zwar von der eigentlichen lebenden Substanz mit ernährt und erhalten, nehmen aber aktiv an den entscheidenden chemischen Umsetzungen nicht teil.

Freilich bleibt diese Unterscheidung mehr begrifflich ordnend, als praktisch durchführbar; denn wir können auch hier eine scharfe Grenzlinie zwischen „lebend“ und „nichtlebend“ nicht ziehen.

Ebensowenig können wir über die chemische Natur des „Protoplasma“ etwas Erweisbares aussagen, wir geraten hier sofort auf das Gebiet der Hypothese, wenn nicht der Spekulation. Was wir chemisch untersuchen können, tritt uns als ein Gemisch entgegen, in dem Proteine die Hauptrolle spielen.

Ob aber auch die lebende Substanz ein solches Gemisch ist, und ob dies Aufeinanderwirken der verschiedenen Komponenten die Vorgänge in und an der Zelle herbeiführt, oder ob es eine chemische Substanz: Proto-

plasma gibt, darüber ist unendlich viel geschrieben worden; eine Entscheidung ist aber nicht zu treffen. *Hermann, Pflüger, Verworn* u. a. haben das Protoplasma als ein gigantisches Molekül angesprochen, das infolge innerer Spannungen äußerst zersetzlich ist, sich aber immer wieder durch Assimilation regeneriert (*Verworns Biogen*); in der modernen Biochemie tritt diese Ansicht aber immer mehr zugunsten physikalisch-chemisch gedachter Wechselbeziehungen in den Hintergrund (*Zwaardemaker, Höber*). Nach dieser Ansicht ist die Komplikation durch die Annahme, daß alle Nährstoffe erst Bestandteil des Riesemoleküls „Protoplasma“ werden sollen, alle Ausscheidungsstoffe durch partiellen Zerfall desselben Moleküls sich bilden sollen, tatsächlich nicht notwendig. Die lebende Substanz stellt sich uns dar als ein heterogenes System, basiert auf Kolloiden im Quellungszustand (Näh. § 216) und innerhalb dieses Systems treten die vorhandenen und zugeführten chemischen Einzelstoffe in Wechselwirkung. Aufbau und Abbau vollziehen sich also an den einzelnen Molekülen, und nur der allgemeine Zusammenhang der Erscheinungen wird durch das physikalisch-chemische Gleichgewicht reguliert, wobei die Fermente der lebenden Zellen eine Hauptrolle spielen. Dieses kolloidale System, die lebende Substanz grenzt mit oder ohne deutlichen Abschluß durch eine ausgebildete Membran an andere Zellen oder an Interzellulärsubstanzen. Aber auch dort, wo wie bei den meisten tierischen Zellen eine deutliche Grenzmembran fehlt, spielen sich an der begrenzenden Schicht der Zelloberfläche außerordentlich wichtige physikalische, speziell elektrische, physikochemische und rein chemische Vorgänge ab, die für die Erfüllung der Zellfunktionen von größter Bedeutung sind.

Insbesondere sind es nach neueren Arbeiten (*Polányi, Warburg, Winterstein*) die Adsorptionsvorgänge an den Grenzflächen, die eine höchst wichtige Rolle spielen. Es werden sowohl Ionen dort adsorbiert, wodurch elektrische Potentialdifferenzen entstehen, wie auch organische Stoffe zum Zweck der Oxydation. Durch die Adsorptionskatalyse, mit Beihilfe von Eisenionen, werden die Oxydationen ganz wesentlich beschleunigt (Näh. §§ 98, 142 u. bes. 216).

Die Bedeutung der Oberflächenwirkungen zeigt sich aber auch im Innern der Zelle. Ohne auf die Einzelheiten der Protoplasmastruktur hier einzugehen, sei nur folgendes erwähnt: der Zellinhalt besteht aus einem — wahrscheinlich in Wabenform (*Bütschli*) angeordneten — Netzwerk kolloidaler Substanzen. Dadurch wird eine sehr große spezifische Oberfläche gebildet, an der sich nun die Reaktionen zwischen den einzelnen chemischen Stoffen der Zelle abspielen. Die Schaumstruktur ermöglicht es ferner, daß sich in verschiedenen Teilen der Zelle gleichzeitig verschiedene Prozesse abspielen. Auch die Oberfläche, die Plasmagrenzschicht, zeigt dementsprechend eine Mosaikstruktur, ein von feinsten kapillaren Räumen durchzogenes Siebwerk kolloider Substanzen. Dadurch wird die Zelle ihren mannigfachen, sich oft widersprechenden Funktionen gerecht.

§ 129. Spezifität der Zellstoffe.

Bei aller Verschiedenheit, welche die chemische Funktion der verschiedenen Organe verschiedener Lebewesen in Einzelheiten aufweist, hat entsprechend der weitgehenden Ähnlichkeit in den allgemeinen chemischen Vorgängen die

lebende Substanz eine im großen und ganzen gleichmäßige chemische Zusammensetzung. Es sind immer wieder vor allem die 4 großen Gruppen der Proteine, Kohlehydrate, Fette und Lipide, die wir bei ihrer Untersuchung auffinden, und ferner die Nukleinsäuren, die charakteristische Substanz der Zellkerne.

Außer diesen Kohlenstoffverbindungen treten ferner noch eine Reihe anorganischer Stoffe als unumgänglich nötig in das chemische System der lebenden Substanz ein, nämlich Wasser und eine Reihe von Mineralstoffen, die z. T. festgebunden im Molekül der organischen Substanz sich vorfinden (Schwefel im Eiweiß, Phosphor in den Nukleinen), z. T. als Ionen frei vorkommen. Für höhere Tiere unentbehrlich sind von Kationen Na, Ka, Ca, Mg, Fe; von Nichtmetallen P, S, Cl, sowie Jod und Fluor in geringen Mengen, nach *Rost* und *Bertrand* kommt auch Zink überall vor, und hat nach *Bertrand* eine biologische Funktion. Bei niederen Tieren scheinen Na und Ca bisweilen entbehrlich zu sein. Es finden sich ferner noch in tierischen Geweben Brom, Bor, Silicium, Arsen, Kupfer, Vanadin, jedoch nicht allgemein.

Aber diese Gleichmäßigkeit beschränkt sich absolut eben auf dieses gleichförmige Vorkommen der großen Gruppen chemischer Stoffe. Innerhalb dieser Gruppen treten sofort Unterschiede auf, sobald wir die verschiedenen Zellformen derselben Tierart oder dieselben Zellformen verschiedener Tierarten untersuchen. Man kann sagen, daß die Struktur jeder Zellart eine spezifische ist, und wir unterscheiden eine Organspezifität und eine Art-spezifität.

Häufig genug sind diese Unterschiede noch der Analyse des Chemikers zugänglich: wir haben im ersten Teile ja gesehen, welche Mannigfaltigkeit unter den Stoffen der lebenden Substanz herrschen kann. Man kann aus einzelnen Geweben die verschiedensten Proteine, Lipide usw. isolieren, während allerdings die Fette und Kohlehydrate eine begrenztere Mannigfaltigkeit aufweisen.

Aber auch da, wo die Arbeit des analytischen Chemikers völlig versagt, zeigen sich Spezifitäten, die auf eine verschiedene Natur selbst derjenigen Stoffe schließen lassen, die er nicht weiter differenzieren kann. Es sind dies im wesentlichen die sog. Antikörperreaktionen (§ 122), die auftreten, wenn man Bestandteile einer fremden Zelle in den Organismus einführt, und die im Grunde auf die Zerstörung oder Unschädlichmachung dieses Fremdkörpers hinwirken.

Wir können z. B. den Unterschied zwischen einem Menschenerythrocyten und einem Rindererythrocyten chemisch nicht fassen, und wissen doch, daß das fremde Blutkörperchen bestimmte Reaktionen auslöst, die zweifellos seine Verschiedenheit vom körpereigenen dokumentieren. Ein anderer Ausdruck der spezifischen Natur einzelner Gewebe ist das Entstehen der „Abwehrfermente“ (§ 105); ein weiterer das Auftreten der Anaphylaxie, die wahrscheinlich mit den Abwehrfermenten in Zusammenhang steht (§ 127).

Diese Differenzierung ist wohl zum großen Teil an die Eiweißstoffe und Lipide der Zelle geknüpft, und so ergibt sich die (§ 132) näher zu schildernde Erscheinung, daß solche Nährstoffe, die einer anderen lebenden Substanz entstammen, vorher Umwandlungen unterliegen müssen, ehe sie zu Bestandteilen einer artverschiedenen lebenden Substanz werden können.

Für andere Nährstoffe gilt dies weniger, für das Wasser und die Salze gar nicht.

§ 130. Wasser.

Daß dem Wasser in der Zusammensetzung jedes Gewebes eine ausschlaggebende Rolle zukommt, bedarf keiner weiteren Begründung. Alle Vorgänge, die überhaupt während des Lebens stattfinden, bedürfen seiner Mitwirkung, indem sich die (festen oder gasförmigen) Stoffe in echter Lösung, in kolloidalen Zuständen usw. befinden, und außerdem vielfach die Ionen des Wassers, H^+ und OH^- , bei den chemischen Vorgängen eine entscheidende Rolle spielen.

So haben wir denn nur zu konstatieren, daß jedes lebende Gewebe zu mehr als 50%, meist ca. 80%, aus Wasser besteht. Junge Gewebe sind stets wasserreicher als ältere. Der Wassergehalt ist für jedes Gewebe gleicher Art konstant und wird mit einer sehr großen Zähigkeit festgehalten gegenüber Schwankungen des Wassergehaltes der umgebenden Flüssigkeiten. Dies ist dadurch ermöglicht, daß er vom Gehalt der Zelle an Salzen einerseits, an Kolloiden andererseits abhängig ist, deren bestimmte Mengen auch die Konstanz des mittleren Wassergehaltes herbeiführen. Die Salze befinden sich dabei in gelöstem, die Kolloide in gequollenem Zustande und bedürfen zur Aufrechterhaltung dieser Zustände bestimmter Mengen Wassers.

§ 131. Bedeutung der Salze.

Sie kommen in der lebenden Substanz in viel geringerer Menge vor, sind aber trotzdem für den Ablauf aller Vorgänge von entscheidender Wichtigkeit.

Wir dürfen aber die anorganischen Bestandteile der lebenden Substanz nicht mit den wirksamen Salzen identifizieren. Denn ein beträchtlicher Teil der anorganischen Elemente, die wir in der von organischer Substanz befreiten Asche auffinden können, ist vorher nicht als Salze in Ionenform, sondern in fester organischer Bindung im Molekül einiger Stoffe vorhanden gewesen. Dies gilt vor allem für den Schwefel, der fast nur in Proteinen gebunden ist, und wenigstens einen Teil des Phosphors (Casein, Nuklein, Phosphatide) sowie für das im Blutfarbstoff gebundene Eisen, ebenso für einige seltener vorkommende Stoffe, wie Jod. Außerdem kommen in Geweben noch z. T. sogar massenhaft anorganische Stoffe vor, die aber schon im Leben als unlösliche Niederschläge zwischen der lebenden Substanz, nicht in ihr abgelagert waren, wie z. B. die Kalk-, Phosphor- und Fluormengen in Knochen und Zähnen. Alles dies müssen wir ausschließen, wenn wir von den Neutralsalzen der lebenden Substanz sprechen.

Die Bedeutung der „Aschenbestandteile“ in der Nahrung ist also eine doppelte: sie dienen als Baumaterial, in besonders ausgedehntem Maße Kalk und Phosphorsäure, ferner Eisen und Schwefel; und andererseits als Betriebsstoffe im physikalisch-chemischen Zellstoffwechsel. Diese letztere Rolle fällt den Salzen im engeren Sinne zu.

Die Salze kommen nur in gelöster, ionisierter Form vor und spielen ihre Rolle in dieser Form. Es handelt sich hier vor allen Dingen um die Kationen Natrium, Kalium, Calcium, Magnesium, Eisen, und um die Anionen Cl^- , SO_4^{2-} , Phosphorsäure und Kohlensäure.

Diese Anionen wie Kationen stehen teilweise in Bindung an amphotere Stoffe, insbesondere Proteine (§ 70) und Aminosäuren.

Die Bedeutung der Neutralsalze oder vielmehr der bei ihrer elektrolytischen Dissoziation gebildeten Ionen für den Betrieb der lebenden Zelle ist sehr groß und sehr mannigfaltig; viele Erscheinungen lassen sich auf einfache physikalisch-

chemische Gesetzmäßigkeiten zurückführen, in anderen Fällen treten spezifische Wirkungen einzelner Ionen auf, die z. T. auf kolloid-chemischer Grundlage (§ 71) zu erklären sind, z. T. noch wie viele andere Erscheinungen an der lebenden Substanz einfach zu registrieren sind.

In erster Linie sind die Elektrolyte bei ihrer den Kolloiden gegenüber stets weit überragenden Molekularkonzentration dazu berufen, den osmotischen Druck innerhalb der Zelle und in den umgebenden Flüssigkeiten zu regulieren, die Homöosmie des Blutes wie der Gewebe aufrecht zu erhalten. Sie wird durch wechselseitigen Austausch, sowie durch Ausscheidung der osmotisch überflüssigen Salze im Harn reguliert. Doch nicht nur für diesen Zweck sind die Elektrolyte unentbehrlich; denn in isotonischen Lösungen von Nichtleitern allein (z. B. Zucker) gehen die Zellen zugrunde; also müssen die Elektrolyte noch andere wesentliche Leistungen vollbringen. Eine davon, die freilich nur den Salzen schwacher Säuren, insbesondere den Carbonaten und Phosphaten zukommt, ist die Regelung der aktuellen Reaktion des Blutes und der Gewebe, die durch die Konzentration an Wasserstoffionen, die Wasserstoffzahl h bedingt ist. Sie ist normalerweise in Blut und Geweben fast genau neutral, und stellt sich auch stets schnell wieder auf diesen Punkt ein.

Eine entscheidende Bedeutung für den Zellbetrieb haben die Ionen ferner für die Zustandsänderungen an den Kolloiden der Zelle, namentlich bei der Quellung und Entquellung, sowie Salzbildung mit, resp. Adsorption an den Proteinen. Diese Beziehungen sind für die wichtigsten biologischen Grundvorgänge ausschlaggebend, so für die Aufrechterhaltung des normalen Wassergehaltes, der normalen Struktur (§ 216), die Aufnahme von Nährstoffen und Abgabe der Stoffwechselprodukte usw. Hier stoßen wir nun auf weitgehende Verschiedenheiten in der qualitativen Wirkung der einzelnen Ionen, die denen bei der Beeinflussung der Kolloide überhaupt entsprechen (§ 71). Man findet die lyotropen Reihen der Anionen wie der Kationen bei verschiedenen Zellreaktionen wieder, so bei der Hämolyse (z. B. wirkt KI am schnellsten, $NaCl$ viel langsamer), bei der Erregbarkeit der Muskeln, der parthenogenetischen Entwicklung (*J. Loeb*) usw. Wir finden hier auch den Antagonismus zwischen den einwertigen Alkaliionen und den zweiwertigen Erdalkalitionen wieder, indem die ersteren die Grenzschicht der Zelle auflockern und so die Permeabilität erhöhen, die letzteren sie durch „Gerbung“ der Zellmembran vermindern (s. u.).

Jedoch sind diese Antagonismen nicht etwa lediglich eine Funktion der Valenz der Ionen, sondern sie treten auch innerhalb derselben Valenzgruppe auf. In vielen Fällen sind so Na^+ und K^+ Antagonisten, ferner Ca^{++} und Mg^{++} .

Über die Bedeutung der einzelnen Ionen sei folgendes bemerkt:

Das **Natrium** ist unentbehrlich für die Erregung des Muskels (*Overton*); in natriumfreier Elektrolytlösung bleibt der Muskel gelähmt (nur Lithium kann es ersetzen); in einer Lösung, die keinen Antagonisten enthält, unterliegt er fortwährend fibrillären Zuckungen durch Überreizung, bis er auch dann, ebenso Herz und Darm, sowie auch das Zentralnervensystem, ihre Reizbarkeit verlieren. Die Na^+ -Ionen sind vor allem in der umgebenden Flüssigkeit unentbehrlich, nicht so sehr in der Zelle selbst.

Kalium darf vor allem innerhalb der Zelle nicht fehlen, es kommt nur im Protoplasma selbst vor, ist dort aber für die Funktionsfähigkeit unent-

behrlich (läßt sich im Versuch freilich durch Caesium und Rubidium ersetzen). Das K^+ ist der direkte Antagonist des Na^+ für die Muskelaktion, es lähmt den Muskel. Es hat aber das K^+ in der Zelle noch eine ganz spezielle Bedeutung für das Zustandekommen des Erregungsvorganges, speziell am Muskel, weil es im Zusammenhang mit den dabei auftretenden elektrischen Erscheinungen (bioelektrischen Strömen) steht. Auch für die Selbststeuerung des Herzens ist K^+ unentbehrlich; es steht in Wechselwirkung mit dem Ca^{++} : für das Entstehen der Kontraktion sind beide Ionen notwendig.

Es ist anscheinend die ruhende Plasmagrenzschicht nicht durchlässig für K^+ , weil es fest adsorbiert wird; bei der Erregung aber, infolge der Auflockerung der Grenzschicht, kann es passieren, und damit wird die Erregung automatisch wieder ausgelöscht, denn die Freigabe der Passage bewirkt Ausgleichen der Ungleichgewichte. Außerordentlich interessant ist nun daß *Zwaardemaker* die spezifische Aktion des K^+ mit seiner Radioaktivität in Verbindung bringt. K (sowie Rb und Cs) haben eine, obzwar schwache, β -Strahlung. Er fand nun, daß man die regulierende Wirkung des K^+ auf das Froschherz durch die eigentlich radioaktiven Stoffe ersetzen kann, wenn man gleiche Strahlungsenergie dosiert. Sowohl Uran, Thorium, wie auch Radium und Emanation können K^+ ersetzen, auch dann, wenn man nicht die Stoffe selbst, sondern nur die Strahlen wirken läßt. Merkwürdigerweise heben sich beide Gruppen: K^+ einerseits, die Radiosubstanzen andererseits, beim Mischen in der Wirkung auf, trotzdem jede Gruppe für sich dieselbe Wirkung hat. Es liegt dies wahrscheinlich an der elektrischen Ausgleichung zwischen den β -Strahlen (negative Ladung) des K und der positiven Ladung der α -Strahlen. Indessen ist nach *J. Loeb* diese radioaktive Wirkung für die Bedeutung des K^+ zum mindesten nicht allein ausschlaggebend, der Antagonismus gegen Na^+ und Ca^{++} ist vielmehr in der Stellung des Kaliums im periodischen System begründet.

Andererseits soll die Radioaktivität des K eine besondere Rolle bei der Photosynthese der Zucker aus CO_2 in der Pflanze spielen (*Stoklasa*).

Sehr wichtig ist auch die regulatorische Wirkung, welche die zweiwertigen Kationen der alkalischen Erden, also normalerweise **Calcium** und **Magnesium**, im Wechselspiel mit den Alkaliionen im lebenden Körper ausüben. Im Versuch wird übrigens fast genau dieselbe Wirkung von anderen, wie Ba , Zn , Ni ausgeübt, unbeschadet der sonstigen Giftigkeit in höheren Konzentrationen.

Mg^{++} , noch mehr aber Ca^{++} haben eine beruhigende Wirkung auf die durch Na^+ gereizten Zellelemente, und zwar, wie erwähnt, durch ihre entquellende Wirkung und Verminderung der Permeabilität. So wirkt Ca speziell regulierend auf das Herz, durch den Vagustonus.

Neuerdings faßt man, z. B. nach *Locwi*, die Wirkung spezifischer Herzmittel, wie Digitalis, im Wesentlichen als eine Verstärkung der natürlichen Ca -Wirkung auf. Ferner deutet man die klinische Wirkung der Ca -Salze als auf die Gefäßdurchlässigkeit gerichtet, welche Transsudationen der Schleimhäute, Schnupfen, Rheumatismus usw. hervorrufen und durch Ca^{++} vermindert werden kann, weil es die Kittsubstanzen zwischen den einzelnen Zellen verfestigt. Daneben gibt es noch wieder einen Antagonismus zwischen Ca und Mg . Letzteres wirkt lähmend auf die Nerven, Ca hebt diese Lähmung auf. Auch im Stoffwechsel sind Ca und Mg z. T. Antagonisten. Bei Mg -reichem Futter tritt neben überschnellem Wachstum Ca -Verdrängung und Rachitis auf.

Zink soll nach *Bertrand* besonders in den Sexualorganen vorkommen und hier eine spezifische Rolle spielen.

Als allgemeines Grundgesetz sei hervorgehoben, daß einzelne Ionen stets eine schädliche Wirkung auf die Zelle haben, und durch andere Ionen „entgiftet“ werden müssen. Von den vielen, namentlich von *J. Loeb* beschriebenen Fällen sei erwähnt, daß Seeigeleier in reiner $NaCl$ -Lösung zugrunde gehen, nicht aber, wenn etwas K^+ oder Ca^{++} vorhanden ist. Es ergibt sich daraus,

daß für jede Zelle immer eine Mischung verschiedener Ionen¹⁾ vorhanden sein muß, soll sie ihre Funktionen ungehindert entfalten. Nach *Loeb* muß $\frac{\text{Na} + \text{K}}{\text{Ca}}$ ungefähr konstant sein. Die Zellfunktionen sind eben ständig begleitet von kolloidalen Änderungen der Zellinhaltsstoffe und vor allem der Zellgrenzschicht, und auf diesem Felde spielen die einzelnen Ionen ihre Rolle durch Lockerung oder Konsolidierung, Vergrößerung und Verminderung der Permeabilität, die ebensowohl für den Stoffaustausch, wie für die Erscheinung der Reizbarkeit (§ 222) entscheidend sind, nur dann in voller Harmonie, wenn sich ihre gegenteiligen Wirkungen örtlich und zeitlich miteinander abstimmen. Die Zelle steht eben nicht isoliert da, sondern in ständigem Austausch mit der umgebenden Flüssigkeit, und von der Regulierung dieses Austausches hängen die Lebensäußerungen der Zelle ab. Sie besitzt demgemäß Regulationen, die ihr gestatten, auch bei Schwankungen des äußeren Milieus bis zu einem gewissen Grade ihre Zusammensetzung zu erhalten, während sie bei übermäßigen Änderungen der umgebenden Flüssigkeit geschädigt oder zerstört wird.

§ 132. Gleichgewicht der lebenden Substanz, Nährstoffe; Baustoffe und Betriebsstoffe.

Ob es sich nun um organische oder anorganische Stoffe handelt, in jedem Falle muß der Bestand der lebenden Substanz in engen Grenzen konstant erhalten bleiben, soll ihre Funktion nicht Not leiden. Diese Konstanz wird nun aber nicht dadurch erzielt, daß in Wirklichkeit keine Änderungen eintreten. Im Gegenteil ist es gerade ein Attribut der „lebenden“ Substanz im Gegensatz zu der dauernd ruhenden „toten“, daß unaufhörlich Veränderungen eintreten. Die lebende Substanz zersetzt sich ohne Pause, gibt einen ununterbrochenen Strom von Energien ab: es kann sich also bei Erhaltung eines Gleichgewichts nicht um ein stabiles, sondern nur um ein dynamisches Gleichgewicht handeln. Mit anderen Worten, um die eintretenden Veränderungen auszugleichen, der Differenzierung (Katabolie) die Wage zu halten, müssen dauernd Prozesse der Neubildung (Integrierung) lebender Substanz (Anabolie) vorhanden sein, die eben das dynamische Gleichgewicht garantieren. So ist denn die Aufnahme und Umwandlung von **Nährstoffen** ein untrennbares Attribut des Lebens. Es sind dies zunächst die Stoffe, welche die lebende Zelle aufnimmt, um aus ihnen das Material für die Ergänzung ihrer eigenen Substanz und der von ihr gebildeten sonstigen Stoffe (Stützgewebe, Sekrete usw.) zu entnehmen. Es sind die Baustoffe der Zelle. Es ist dabei im Prinzip gleichgültig, ob bei dieser Verwendung der Nährstoffe für die Neubildung von lebender Substanz, für die Assimilation, die dargebotenen Stoffe selbst benutzt werden können, oder ob an ihnen zunächst chemische Umformungen vorgenommen werden müssen, ehe sie zu Bestandteilen des Protoplasma werden. Das hängt davon ab, ob das benötigte Material einen für die betreffende Zelle spezifischen Charakter trägt oder nicht (§ 129).

¹⁾ Lösungen, die solche Mischungen der verschiedenen Ionen enthalten, sind die bekannten Lösungen, in denen sich lebende Gewebe und Zellen relativ lange erhalten. Eine der bekanntesten ist die sog. *Ringer-Lockesche* Lösung, die in 1 Liter mit O₂ gesättigten Wassers 9 g NaCl sowie je 0,2 g KCl, CaCl₂ und NaHCO₃ enthält. Sie hat eine h von $0,2 \times 10^{-7}$.

Als Grenzfälle seien dabei folgende hervorgehoben: Ein Salzmolekül, wie Chlornatrium, das in der lebenden Substanz wichtig ist, wird ohne jede Veränderung aus der umgebenden Nährflüssigkeit von der Zelle aufgenommen, weil es gänzlich unspezifisch in seiner chemischen Natur ist. Dagegen kann der Eiweißbestand einer Zelle stets nur unter chemischen Umwandlungen gedeckt werden, weil das Eiweiß, das in der Nährflüssigkeit zur Verfügung steht, einen anderen chemischen Charakter trägt als das in jedem Falle spezifische Zelleiweiß. Bei anderen Nährstoffen, wie Kohlehydraten und Fetten, liegen die Dinge komplizierter, insofern, als bei diesen teils chemische Umwandlungen erfolgen, teils nicht. Diese Fragen sind hier im einzelnen nicht zu verfolgen, auch noch ungenügend geklärt. Wir betrachten als Nährstoffe zunächst alle Substanzen, die in irgendeiner Weise von der Zelle zur Ausgleichung der Schwankungen in der Zusammensetzung benutzt werden können. Sie müssen also in großen Zügen der Zusammensetzung der Zelle selbst entsprechen.

Wir finden demnach unter ihnen naturgemäß genau dieselben Gruppen von Stoffen wieder, wie wir sie als konstituierend für die lebende Substanz gefunden haben. Von Kohlenstoffverbindungen die Gruppen der Fette, Kohlehydrate, Proteine, Nukleoproteide und Lipide, von anorganischen Stoffen dieselben Elemente, die wir oben genannt haben. Im einzelnen brauchen natürlich, wie leicht ersichtlich, die Stoffe nicht dieselben zu sein, wie sie in der lebenden Substanz zu finden sind, da ja diese innerhalb gewisser Grenzen über Fähigkeiten verfügt, die Stoffe umzuformen, zu assimilieren.

Besonders wichtig ist dabei die Funktion der Zelle, synthetische Umwandlungen zu vollziehen, so daß sie auch einfachere Stoffe in lebende Substanz umformen kann, wie z. B. Aminosäuren in Eiweiß. Solche Prozesse spielen auch im Tierkörper eine gewaltige Rolle. Es sei z. B. erwähnt, daß für den Aufbau der prosthetischen Gruppen (§ 93) der eisenhaltigen Blutfarbstoffe, wie der phosphorhaltigen Stoffe (Casein, Nukleinsäuren, Phosphatide) die Aufnahme des rein anorganischen Mineralstoffes allein genügt. Sie sind aber hier doch nicht imstande, so von Grund auf aufzubauen, wie dies bei der grünen Pflanze der Fall ist. Hier ist bekanntlich die Konstitution der Nährstoffe durchgehends die allereinfachster Substanzen: Kohlendioxyd und Wasser zum Aufbau der Kohlenstoffketten, Ammoniak und Nitrate, sowie schwefelsaure Salze usw. zum Aufbau der Proteine usw. Auch die niederen Pilze und Bakterien können aus Ammoniak Eiweiß aufbauen. Diese Stoffe sind für die tierische Zelle keine Nährstoffe, weil sie nicht über die Kräfte verfügt, sie in der nötigen Weise synthetisch umzuformen. Auch für die soeben erwähnten Fe- und P-haltigen Stoffe muß das organische Material in bereits vorbereiteter Form aufgenommen werden. Wir verstehen also fortan unter Nährstoffen ausschließlich die für die tierische Substanz geeigneten Stoffe.

Jedoch ist die bisher gegebene Definition zu eng. Wir verstehen unter Nährstoffen nicht nur diejenigen, welche die Substanz erhalten, sondern auch die, welche die Funktion erhalten, also die Leistungen der Zelle. Sie sind also die Träger der Energie, die im Stoffwechsel umgesetzt wird. Dieser Umsatz geschieht in der Hauptsache durch Oxydation mit Hilfe von Sauer-

stoff. Es wäre prinzipiell zweckmäßig, diese beiden Arten von Nährstoffen gänzlich zu trennen und als **Baustoffe** und **Betriebsstoffe** zu unterscheiden, jedoch ist dies insofern nicht gut möglich, als die meisten Nährstoffe beide Funktionen in sich vereinigen. Die Fette, Proteine usw. sind ebenso wichtig als Baustoffe wie als Betriebsstoffe. Das Wasser und die Salze könnte man als reine Baustoffe betrachten, insofern, als sie selbst nicht zu energetischen Zwecken direkt herangezogen werden; aber auch sie sind doch wieder wichtig für die Vorgänge der Ausnutzung der Energie, weil sie bei den physikalisch-chemischen Vorgängen mitwirken, die mit diesen untrennbar verbunden sind, vor allem der Diffusion, der Quellung und den elektrischen Strömen. Dagegen spielt ein ungemein wichtiger Nährstoff, der Sauerstoff, seine Hauptrolle im Betriebsstoffwechsel, da er für die Freimachung der chemischen Energie der Nährstoffe durch die Oxydation nötig ist.

§ 133. Hormone und Fermente.

Aber auch mit dieser Erweiterung des Nährstoffbegriffes kommen wir noch nicht aus. Die Funktion der Zelle bedingt es, daß sie nicht wahllos jede ihr dargebotene chemische Substanz verändert und die darin enthaltene Energie restlos erschöpft; sie muß sich im Gegenteil den strengen Gesetzen der Harmonie fügen, die jedes einzelne Organ und den ganzen Organismus beherrschen. Jede Zelle wirkt in ihren Leistungen in die Ferne und wird durch andere in ihrer Leistung beeinflußt. Auch dieses für den normalen Ablauf aller Lebensvorgänge notwendige fein abgetönte Spiel aller Zellkräfte wird durch chemische Stoffe besonderer Art reguliert, gleichgültig, ob diese etwa direkt ihren Einfluß geltend machen, oder auf dem Wege über die Nervenbahnen. Es brauchen nicht immer besondere Stoffe zu sein: so reguliert die stets gebildete Kohlensäure automatisch die Respiration, die Salzsäure des Magens Öffnung und Verschuß des Pförtners, die Aminosäuren wirken als direkte Reizstoffe auf den Zellstoffwechsel (§§ 176, 181); aber meist sind es tatsächlich Stoffe eigener chemischer Bauart, die im Getriebe des Organismus notwendig sind. Soweit nun solche Stoffe, wie die Fermente und die Hormone der endokrinen Drüsen aus anderen Nährstoffen durch eigene Umbildungen im Stoffwechsel selbst hergestellt werden, kann man sie auch dann nicht als unbedingt notwendige Nährstoffe bezeichnen, wenn sie etwa — mehr zufällig — mit der Substanz anderer Tiere in der Nahrung in fertigem Zustande aufgenommen werden.

Indessen sind die Verhältnisse auch bei diesen relativ bekannten „Regulationsstoffen“ durchaus noch nicht klar. Es ist durchaus nicht sicher, daß z. B. der menschliche Organismus imstande ist, seine Fermente, Hormone, seinen Blutfarbstoff usw. ganz aufzubauen, ohne daß er in seiner Nahrung wenigstens einige spezielle Bausteine dafür mit aufnimmt. Ferner ist eine scharfe Grenze zwischen solchen „Regulationsstoffen“ und notwendigen Zellbaustoffen gar nicht zu ziehen. Gewisse, in relativ geringer Menge stets vorhandene Baustoffe der Zellen spielen sicher eine besondere Rolle in der Organisation des Gesamtkörpers, so die Aminosäuren, ferner Phosphatide, das Cholesterin, und von diesen wissen wir, daß sie mindestens in Baustoffen vorbereitet in der Nahrung aufgenommen werden müssen, weil der Organis-

mus die Fähigkeit ihrer Totalsynthese ebensowenig hat, wie die der quantitativ entscheidenden Zellstoffe, Proteine, Nukleine und Fette.

Ebenso wie also die Nahrung baureife Grundstoffe aller dieser Klassen enthalten muß, die wir kennen, so muß sie nach den Ergebnissen neuerer Arbeiten noch andere Stoffe enthalten, die zum Aufbau solcher Regulationsstoffe dienen, und die wir zum großen Teil noch nicht kennen.

§ 134. Einseitige Ernährung, Vitamine.

Das ist der allgemein gefaßte Sinn der Lehre von den „accessorischen Nährstoffen“, den „Vitaminen“ (*Funk*), den „Nutraminen“ (*Abderhalden*), daß es sich um die Aufnahme verschiedener im Betriebe wichtiger Substanzen handelt, die z. T. vielleicht nach zweckmäßigem Umbau echte Zellstoffe werden, z. T. vielleicht nur als Betriebsstoffe verbraucht werden. Diese Stoffe können verschiedenartigster Natur sein. Von den meisten wissen wir chemisch noch gar nichts; bei einigen können wir wenigstens die Funktion ungefähr angeben, von anderen wissen wir bisher auch nur das eine, daß sie überhaupt notwendig sind.

So finden wir z. B. in grünen Pflanzen ein Hormon, das als Sekretin (§ 111) auf die Magenverdauung wirkt; ähnlich verhält sich Fleischextrakt. In diesem Falle handelt es sich vielleicht um eine chemisch identifizierte Substanz, nämlich um Histamin (§ 193). Wir wissen ferner, daß sich in den meisten natürlichen Nahrungsmitteln (Pflanzen, Samen, Eier, Milch, Fleisch, Hefe) bisher unbekannte Stoffe vorfinden, die Nutramine im engeren Sinne, bei deren Fortfall schwere Stoffwechselstörungen, sei es durch Ausfall wichtiger Organregulationen, sei es durch Ausbleiben lebenswichtiger Entgiftungen, sich einstellen, Erscheinungen, wie sie im Prinzip analog beim Ausfall gewisser körpereigener Hormone auftreten.

Auf diese eigenartigen Stoffe wurde man zunächst aufmerksam beim näheren Studium einer in Ostasien weit verbreiteten, auch sonst auf Schiffen nicht selten auftretenden, meist tödlich verlaufenden Krankheit, der Beri-Beri oder Kak-ke. Sie verläuft in der Hauptsache als fortschreitende Kachexie mit schweren Nervenerscheinungen. Ursprünglich hielt man sie für eine Infektionskrankheit, dann stellte sich heraus, daß es eine Stoffwechselkrankheit ist, und zwar tritt sie auf, wenn als einzige Nahrung der von der Kleie befreite geschälte Reis genossen wird. Es gelang dann durch einseitige Fütterung mit geschältem Reis, bei Vögeln eine ganz ähnliche Erkrankung, die Polyneuritis avium, von *Abderhalden* alimentäre Dystrophie genannt, zu erzeugen, bei Ratten schwere Gehirnerscheinungen (*Hofmeister*). *Abderhalden* hat an Versuchstieren ständiges Absinken des Gaswechsels gefunden; ferner Verminderung der roten Blutkörper, so daß er einen Verlust der Assimilationsfähigkeit annimmt. Ebenso wie hier im Versuch wirkt beim erkrankten Menschen die Reiskleie — und ebenso die anderer Samen, z. B. Bohnen — heilend auf die Krankheit. Dann fand man, daß auch viele andere frische Nahrungsmittel dieselbe Wirkung haben: Eier, Fleisch, Hefe, Gemüse, Fruchtsäfte usw.

Später dehnte man die Ansicht, daß die Erkrankung auf dem Fehlen gewisser spezifischer Nährstoffe in der „einseitigen“ Nahrung beruht, auf andere Krankheitsbilder aus: so die Pellagra, die Rachitis, den Skorbut

usw. Man hat sich dann sehr viel Mühe gegeben, einerseits den Kreis der Phänomene und die physiologische Rolle der zuerst von *Funk* „Vitamine“ genannten Stoffe zu bestimmen; andererseits etwas über die chemische Natur der Stoffe zu erfahren. Bei letzteren Arbeiten ist höchst wenig Positives herausgekommen. Auch die Art der Wirkung ist noch dunkel: am plausibelsten ist die Annahme, daß sie als exogene „Hormone“ wirken; dafür spricht vieles, z. B. auch die neuerdings festgestellte Tatsache, daß das Sekretin (§ 190) auch antineuritisch wirkt.

Aber auch die andere Annahme mag nicht unzutreffend sein: daß in manchen Nahrungsmitteln Giftstoffe enthalten sind, die durch die Vitamine im Stoffwechsel entgiftet werden. Dieselbe Fragestellung werden wir bei den Hormonen des Körpers selbst wiederfinden. Es liegt ja auch kein absoluter Gegensatz in beiden Ansichten: „Giftwirkung“ heißt ja schließlich nichts anderes als überstarke Beeinflussung in bestimmter Richtung; und da die ganze „Regulierung der Funktionen“ (§§ 239ff.) von antagonistischen Wirkungen verschiedener Hormone und verschiedener Nervenvermittlungen beherrscht wird, so hat fast jedes Hormon sein „Antihormon“, so daß man bei der feinen Regulierung der Getriebes ebensogut von „Gift“ und „Gegengift“ sprechen kann. Es ist also schließlich kein prinzipieller Unterschied, ob man nun von einer Hormonwirkung des Vitamins bei angenommenem Fehlen eines parallel wirkenden Hormons im eigenen Stoffwechsel sprechen will; oder von einer antagonistischen Wirkung gegen ein vorhandenes Stoffwechselhormon durch ein von außen zugebrachtes. Im Einzelnen ist die Frage gar nicht zu entscheiden.

Gegen eine einseitige Betonung der „Entgiftungstheorie“ spricht aber doch die ungemein wichtige Tatsache, daß die Bedeutung der Vitamine nicht damit erschöpft ist, daß sie das Auftreten charakteristischer Stoffwechselstörungen (Polyneuritis, Rachitis usw.) verhindern. Es hat sich eine viel allgemeinere Bedeutung herausgestellt. Füttert man junge Tiere mit reinen Proteinen, mit Beilage der nötigen Kohlehydrate, Lipide und Salze (namentlich mit einseitiger Darreichung von Samen, Reis, Mais usw.), so wachsen sie schlecht und gehen schließlich zugrunde. Beigabe von reinen Fetten (ausgeschmolzenes Schmalz) nutzt wenig (*H. Aron, Langstein*), ebenso wenig Cholesterin. Wohl aber Hefe, Milch, insbesondere Butter, grüne Pflanzen, aber auch Kombinationen verschiedener Proteine (*Mc Collum* u. v. a.).

Dieses Phänomen hat nun aber sicherlich zwei verschiedene Ursachen. Die eine ist eine ganz einfach quantitativ unzureichende Zusammensetzung. Manche Proteine, insbesondere pflanzliche, zeigen einen Mangel an gewissen Aminosäuren (Tryptophan, Cystin, Lysin), so daß sie nach dem Gesetz des Minimums zur Eiweißsynthese schlecht taugen, und große Überschüsse von Aminosäuren übrig lassen (§ 83).

Sie verhalten sich dann also bei Dauerfütterung nicht viel anders als Leim, der auch nicht nur physiologisch unzureichend (§ 90), sondern auch schädlich ist. Mischung mit geeigneten anders zusammengesetzten Proteinen, zumal tierischen, hebt diese Schäden auf, die also mit der Nutraminlehre gar nichts zu tun haben. Andererseits bestehen zwischen bestimmten Baustoffen und bestimmten Anforderungen des Organismus — namentlich des wachsenden — festere Beziehungen, die man als Bedürfnis nach „Er-

gänzungsstoffen“ charakterisieren kann. So spielt der reiche Lysin-gehalt der Milchproteine, vor allem des Laktalbumins (§ 77) eine Rolle beim Wachstum; und daß das Aminosäurengemisch des aufgespaltenen Keratins einen spezifischen Einfluß auf das Haarwachstum hat, wobei wohl dem Cystin die Hauptrolle zukommt, hat *N. Zuntz* kürzlich gezeigt.

Auf die Mängel solcher nicht vollwertigen Proteinkost führt man neuerdings z. B. die Pellagra zurück, die bei vorwiegendem Maiskonsum auftritt (Zein des Maises enthält weder Lysin noch Tryptophan); jedoch wirken bei dieser Krankheit sicher noch andere Ursachen mit, wahrscheinlich auch ein wirkliches Gift.

Dasselbe wie für die Aminosäuren gilt auch für die anderen regelmäßigen Bestandteile jeder Nahrung, so für die Lipide usw.

Ebenso hat die anlässlich der Vitaminforschung mit großem Aufwand einsetzende Untersuchung aller möglichen „einseitigen“ Nahrung insbesondere durch amerikanische Gelehrte ergeben, daß auch die Mineralsubstanzen sehr wesentlich sind. So wird angegeben, daß eine einseitige Maisnahrung durch Kalkmangel schädlich wirkt, aber nur bei Säugern, namentlich Schweinen, bei Hühnern nicht. Auch die Kartoffel soll zu wenig Ca, auch Na und Cl enthalten (*Mc. Collum*). Am wichtigsten in dieser Hinsicht ist das Fehlen ausreichender Mengen von Ca und P. Scheiden wir alle diese nicht direkt zur Lehre von den Vitaminen gehörigen Dinge aus, so bleibt doch immerhin die Tatsache, daß sich in fast allen frischen Nahrungsmitteln drei Gruppen spezifischer Ergänzungsstoffe finden, die man als das fettlösliche Vitamin A, das antineuritische B und das antiskorbutische C unterscheidet.

Das Vitamin A findet sich in allen frischen tierischen Fetten, aber auch in jungen Pflanzensprossen, Kartoffeln usw., besonders reichlich im Lebertran und Eigelb. Es ist thermostabil, aber empfindlich gegen Oxydationsmittel, so daß es in ausgeschmolzenem Schmalz und ähnlichen Gebrauchsfetten zerstört ist. Auch bei der „Härtung“, d. h. Hydrierung der Öle geht es verloren. Über seine chemische Natur ist wenig bekannt. *Funk* glaubt es den Phosphatiden verwandt. Mit den bekannten Lipoiden scheint es aber nicht identisch zu sein; ebensowenig mit den Lipochromen (Carotin u. dgl.) obwohl es mit ihnen häufig zusammen vorkommt.

Die Wirkung des Vitamins A ist vor allem die antirachitische, resp. antiosteomalacische. Bei seinem Mangel tritt ferner Xerophthalmie ein, sowie verminderte Resistenz gegen Infektionen. Es ist aber außerdem das eigentliche Wachstumsvitamin; hauptsächlich bei der Entwicklung des Skeletts; jedoch ist zu normalem Gedeihen das Zusammenwirken mit den beiden anderen Gruppen notwendig. Diese sind wasserlösliche Extraktivstoffe. Zu ihnen gehört die Gruppe der antineuritischen Vitamine B, der Nutramine nach *Abderhalden*. Hier finden wir das klassische Vitamin gegen Beri-Beri, resp. alimentäre Dystrophie. Ferner findet sich nach einer neuen Arbeit von *Funk* ein davon trennbarer Faktor, der das Wachstum der Hefe beschleunigt (Vitamin D nach *Funk*). Die Fundstätte dieser Stoffe ist vor allem die Hefe, die reichste Quelle dieses Nutramins, ferner die Kleie vieler Samen. Auch in Eiern usw. findet es sich. In jungen Gemüsen, Wurzeln, Früchten kommt ein ganz ähnlicher Faktor vor, der wachstumsfördernd wirkt.

Aus der Hefe, als dem stärksten Träger dieser Vitamingruppe hat *Abderhalden* einige basische Stoffe dargestellt, die er insgesamt als Eutonine bezeichnet, und von denen er einen, das Aschamin, als Dimethylpropenylamin $(\text{CH}_3)_2\text{N} \cdot \text{CH} \cdot \text{CH} \cdot \text{CH}_3$ identifiziert hat. Sie scheinen als eine Art Katalysatoren im Stoffwechsel zu wirken, da sie auch die Hefegärung beschleunigen, und könnten so die „alimentäre Dystrophie“ beseitigen. Aber die Wirkung dieser isolierten Stoffe ist niemals auch nur annähernd so stark, wie die der Hefe selbst. Über die Natur der anderen Stoffe ist so gut wie nichts bekannt, sie sind ziemlich thermostabil, gehen aber bei über 100° zugrunde, so daß Konserven sie nicht mehr enthalten.

Noch mehr gilt dies von dem thermolabilen Vitamin C, dem antiskorbutischen, das vor allem in frischen Früchten und Gemüsen, aber auch in Milch und Eiern vorkommt, sowie in Malzextrakt, Kartoffeln u. dgl. Besonders Zitronen- und Apfelsinensaft sind reich daran (*Harden*). Es ist sehr empfindlich und geht schon beim Aufbewahren zugrunde.

Über alle diese „Ergänzungsstoffe“ sind in den letzten Jahren besonders von amerikanischer und englischer Seite sehr viele Einzelerfahrungen veröffentlicht worden, die aber ein klares Bild immer noch nicht ergeben: weder über die Natur, noch die Wirkungsart der Stoffe, noch ihre Identität oder Verschiedenheit in den einzelnen Gruppen, noch ihre Beziehungen zu den fraglichen Krankheiten sind geklärt.

Einerseits nähert sich in ihrer Wirkung auf Appetit und Verdauung ihre Funktion wiederum den längst bekannten Reiz- und Würzstoffen der täglichen Nahrung, die jedenfalls zum großen Teil Eiweißspaltprodukte oder dem Kreatin nahestehend sind (§ 188). Andererseits kann als sicher angesehen werden, daß die fraglichen Krankheiten nicht allein und nicht direkt auf den Vitaminmangel zurückzuführen sind: es spielen da zweifellos sehr komplizierte und ungeklärte Regulationen mit, bei denen auch das endokrine System nicht unbeteiligt sein wird. Ferner greift Mangel an bestimmten Baustoffen und Vitaminmangel ebenfalls ineinander, so wahrscheinlich bei der Pellagra. Alle diese Einzelheiten müssen erst noch entwirrt werden.

Wir können also zusammenfassend das Problem ungefähr folgendermaßen umgrenzen: Es gibt erstens „Ergänzungsstoffe“, welche natürliche Mängel an notwendigen Baustoffen (Aminosäuren, Lipoiden, Mineralstoffen) in der allzu einseitigen Nahrung durch gesteigerte Zufuhr gerade solcher Stoffe aufheben. Zweitens spezifische Stoffe, die als fettlöslich irgendwie den Lipoiden vergleichbar sind und die verschiedene biologische Wertigkeit der natürlichen Fette bedingen (antirachitische Vitamine A). Drittens wasserlösliche Extraktivstoffe, die eigentlichen Nutramine, unter denen man vorläufig trennen kann: die Gruppe Vitamin B, die antineuritische, wachstumsfördernde, die nach *Funk* in zwei (B und D) aufzulösen ist; und die Gruppe C mit dem antiskorbutischen Vitamin.

§ 135. Nährwert und Nahrung.

Diese sehr interessanten, wenn auch noch z. T. noch recht unklaren Forschungsergebnisse sind deswegen so wichtig, weil sie durch ganz wesentliche Erweiterungen eine Neufassung des Begriffes „Nährwert“ erzwingen, und

darauf hinlenken, daß die Definition des Nährstoffbegriffes und damit des Nährwertes möglichst weit gefaßt werden muß. Der Nährwert eines Stoffes darf nicht, wie das häufig kritiklos geschieht, nur zahlenmäßig an dem Kalorienwert gemessen werden: damit mißt man im günstigsten Falle einen Teil des reinen Quantitätswertes, den Betriebswert, niemals aber den Qualitätswert. Dieser mag Baustoffwert oder Regulationswert sein, das können wir im einzelnen gar nicht trennen: jedenfalls aber ist er ein von der chemischen Struktur abhängiger Eigenwert (Sondernährwert nach Aron). Dann hängt das Gedeihen des Körpers im Prinzip von der Substanz ab, die in kleinster Menge vorhanden ist (klein im Verhältnis zum Bedarf); Überschüsse an anderen Nährstoffen können ein diesbezügliches Defizit nicht wettmachen; neben die Frage der Energieversorgung, die von der Isodynamie beherrscht wird, tritt nun allgemein das „Gesetz des Minimums“, das die Baustoffe im weitesten Sinne gleichberechtigt neben die Betriebsstoffe stellt, deren Wert nur von der Menge an Energie abhängig ist, welche die eingeführte Menge der Substanz im Stoffwechsel abgeben kann.

Wir können also ganz einfach sagen: ein Nährstoff ist jeder Stoff, der irgendwie einen Zweck im lebenden Organismus erfüllt. Im einzelnen können wir dann untersuchen, in welchem Umfange ein Stoff zum Aufbau oder zur Regulation, in welchem Umfange zur Energielieferung herangezogen werden kann, in welchem Umfange einzelne Stoffe gänzlich unentbehrlich sind oder durch verwandte Stoffe ersetzt werden können, usw. Diese Fragestellungen sind es, die einen Teil des großen Gebietes der Lehre vom Stoffwechsel ausmachen, die außerdem noch weitere Fragestellungen, wie z. B. nach dem Umfange der Umsetzungen, nach dem Schicksale der einzelnen Nährstoffe usw., umfaßt.

Wir können uns hier mit dieser Definition des Nährstoffbegriffes begnügen, und haben uns nur noch die Frage vorzulegen, in welcher Art denn die lebende Zelle ihr Bedürfnis nach Nährstoffen befriedigt. Dies geschieht in letzter Instanz durch die Aufnahme von Nahrung. Nahrung aber ist, wenn wir vom Wasser und einigen Salzen absehen, die gesondert aufgenommen werden, die Substanz anderer Organismen, sei es von Pflanzen oder Tieren. Nach dem, was wir oben über die spezifische Zusammensetzung der einzelnen lebenden Substanzen gesagt haben, ist es nun aber klar, daß die Bestandteile der Nahrung nicht ohne weiteres als Nährstoffe anzusehen sind. Sie können es sein: einige Salze, wie Chlornatrium, sind es; einige Kohlehydrate und Fette sind es unter bestimmten Umständen (vgl. §§ 18, 39), aber sie müssen es nicht sein; und z. B. bei den Eiweißkörpern sind sie es nie. Sie werden es erst durch die Verdauung, einen Vorgang, den wir schon bei den niedersten Tieren im Prinzip vorfinden, und der den Zweck verfolgt, aus der Nahrung die Nährstoffe verfügbar zu machen. Dies geschieht einerseits durch die Aufschließung der Nahrung: durch die Überführung unlöslicher Stoffe in lösliche, welche die Darmwand aufnehmen, resorbieren kann. Es ist aber weiter damit verbunden eine Aufhebung der spezifischen Natur der Nahrungsstoffe, die ihnen von ihrer Herkunft aus anderen Organismen anhaftet. Sie muß zerstört werden, soll die Körperzelle sich ihr eigenes spezifisches Material aufbauen können, und dies geschieht in der Hauptsache schon bei der Darmverdauung. Am klarsten ergibt sich das beim Abbau der Eiweißkörper, die

im Darm ihres spezifischen Aufbaues entkleidet und im wesentlichen zu den unspezifischen Bausteinen, Aminosäuren resp. Polypeptiden abgebaut werden. (Näheres siehe §§ 192ff.)

§ 136. Blut, Depots, Ausscheidung.

Diese gelösten und ihrer Spezifität beraubten Anteile der Nahrung sind es, die nach der Resorption durch die Darmwand in die Körpersäfte des Tieres als Nährstoffe gelangen, vor allem im Blute kreisen, und nun aus diesem von den Körperzellen entnommen werden, um unter weiteren chemischen Umformungen ihren Zielen zugeführt zu werden: entweder der Assimilation neuer lebender Substanz oder der Oxydation zum Zwecke der Energielieferung.

Das Blut (inkl. der Gewebslympe) ist also das allgemeine Reservoir, aus dem sich die Körperzellen ihr Material schöpfen. Ganz ähnlich wie bei der Zellsubstanz finden wir auch hier ein dynamisches Gleichgewicht: ständig werden dem Blute Stoffe entnommen und ständig aus der Nahrung ergänzt. Da aber die Zufuhr der Nahrung weder in Qualität noch in Quantität gleichmäßig fließt, da ferner auch die Ansprüche der Zellen niemals gleichförmig sind, so müßte das Blut ständig eine wechselnde Beschaffenheit zeigen. Das ginge aber nicht an, da das Blut immer eine Beschaffenheit haben soll, die den jeweiligen stark wechselnden Anforderungen der Zellen Genüge tun kann; und so hat denn in der Tat das Blut in der Norm eine fast absolute Konstanz in seiner physikalisch-chemischen und stofflichen Zusammensetzung, die sich sowohl nach reicher Zufuhr als auch nach großen Anforderungen in überraschend kurzer Zeit wiederherstellt. Dies ist nur dadurch zu erklären, daß die im Augenblick nicht benötigten Stoffe nicht dauernd im Blute bleiben, sondern daß Depots angelegt werden. Dies gilt namentlich für die Stoffe, die als Energiespender plötzlich in erheblichen Mengen gebraucht werden können: Fette und Kohlehydrate, die in großen Mengen gespeichert werden. In viel geringerem Maße für die Baustoffe, weil deren Verbrauch ein viel konstanterer ist. Immerhin läßt es sich leicht nachweisen, daß für Wasser und Salze einzelne Gewebe (speziell die Gewebsflüssigkeit) Depots darstellen (so z. B. die Haut für Wasser), in die das Blut Überschüsse abgibt, um sie nach Bedarf wieder hervorzuholen. Das ist vor allem deswegen nötig, weil der Gehalt an physikochemisch wirksamen Stoffen, wie Wasser und Elektrolyten, sich im Blute nur in sehr geringen Grenzen ändern darf, soll nicht der ganze Betrieb durch starke osmotische und kolloidchemische Schwankungen in Unordnung geraten. Auch für das zum Aufbau nötige Eisen gibt es Depots (Leber, Milz), anscheinend auch für die Phosphatide und das Cholesterin. Nur für das Eiweiß legt allem Anschein nach der Organismus keine erheblichen¹⁾ Depots an, weil der ständige Vorrat des Blutes für die Ansprüche der normalen Assimilation ausreicht. Freilich gibt es auch Eiweißreserven insofern, als der Vorrat an lebender Substanz bei gutgenährten Individuen über das absolut nötige Maß hinaus bereichert ist und eine gewisse Verminderung ohne Schaden ertragen kann, aber das ist eben auch eine Reserve an lebendem Eiweiß, während eine eigentliche Thesaurierung nicht

¹⁾ Für eine Speicherung in gewissem Umfange sprechen neuere Versuche, so von *W. Berg* an der Leber; die Sache ist noch nicht völlig spruchreif. Bei Pflanzen finden sich Eiweißdepots in den Samen.

erfolgt (§ 83). Was aus der Nahrung an überschüssigem Eiweiß in den Säftestrom gelangt, wird entweder unmittelbar zu lebender Substanz assimiliert oder aber gänzlich verändert: der Stickstoff abgespalten und der stickstofffreie Rest entweder verbrannt oder als Kohlehydrat oder Fett gespeichert.

Der Stickstoffanteil wird durch den Harn ausgeschieden. Und damit stoßen wir auf die zweite Regulation, welche die Zusammensetzung des Blutes konstant erhält. Was nicht assimiliert, thesauriert oder verbrannt werden kann, wird ausgeschieden.

Das gilt ebensowohl für Substanzen, die nicht als Nährstoffe brauchbar sind, aber doch in die Säfte gelangen, wie für Überschüsse normaler Nährstoffe, die keine Verwendung finden können. Gilt dies letztere in der Hauptsache für Wasser und Salze, gelegentlich auch für Zucker usw., die in zu großem Maßstabe mit der Nahrung aufgenommen sind, so können unbrauchbare Stoffe der Qualität nach entweder unbrauchbar gewordene Abnutzungstoffe (Schlacken) sein, wie z. B. Harnstoff, Purine, Taurin usw., oder aber ganz fremde Stoffe, die zufällig mit der Nahrung resorbiert worden sind, wie z. B. irgendwelche Farbstoffe der Pflanzen, eventuell auch Benzoesäure u. v. a., und die nun entweder ganz unverändert oder nach chemischen Umformungen, Entgiftungen (§ 149) im Harn erscheinen.

Thesaurierung, Verbrennung und Ausscheidung sind also die dreifache Regulation, welche die Zusammensetzung des Blutes so konstant erhält, daß sie nur in geringen Grenzen um ein Mittel schwankt. Das Blut in seinem Bestande an den nötigen Substanzen ist also der einzige Nährstoff für die eigentliche lebende Substanz.

§ 137. Hunger, endogene Nährstoffe.

Dies zeigt sich mit aller Deutlichkeit, wenn wir dem Blute die Ergänzung von außen her abschneiden, wenn wir das Tier hungern lassen. Dann geht zunächst der ganze Betrieb seinen normalen Gang.

Es werden sowohl die Anforderungen des Betriebsstoffwechsels völlig gedeckt, als auch die Abnutzung an lebender Substanz. Die dazu nötigen Stoffe werden von den Zellen natürlich zunächst dem Blute entnommen. Aber auch das Blut behält im Hunger seine normale Zusammensetzung. Es müssen also jedenfalls „Nährstoffe“ vorhanden sein, die ihrerseits wieder den Ersatz der verbrauchten Stoffe im Blute leisten können. Es dienen also in diesem Falle die Körperstoffe selbst als Nährstoffe. Und zwar in gänzlich verschiedener Art. Die Deckung der Kohlehydrate und Fette, die im Hunger verbrannt werden, besorgen die Depots, die der Körper aus Überschüssen der Nahrung gebildet hat, und zwar werden zunächst überwiegend die Glykogendepots, dann aber, wenn diese stark abgenommen haben, fast ausschließlich die Fettdepots herangezogen. Größere Depots an Eiweiß gibt es aber nicht, so werden denn notgedrungen Gruppen von lebender Substanz als „Depots“ verwendet und eingeschmolzen. Und zwar herrscht dabei die Gesetzmäßigkeit, daß der Körper solche Organe beansprucht, die eine relativ geringe Rolle im Haushalt spielen, an denen Verluste leichter zu ertragen sind, während die lebenswichtigsten, z. B. die Nervensubstanz, auf Kosten der anderen Gewebe uneingeschränkt erhalten bleiben. Bei verhungerten Tieren findet man für die wichtigsten Organe etwa folgende Verluste: Fettgewebe 95%, Leber 55%, Muskel 30–60%, Knochen 24%, Magendarm 40%, Herz ca. 3%, Gehirn 0%. Genau dasselbe gilt für die Mineral-

stoffe, von denen es ebenfalls nur geringfügige Depots gibt, von denen aber zum Ersatz der Abnutzung genügende Mengen bei der Einschmelzung der Gewebe für den Bedarf an organischen Stoffen ohnehin freigemacht werden.

Naturgemäß geht das alles nur eine Zeitlang: der kritische Moment tritt ein, sobald die Reserven für Energielieferung anfangen, sich zu erschöpfen; dann muß der Organismus dazu übergehen, die für die unumgänglichen Leistungen nötige Energie ebenfalls durch Verbrennung von lebender Substanz zu erzeugen; und damit beginnt dann eine in viel schnellerem Tempo einsetzende Einschmelzung lebender Substanz, an der der Körper bald zugrunde geht. Man erkennt sie an der kurz vor dem Tode jäh ansteigenden Stickstoffausscheidung. Ähnlich liegen die Verhältnisse bei absoluter Entziehung von Salzen allein. In jedem Falle ist die vergrößerte Inanspruchnahme der lebenden Substanz die schließliche Ursache zum Hungertode.

Wirbellose Tiere ohne Skelett können beim Hungertode schließlich auf 0,5—0,3% ihres Gewichtes reduziert sein. Bei Skelettieren tritt der Tod bei einem Gewichtsverlust von 40—60% ein. Natürlich ist beim Tode nicht die gesamte lebende Substanz verschwunden; es treten selbstverständlich mit progressiver Abnahme der Organmasse Störungen aller Funktionen ein (Blutbewegung, Atmung, Nierenfunktion), so daß der Zellstoffwechsel alteriert wird. Der Tod erfolgt also unmittelbar durch solche Störungen wohl mit Auftreten mangelhaft oxydierter Stoffwechselschlacken (z. B. Acetonkörper). Ob diese Vergiftung nun wiederum durch toxische Einschmelzung von Organeiweiß zur „prämortalen“ Stickstoffausscheidung beiträgt, oder ob beide Prozesse, Organeinschmelzung und Vergiftung nebeneinander laufen, ist fraglich; jedenfalls ist die Annahme toxischen Eiweißabbaus nicht notwendig.

Wir sehen also, daß zwischen den Nährstoffen, die aus der Nahrung entstammen (exogenen), und denen, die im Körper selbst vorrätig gehalten werden (endogenen), gar kein qualitativer Unterschied besteht, wenn wir den Nährstoffbegriff so formulieren, daß wir die zur Bedienung der Zellansprüche verfügbaren Stoffe verstehen. Daß die endogenen Nährstoffe auch quantitativ dasselbe leisten wie die exogenen, werden wir später sehen (§ 172). Es ist also für die Bedürfnisse der Zelle tatsächlich gar kein innerer Unterschied zwischen beiden.

Natürlich kann diese alleinige endogene Ernährung der Zellen nur eine vorübergehende Erscheinung sein. Wenn auch, wie wir § 155 sehen werden, stets auch endogene Nährstoffe im Stoffwechsel verbraucht werden, so müssen doch diese Verluste schließlich einmal gedeckt werden. Und das geschieht nur durch Aufnahme von exogenen Nährstoffen aus der Nahrung.

§ 138. Zusammensetzung der Nahrung.

Es muß also die aufgenommene Nahrung unter Berücksichtigung der Verluste, welche die Verdauung mit sich bringt, in Quantität und Qualität in der Lage sein, den Ersatz der Nährflüssigkeit zu garantieren. Dies ist nun in der Tat bei normaler Ernährung der Fall. Alle für das betreffende Tier geeigneten Nahrungsmittel enthalten von Eiweißkörpern, Fetten, Mineralstoffen usw. genügende Mengen, um die natürlichen Verluste zu decken. So liefert dem Fleischfresser die Körpersubstanz anderer Tiere, dem Herbivoren die pflanzliche Nahrung alles Erforderliche. Nur Wasser und gelegentlich einige Salze werden gesondert aufgenommen, vor allem, um die gewaltigen Wasserverluste der Warmblüter durch die Atmung (Lunge und Haut) zu ersetzen.

Von Salzen wird nur das NaCl gesondert aufgenommen, und zwar nur von Pflanzenfressern, während die Carnivoren kein Verlangen danach haben. Der wesentliche Grund für den Natriumhunger der Herbivoren und des Menschen ist neben den Verlusten an Na durch den Schweiß darin zu suchen, daß die Pflanzennahrung sehr reich an Kalium ist. Es kommt also K ins Blut, erzeugt dort einen osmotischen Überdruck und muß ausgeschieden werden. Dabei wird aber Na je nach dem Verhältnis der Konzentration mit ausgeschieden. Weil nun aber Na für alle Gewebe unentbehrlich ist, muß der Vorrat aus der Nahrung ergänzt werden. Aber auch schon bei Aufnahme geringer K-Mengen verlangt die Ausbalanzierung der antagonistischen Ionen (§ 131) die Aufnahme entsprechender Na-Mengen. Dieser Vorgang ist einer von den vielen, welche die komplizierten Wechselwirkungen zwischen den Salzen erweisen. Ähnliche „Verdrängungen“ eines Ions durch andere spielen im Mineralstoffwechsel eine große Rolle.

Gelegentlich ist die Nahrung auch zu arm an Ca, so daß die Aufnahme dieses Ions außer der täglichen Nahrung notwendig erscheint. Dies ergeben die Erfahrungen der Viehzüchter auf kalkarmen Böden, die den Futterpflanzen nicht genügend Kalkgehalt verleihen. Aber auch die menschliche Nahrung zeigt häufig diesen Mangel. Fleisch, feines Mehl, Kartoffeln sind allein nicht imstande, den notwendigen Kalk (etwa 1 g pro Tag) zu liefern, Gemüse und Früchte reichlich. Auch die Frauenmilch ist auffallend knapp mit Kalk versehen. Der Kalkmangel ist eine Ursache vieler Stoffwechselkrankheiten, und die künstliche Zufuhr von Kalksalzen ein sehr wichtiges Feld der Therapie. Doch sind die Verhältnisse im einzelnen noch wenig geklärt (vgl. auch § 247). Auch an Phosphorsäure kann bei unzureichendem Futter (z. B. zu viel Rauhfutter) Mangel eintreten, und es muß dann künstlich, am besten durch Calciumphosphat, Ersatz geschaffen werden. Bei Phosphorsäuremangel kann sowohl das Skelett wie auch die Muskelarbeit leiden (§ 254).

Ein sehr eigenartiges Nahrungsmittel ist die den Säugetieren allein zukommende Milch, die für die jungen Tiere die alleinige Nahrung darstellt. Dies muß sich in ihrer Zusammensetzung ausdrücken, und in der Tat hat man gefunden, daß die Milch der einzelnen Tiere zwar stets dieselben Hauptstoffe, nämlich Eiweiß, Fett, Kohlehydrat, Lipide und gewisse Salze, enthält, aber in verschiedenen Mengenverhältnissen (§ 229). Und zwar entspricht die Zusammensetzung der einzelnen Tiermilchen in merkwürdiger Annäherung der Zusammensetzung des betreffenden jungen Tieres (mit einer Beigabe von Energiespendern), so daß sozusagen das junge Tier eine chemische Reproduktion seiner alleinigen Nahrung darstellt (*Abderhalden*).

Eine Besonderheit dabei hat eine überraschende Erklärung gefunden. Die Milch ist nämlich auffällig arm an Eisen. Nun braucht aber gerade das junge Tier, weil es viele neue Blutkörper bildet, viel Eisen. Dies Mißverhältnis wäre also sehr auffallend, wenn man nicht hätte nachweisen können, daß dem Neugeborenen ein großer Vorrat von Eisen mit auf den Lebensweg gegeben wird, so daß er bis zur Aufnahme eisenreicher Nahrung damit auskommen kann.

Auf die Zusammensetzung der einzelnen Nahrungsmittel auch nur in Umrissen einzugehen, hätte an dieser Stelle keinen Wert. Diese Dinge sind von rein praktischem Interesse. Jede freiwillig gewählte oder zweckmäßig dargebotene Nahrung enthält die nötigen Mengen an Stoffen, die als Baustoffe in Betracht kommen, und das ist zunächst das Wichtigste. In welchem Verhältnis die Energie tragenden Nahrungsstoffe zu Leistungszwecken darin enthalten sind, ist nur von untergeordneter Bedeutung, da, wie wir später sehen werden, alle drei großen Nährstoffgruppen, Proteine, Fette und Kohlehydrate, in fast gleicher Ausbeute zu Leistungszwecken herangezogen werden können.

Den Umfang dieser Leistungen und die Bedeutung der einzelnen Nährstoffe sowie ihre chemischen Umformungen werden wir im Kapitel Stoffwechsel kennen lernen, zu dem uns diese allgemeine Betrachtung die Grundlage geben sollte.

II. Der Stoffwechsel.

§ 139. Einleitung.

Die Lehre vom Stoffwechsel umfaßt das Schicksal der Nährstoffe innerhalb des Tierkörpers. Aus dieser allgemeinen Definition geht bereits eine wichtige und häufig nicht genügend beachtete Einschränkung hervor, nämlich daß die Vorbereitung der Nahrung im Darm, die Verdauung und die Resorption, sowie endlich die Ausscheidungsvorgänge (Niere, Haut, Lunge) nicht zum Stoffwechsel im engeren Sinne gehören.

Wohl aber gehören dazu schon die chemischen Vorgänge, die gleichzeitig mit der Resorption etwa an einzelnen Nährstoffen vorgenommen werden, ob diese nun zu den eigenen Zwecken des Darmgewebes selbst oder zu allgemeinen Körperzwecken vorgenommen werden. Der Stoffwechsel beginnt also in der Darmwand, da es sich auch hier schon um Vorgänge an den eigentlichen lebenden Zellen handelt. Dann tritt allerdings nochmal eine — wenigstens prinzipielle — Unterbrechung ein: im Blute finden nur wenige wichtige Zellvorgänge statt, so die Bindung des Sauerstoffes durch die roten Blutzellen und die Abgabe des Kohlendioxyds. Sonst ist die Stoffwechselrolle des Blutes eine anders geartete; es dient vor allem dem Transport der Nährstoffe und Abfallstoffe zu und von den Schauplätzen des Stoffwechsels im allerengsten Sinne, den Gewebszellen. So werden wir auch in diesem Buche das Kapitel Aufnahme und Transport der Nährstoffe gesondert betrachten. Der eigentliche Stoffwechsel beginnt also in dem Augenblick, wo die Nährstoffe mit den lebenden Zellen in Berührung kommen, um von diesen aufgenommen und zweckdienlich umgeformt zu werden, und dauert bis zu dem Stadium, wo die Änderungen ihr Ziel gefunden haben, und Stoffe in die Blutbahn zurückgelangen, die zur Ausscheidung reif sind, und demgemäß unter erneutem Transport zu den Organen der Exkretion, vor allem den Nieren und Lungen, befördert werden. Der Mechanismus der Exkretion selbst ist wieder nicht mehr dem Stoffwechsel angehörig.

In der oben gegebenen Definition haben wir absichtlich das zweideutige Wort „Schicksal“ der Nährstoffe gewählt. Denn auch die Lehre vom Stoffwechsel läßt sich wie so viele Fragen auf dem Gebiete der Biochemie in zweifacher Weise auffassen. Man kann sie rein chemisch orientieren: man kann fragen, welchen chemischen Umwandlungen unterliegen die einzelnen Nährstoffe, welche Phasen in ihrem Abbau oder Aufbau folgen einander, bis ihr Stoffwechsel vollendet ist, und sie entweder Bestandteile der lebenden Substanz geworden, oder ihre Reste ausgeschieden sind. Man kann die Frage

aber auch biologisch stellen und fragen, welche Zwecke verfolgt die lebende Substanz mit den Nährstoffen, wie ist deren Wert für Ansatz von Körpersubstanz und für Arbeitsleistung, wie groß ist der Umfang des Verbrauches unter verschiedenen Bedingungen, in welchem Maße können die einzelnen Nährstoffe sich vertreten u. dgl. m.

Für diese Fragestellungen, für die eigentliche Physiologie des Stoffwechsels ist die Kenntnis der einzelnen chemischen Umformungsstufen nicht notwendig, wenigstens soweit es sich um den normalen Stoffwechsel handelt.

Für die Auswertung der physiologischen Bedeutung der Nährstoffe genügt es, wenn wir die Endzustände kennen; wir müssen wissen, in welcher Form und in welchen Mengen die Nährstoffe nach der Verdauung und Abscheidung des Unverdaulichen in den Organismus eintreten, in welcher Form und Menge sie in ihm abgelagert werden, und in welchen sie ihn durch die Exkrete wieder verlassen. Wenn man dann dazu noch die wirklichen Veränderungen des Bestandes einerseits die Summe der Leistungen andererseits messen könnte, so könnte man ein volles Bild der gesamten Physiologie des Stoffwechsels entwerfen.

Demgegenüber ist die Lehre vom chemischen, oder wie man ihn häufig nennt, „intermediären“ Stoffwechsel ein Problem ganz für sich: sie sucht die Kräfte der chemischen Wandlungen und die Wege auf, welche die Körperstoffe gehen müssen, um eben die genannten Funktionen zu erfüllen. Man bezeichnet diese Lehre am besten als Chemie der Zellvorgänge.

A. Chemie der Zellvorgänge.

§ 140. Ziele.

Wir haben bereits im ersten Hauptteil dieses Buches im Anschluß an die chemische Erörterung der einzelnen Nähr- und Körperstoffe die wichtigsten chemischen Umwandlungen besprochen, welche diese Stoffe im Haushalt des Organismus erfahren. Unter Verweisung auf die dort gegebenen Details soll hier im zweiten Hauptteil nur noch eine allgemeine Übersicht gegeben werden, welcher Art und welcher Wirkung die chemischen Vorgänge sind, die sich ebensowohl an den zum Abbau bestimmten Körperstoffen, wie an den zu Nährzwecken eingeführten Stoffen im Inneren des Organismus vollziehen. Wie aus der oben gegebenen Definition des Stoffwechselbegriffes hervorgeht, behandeln wir hier nur diejenigen Vorgänge, die sich im Innern des Körpers abspielen, schalten also die vorbereitenden chemischen Prozesse bei der Verdauung usw. vollständig aus, die gesondert besprochen werden. Es handelt sich also nur um diejenigen chemischen Umsetzungen, die an den im Darmkanal vorbereiteten Nährstoffen nach ihrer Resorption und ihrem Transport durch das Blut zu den Körperzellen vorgenommen werden, und um die ihnen im Prinzip durchaus analogen Prozesse, die beim Abbau der Körpersubstanzen und Nährstoffe bis zu ihrer definitiven Ausscheidung durch die Lungen oder den Harn in Frage kommen.

Die Ziele dieser chemischen Umformungen der Nähr- und Körperstoffe sind selbstverständlich die, die zugeführten Stoffe durch chemische Änderungen für ihre physiologische Funktion vorzubereiten. Im einzelnen also: die zweckdienliche Umformung der vom Darmkanal her resorbierten Nährstoffe in eine

Form, daß sie entweder dem Erhaltungsstoffwechsel des Körpers dienen, also zur Neubildung lebender Substanz herangezogen werden können, oder daß sie unter weiteren chemischen Veränderungen, die mit Verminderung ihrer Energie (Katernergese) einhergehen, für den Energiebedarf des Organismus verwendet werden. Ein drittes physiologisches Ziel der chemischen Umformungen ist die Unschädlichmachung solcher Stoffe, die während des Abbaues entstehen und als Gifte wirken, sei es, daß diese Stoffe sich bei der Umformung der zugeführten Nährstoffe bilden, wie z. B. bei der Desaminierung der Aminosäuren das Ammoniak, sei es, daß sie auf dem Wege des Abbaues der Körpersubstanz selbst liegen. Soweit eine solche „Entgiftung“ mit dem Wege der totalen Oxydation, wie er für die meisten Nährstoffe die Norm ist, zusammenfällt, wird sie nichts besonderes darbieten. Nur in solchen Fällen kann der Vorgang der Entgiftung sich klar und deutlich von den übrigen Stoffwechselprozessen abheben, wo es sich eben nicht um eine Weiterverbrennung solcher intermediär entstandenen Gift- oder Reizstoffe handelt, sondern wo der Organismus andere Mechanismen aufwenden muß, um diese Stoffe zu beseitigen; insbesondere da, wo es sich um synthetische Umformungen handelt, wie z. B. die Bildung von Harnstoff aus Ammoniak und Kohlensäure, die Bildung der gepaarten Schwefelsäuren usw.

Die Ziele der chemischen Umformung der zugeführten Substanzen ebenso wie der Körpersubstanzen, also in dem ganzen intermediären Stoffwechsel, sind also drei: Die Aufrechterhaltung der lebenden Substanz, d. h. die Assimilationsprozesse auf Kosten des zugeführten Nährmaterials, wie sie sich am deutlichsten bei den Eiweißsubstanzen verfolgen lassen, ferner die möglichst weitgehende Oxydation des zugeführten Nährmaterials ebenso wie des abgenutzten Zellmaterials zum Zwecke der Energielieferung, und drittens die Entgiftung im weitesten Sinne, also die Beseitigung solcher intermediären schädlichen Zwischenprodukte, die nicht durch einfache Weiterverbrennung entfernt werden können.

§ 141. Chemische Fragestellung.

Wollen wir aber die Lehre vom chemischen Stoffwechsel recht verstehen, so dürfen wir niemals vergessen, daß die Frage nach diesen Zielen hier eine sehr untergeordnete Rolle spielt, da diese Lehre so gut wie ausschließlich eben ein rein chemisches Problem ist. Wenn wir irgendeinen chemischen Vorgang im Stoffwechsel untersuchen, so können wir in vielen Fällen gar nicht feststellen, zu welchen physiologischen Zwecken gerade dieser Vorgang sich abgespielt hat. Wenn wir im Blute z. B. eine Aminosäure finden, so ist es unmöglich zu entscheiden, in welchem Maße sie aus der Abnutzung der lebenden Substanz entstanden ist, in welchem Maße sie eben vom Darmkanal her als Verdauungsprodukt resorbiert ist. Prozesse, die in ihrer physiologischen Bedeutung der Hauptsache nach zum Zwecke der Assimilation bestimmt sind, verlaufen häufig gleichzeitig auch unter Freisetzung eines gewissen Energiequantums usw. Kurzum, wir können den Begriff des chemischen Stoffwechsels nur dann scharf präzisieren, wenn wir von allen physiologischen Beziehungen dabei überhaupt absehen. Wir dürfen uns nur um die chemischen Mittel und die chemischen Wege kümmern, die im Innern des Organismus zu jenen Transformationen der zugeführten und der zum Abbau reifen Substanzen

führen, die zur Aufrechterhaltung der Gesamtkonomie des Körpers notwendig sind. Aus diesem Grunde halte ich auch den unklaren Ausdruck intermediären Stoffwechsel nicht für sehr geeignet, und möchte ihn lieber durch das Wort chemischer Stoffwechsel ersetzen. Es muß aber hier noch eine große Einschränkung gemacht werden: Wollten wir ein wirklich vollständiges Bild all der chemischen Umsetzungen entwerfen, wie sie zu den genannten physiologischen Zwecken notwendig sind, so dürfen die außerordentlich zahlreichen und mannigfaltigen physikalisch-chemischen Prozesse, die den eigentlichen rein chemischen parallel laufen, durch sie bedingt werden und wiederum andererseits neue Prozesse bedingen, nicht vernachlässigt werden. Auf dem Wege vom Darminnern durch die Darmwand ins Blut, vom Blut in die Gewebszellen, und beim Austritt der umgewandelten Zellstoffe aus den Zellen in die Blutbahn und wiederum zu anderen Zellen, wie z. B. der Niere, treten fortwährend neue physikalisch-chemische Bedingungen bei dem verschiedenartigen Austausch zwischen den einzelnen Zellen und den sie umgebenden Flüssigkeiten hervor, die einen ganz gewaltigen Einfluß auf den Ablauf der Vorgänge haben müssen. Hier spielen Prozesse der Neutralitätsregelung, der Filtration, der Diffusion und Osmose, der Quellung, der Adsorption, der Kataphorese und Elektrolyse usw. mit, deren Einzelheiten bisher nur zum Teil aufgeklärt sind. Soweit diese sehr schwierigen Dinge im Rahmen unseres Buches behandelt werden können, finden sie in den Abschnitten 62—71, 131, 215 ff. ihre Besprechung; hier sei nur deswegen darauf hingewiesen, weil wir uns eben die Beschränkung auferlegen müssen, an dieser Stelle von all diesen das Problem noch so unendlich komplizierenden Zwischenreaktionen abzusehen, und nur die rein chemischen Prozesse zu erläutern.

§ 142. Fermente und gekoppelte Reaktionen.

Die **Mittel**, mit denen der Organismus seine chemischen Umsetzungen vollzieht, können unter Umständen die denkbar einfachsten sein. Es finden auch im Blute und in den Zellen die einfachsten chemischen Reaktionen, wie Salzbildungen, Neutralisierung von Säuren und Basen usw. ständig statt. Aber was dem chemischen Geschehen im Organismus seinen eigentümlichen Stempel aufdrückt, ist das Dazwischentreten, ja man kann wohl sagen, das dominierende Auftreten einer besonderen Art von Reaktionen, die zwar auch in der Chemie der unbelebten Stoffe, und auch in der chemischen Industrie eine gewichtige Rolle spielen, aber doch nirgends so hervortreten wie gerade in dem biologischen Geschehen. Es ist dies die Katalyse, die im Organismus bedingt wird durch Katalysatoren biologischer Provenienz, durch jene Fermente, die nur von lebenden Zellen gebildet werden, und deren Wirkung somit für den Chemismus der lebenden Substanz so bezeichnend ist. Über das Wesen der Katalyse und der Fermente selbst ist (§§ 97 ff.) das Notwendige mitgeteilt worden. Hier sei nur dargetan, wodurch denn das Wirken der Fermente für die biologischen Vorgänge so wichtig ist.

Das höhere Tier nimmt keine andere Energie auf als chemische. Alle seine Energieaufwendungen müssen auf Kosten chemischer Energie bestritten werden. Alle Vorgänge, die in der lebenden Substanz vor sich gehen, streben also in ihrer Gesamtheit dahin, daß sich die freie Energie des Systems vermindert. Es sind also in ihrer Gesamtheit Vorgänge, wie sie spontan ein-

treten können. Dagegen spricht nicht, daß in dieser großen Summe von Einzelvorgängen sich auch stets solche finden, die in umgekehrter Richtung verlaufen, synthetische und reduktive Vorgänge, bei denen Energie gebunden wird. Es sind dies die sogenannten gekoppelten Reaktionen, bei denen das Eintreten der energie-bindenden Phase untrennbar verknüpft ist mit dem Eintreten der anderen energieliefernden Phase, so daß die eine Reaktion die Energie liefert, mit deren Hilfe die andere vollzogen wird. Solche gekoppelten Reaktionen spielen zweifellos bei den Vorgängen in der lebenden Substanz eine sehr große Rolle, und ihre Bedeutung scheint nach den neueren Forschungen noch immer zu wachsen, worauf wir ja auch schon an mehreren Stellen, so z. B. § 118 hingewiesen haben. Aber diese synthetischen und reduktiven Prozesse sind eben, wie gesagt, immer nur Teilphasen; das Gesamtergebn wird dadurch nicht geändert, daß das chemische Geschehen in der lebenden Substanz in seiner Gesamtheit immer damit verbunden ist, daß spontane Prozesse vor sich gehen, daß die freie Energie des Systems sich vermindert. Spontane Prozesse aber können durch Fermente katalysiert, d. h. beschleunigt werden, und darin beruht die Bedeutung der Fermente für das biologische Geschehen.

Die Fermente haben also nicht etwa die Bedeutung, irgendwelche neue Energien in das System der lebenden Substanz hineinzutragen, sondern sie haben nur die für den Ablauf der Lebensvorgänge so wichtige Bedeutung, die Geschwindigkeit dieser an sich bereits eintretenden Vorgänge so erheblich zu steigern, daß nunmehr der Umfang der eintretenden Reaktion für die Lebensvorgänge ausreicht.

Es kommt ja für die lebende Substanz nicht darauf an, daß irgendeine Reaktion, wie z. B. die Spaltung eines Eiweißmoleküls sich überhaupt vollzieht, sondern ihre Ökonomie verlangt es durchaus, daß sich diese Spaltung in einer ziemlich kurz bemessenen Frist vollzieht; ihre Ökonomie verlangt also eine ziemlich erhebliche Reaktionsgeschwindigkeit, und diese zu erzielen ist eben die Aufgabe der Katalyse und ihrer Werkzeuge, der Fermente. Nicht also etwa in einer qualitativen Änderung der chemischen Lebensvorgänge liegt die Bedeutung der Fermente für den Stoffwechsel, sondern nur darin, zu bewirken, daß die notwendigen chemischen Vorgänge sich mit einer solchen Intensität vollziehen können, daß eben die Ökonomie des Ganzen nicht leidet. Und aus diesem Grunde sind die Fermente als die wichtigsten Mittel für den chemischen Abbau in der lebenden Substanz zu betrachten.

Freilich hat unser Wissen über die Bedeutung der Fermente für den Stoffwechsel noch recht enge Grenzen. Nur in einem sehr beschränkten Teil der Vorgänge können wir mit Sicherheit die Fermente nachweisen, die bei ihnen intervenieren; in einem sehr viel größeren Teil müssen wir uns mit Hypothesen behelfen, die vorläufig mehr oder minder gut oder schlecht gestützt sind, wie dies z. B. für den Abbau der Aminosäuren (§ 84) und vor allen Dingen für den Abbau der Zucker (§ 39) gilt. In anderen Fällen aber haben wir überhaupt noch nicht den geringsten Hinweis, ob und wie weit Fermente bei bestimmten Prozessen mitwirken. Vor allen Dingen gelten diese großen Bedenken in all den Fällen, wo es sich nicht um abbauende, sondern um synthetische Vorgänge handelt.

Synthetische Vorgänge einfachster Art treten bei den Entgiftungsreaktionen, so bei der Harnstoffbildung, der Neubildung von Glykokoll aus Essigsäure und der Bildung der gepaarten Schwefelsäuren resp. Glykuronsäuren auf; kompliziertere Vorgänge finden wir bei der Depotbildung, also der Kondensierung der einzelnen Kohlehydratmoleküle zum Glykogen, und bei der Synthese der Reservefette aus Fettsäure und Glycerin, sowie bei der Bildung von Reservefetten aus Kohlehydraten. Wir kennen nun zwar Fermente, welche einfache Synthesen, z. B. der Fette, katalysieren; aber diese wirken unter Bedingungen, die im Organismus nicht gegeben sind, z. B. die Lipase nur bei absolutem Wasserausschluß. Dagegen wirkt *Neubergs* Carboligase in natürlichen Medien; sie könnte tatsächlich bei der Synthese längerer C-Ketten eine Rolle spielen. Daß Fettsäuren aus Brenztraubensäure und Zucker synthetisch entstehen können, hat *Neuberg* kürzlich gezeigt. Die kompliziertesten synthetischen Vorgänge aber haben wir überall dort zu verzeichnen, wo es sich um die Assimilation neuer lebender Substanz handelt, insbesondere also um die Neubildung von lebendem Eiweiß aus den abgebauten Aminosäuren. Bei all diesen Prozessen haben wir bislang noch nicht die geringste Vorstellung von der etwaigen Bedeutung von Fermenten. Es ist nur in einem gewissen Sinne wahrscheinlich, daß es sich bei allen diesen synthetischen und reduktiven Vorgängen um gekoppelte Reaktionen handeln wird. Diese haben mit der Katalyse insofern eine gewisse Ähnlichkeit, als auch hier die Beschleunigung einer Reaktion vorgenommen wird, nur ist hier nicht eine einzelne Substanz der veranlassende Faktor der Beschleunigung, sondern eine eintretende in anderem Sinne verlaufende Reaktion, wie bereits oben erwähnt. Daß also diese Synthesen unter dem Bilde gekoppelter Reaktionen verlaufen, ist sehr wahrscheinlich; wahrscheinlich auch, daß die eine Phase solcher Reaktionen und damit die ganze Umsetzung durch Fermente beschleunigt werden kann; aber was davon experimentell bekannt ist, dreht sich stets um ganz einfache Reaktionen, aus denen man kaum Rückschlüsse auf die Assimilationsvorgänge ziehen kann. Wir müssen ehrlich zugestehen, daß wir über die etwaige Bedeutung von Fermenten bei allen Prozessen der Assimilation und der Synthese im tierischen Organismus überhaupt keine Vorstellung haben.

Gekoppelte Reaktionen treten aber auch sonst vielfach im Stoffwechsel auf, auch dann, wo nicht gerade synthetische oder assimilatorische Vorgänge im Vordergrund des Interesses stehen; sie schieben sich anscheinend auch in vielen Phasen des Abbaues zwischen die anderen Vorgänge dazwischen. Sie spielen wahrscheinlich vor allem beim Abbau der Kohlehydrate eine große Rolle und werden hier durch allerlei Fermente katalysiert. Meist handelt es sich um eine Reaktionskoppelung einer oxydativen mit einer reduktiven Phase. Der einfachste Typus ist die wichtige *Cannizaro*-Reaktion der Aldehyde (§ 118).

Im großen und ganzen ist also die Frage, welche Bedeutung das Mittel der Katalyse im Stoffwechsel besitzt, bisher nur in großen Zügen, nicht aber in allen Einzelheiten zu beantworten. Nur dort treten Fermente in zweifelloser Wirkung auf, wo es sich um Vorgänge handelt, die in chemischer Beziehung den Abbauprozessen im Darmkanal vergleichbar sind, also um Prozesse einfachen hydrolytischen Abbaues, wie sie auch im Stoffwechsel an den meisten Nähr- und Körperstoffen zuerst vorgenommen werden, bevor die Umwandlungen in die entscheidende zweite Phase, den oxydativen Abbau eintreten. Inwieweit aber bei diesen letzteren wichtigsten Prozessen Stoffwechselermente mitwirken, ist noch in vielen Punkten unklar, so insbesondere bei der Desaminierung der Aminosäuren (§ 84) und beim Stoffwechsel der Zucker (§ 39). Ziemlich lückenlos aufgeklärt ist ihre Bedeutung nur in einem einzigen Falle, nämlich bei der sukzessiven Umwandlung der Nukleinsäuren bis zu ihrer schließlichen Umwandlung in Harnsäure resp. Allantoin, wie dies § 61 geschildert worden ist.

Andererseits muß betont werden, daß durchaus nicht jede katalytisch beschleunigte Oxydation in der Zelle durch Fermente im engeren Sinne hervorgerufen sein muß. Wie *Warburg* nachgewiesen hat, können Oxydationen

biologisch wichtiger Stoffe, z. B. Aminosäuren (§ 9), auch durch einfache Adsorptionskatalyse, mit oder ohne Mitwirkung von Schwermetallen eintreten (vgl. auch §§ 98, 216, 222). Die Katalyse durch kolloidale Fermente ist ja wahrscheinlich nur ein Spezialfall der Adsorptionskatalyse (§ 98). Ob eine Schwermetallkatalyse mitwirkt, ist daran zu erkennen, daß in diesem Falle nicht nur die einfache Adsorptionshemmung durch Narkotika (§ 222) zur Aufhebung der Oxydation führt, sondern auch Blausäure in minimalen Mengen (*Warburg*). Die Zelloxydation ist jedenfalls eine mit beiden Mitteln arbeitende Oxydationskatalyse. *Warburg* stellt die Verhältnisse so dar, daß auf einem kleinen Teil der Oberfläche Eisen in bisher unbekannter Form die Katalyse vermittelt. HCN macht nun dieses Fe durch Komplexbildung inaktiv, sie „verdrängt“ die Aminosäure von den Oxydationsorten, und dazu sind minimale, dem Fe-Gehalt entsprechende Mengen ($N/_{10000}$ per Liter) ausreichend. Narkotika bedecken die ganze Oberfläche, ihre Wirkung auf beide Arten von Katalyse ist proportional ihrer Adsorption, ist also rein kapillarchemisch zu erklären.

Die Frage nach den Mitteln des intermediären Stoffwechsels ist also noch nicht genügend zu beantworten: wir wissen wohl, daß neben einfachsten chemischen Reaktionen und physikalisch-chemischen Umsetzungen, vor allem der Adsorption, noch zwei Spezialtypen von Vorgängen, nämlich die Fermentwirkungen und die gekoppelten Reaktionen eine große Rolle spielen, aber es ist noch nicht in allen Fällen möglich, ihre Bedeutung experimentell zu belegen.

§ 143. Wege der Umsetzung, Hydrolyse.

Nicht viel besser steht es, wenn wir nunmehr zu der letzten und wichtigsten der drei Grundfragen des chemischen Stoffwechsels übergehen, nämlich nach den Wegen, welche die Nährstoffe zu beschreiten haben, ehe sie zu lebender Substanz oder zu Depots aufgebaut sind, oder mit den abgebauten Körperstoffen zusammen als die sogenannten Stoffwechsel-Endprodukte den Körper verlassen. Auch hier können wir nur im großen skizzieren. Vom Aufbau wissen wir chemisch noch äußerst wenig. Wir wissen zwar, daß der Organismus die synthetische Kondensation von Kohlehydraten, Fetten und Proteinen vornimmt, und so dürfen wir wohl die einfache Aneinanderkuppelung der betr. Bausteine voraussetzen. Aber schon die Synthese der Bausteine selbst bietet chemisch ungelöste Fragen: die Synthese von Aminosäuren aus N-freien Resten, die Synthese der Fettsäuren aus Zuckern sind ungeklärt, ebenso auch der Weg der Entstehung der Blutfarbstoffe, der Cholesterine, der Phosphatide, der Nukleine, sowie anderer Stoffe, für die eine Synthese nötig ist, wie die Hormone usw. Etwas besser steht es mit den Vorgängen beim Abbau. Die Einzelheiten fehlen aber auch hier vielfach noch oder sind zum mindesten bisher hypothetisch. Wir können nur folgendes sagen: Zunächst werden alle Nähr- oder Körperstoffe, soweit sie noch komplexer Natur sind, d. h. aus mehreren aneinandergelagerten Bausteinen bestehen, durch einfache hydrolytische Prozesse in diese einfachsten Baustoffe zerschlagen. Erst dann beginnen die eigentlichen spezifischen Umsetzungsvorgänge, bei denen dann sehr bald unter Zutritt des atmosphärischen Sauerstoffes oxydative Prozesse sich einstellen. Diese führen dann schließlich

in letzter Linie dahin, daß wenigstens der stickstofffreie Anteil der abgebauten Stoffe bis zu Kohlensäure und Wasser vollständig oxydiert wird. An dem Stickstoffanteil treten kompliziertere Umwandlungen ein, die bei den Eiweißkörpern schließlich zum Harnstoff und andererseits unter gewissen Bedingungen zum Kreatin, bei den Nukleinen schließlich zu Harnsäure resp. Allantoin führen. Die Einzelheiten dieser Wege sind aber in vielen Fällen noch unklar.

Bei den einfachen hydrolytischen Spaltungsvorgängen ohne Zutritt atmosphärischen Sauerstoffes liegen die Verhältnisse außerordentlich einfach. Es handelt sich im großen und ganzen stets um genau dieselben Vorgänge, wie sie an den Nahrungsmitteln im Darmkanal sich abspielen. Man kann also mit gewisser Einschränkung sagen, daß diese hydrolytischen Prozesse im Stoffwechsel an den zugeführten Nährstoffen überhaupt nicht mehr vorgenommen zu werden brauchen, sondern daß sie nur da eintreten, wo es sich darum handelt, sei es die Reserven an Fett oder Glykogen zu mobilisieren, sei es lebende Substanz zum Abbau vorzubereiten. Soll also ein Glykogendepot oder ein Fettdepot mobilisiert werden, so handelt es sich darum, unter dem Einfluß ganz ähnlicher Fermente, wie sie im Darmkanal vorhanden sind, das Glykogen in Glukosemoleküle, die Fette in Glycerin und Fettsäuren aufzuspalten; soll ein Eiweißmolekül von der Zelle zum Abbau vorbereitet werden, so tritt zunächst unter dem Einfluß der Proteasen der Zelle eine Spaltung bis in die einfachen Aminosäuren ein. Endlich treten hydrolytische Vorgänge auch an den Zellkernsubstanzen, den Nukleinsäuren ein, die unter dem Einfluß spezifischer Zellfermente ebenfalls in ihre einfacheren Bausteine, nämlich in Phosphorsäure, Zucker und die Purinbasen usw. zerspalten werden.

§ 144. Oxydation.

An diesen, durch Hydrolyse entstandenen einfachsten Spaltprodukten der Körpersubstanzen und ebenso an den vom Darm her resorbierten und in die Zelle eingedrungenen Nährstoffen treten nun weitere Veränderungen ein. Es scheint je nach der Lage der Dinge verschieden zu sein, ob bereits in den ersten Phasen dieses Abbaues der atmosphärische Sauerstoff eine Rolle spielt, oder ob zunächst ohne Benutzung freien Sauerstoffes ein anderer Typus von Reaktionen zur Auflockerung der großen Moleküle angewendet wird, der jedenfalls im Stoffwechsel eine sehr große Wichtigkeit besitzt. Das formal Typische an diesen Reaktionen ist, daß ein Molekül Wasser gespalten wird, und zwar in der Weise, daß sich der Sauerstoff dieses Moleküls an ein sauerstoffhungriges chemisches Substrat begibt und es oxydiert, während der gleichzeitig freiwerdende Wasserstoff an eine andere Substanz herangeht und diese reduziert. Man bezeichnet die Gruppen, die je nachdem den Sauerstoff oder Wasserstoff aufnehmen, als die Acceptoren dieser Stoffe. Es ist ersichtlich, daß diese Reaktion ein Typus der gekoppelten Reaktionen ist; und es ist wahrscheinlich, daß diese Reaktionen im Stoffwechsel durch spezifische Fermente, die man als Oxydoreduktasen (§ 118) bezeichnet hat, katalysiert werden. Davon abgesehen, ist jedenfalls dieser Typus von Reaktionen, den ich als hydroklastische Reaktionen bezeichnet habe, anscheinend im Stoffwechsel, z. B. bei der primären Umsetzung der Zucker sehr wichtig. Angenommen, daß die Oxydoreduktion nach dem Schema *Wielands* (§ 115) verläuft, ändert sich nur der innere Mechanismus, nicht das Wesen und die bio-

logische Bedeutung dieser Reaktion. In anderen Fällen, wie z. B. bei der Oxydation der Purine zu Harnsäure, scheint der atmosphärische Sauerstoff sofort in Funktion zu treten. Unter allen Umständen treten aber in den späteren Phasen des Abbaues nunmehr Prozesse der wirklichen Oxydation auf, wie dies denn ja auch zur Erreichung des Endzieles, der schließlichen vollkommenen Oxydation, eine zwingende Notwendigkeit ist.

Indessen liegen hier die Verhältnisse anscheinend sehr viel komplizierter, als man früher anzunehmen geneigt war. Es gewinnt immer mehr den Anschein, als ob in all den wichtigen Fällen des totalen Abbaues der Nährstoffmoleküle, ob es sich um Kohlehydrate, Fette oder die stickstofffrei gemachten Reste der Aminosäuren handelt, der Vorgang wohl niemals so verläuft, daß der Sauerstoff direkt an das Kerngerüst der Substanz herangeht und es sozusagen wie in einer Kerzenflamme verbrennt. Es handelt sich wohl in allen Fällen um außerordentlich verwickelte Vorgänge der sogenannten langsamen Oxydation. Wir dürfen mit Sicherheit annehmen, daß der oxydative Abbau ganz allmählich über eine große Zahl von Stufen hinweg erfolgt. Unter Ausbildung von hydroklastischen Reaktionen, unter Hin- und Herschiebung der Elemente des Wassers treten immer erneute Auflockerungen und Verschiebungen in der Substanz der abzubauenden Stoffe auf, bis irgendwo der Sauerstoff eine besonders geeignete Handhabe findet, um einen Teil des Moleküls völlig zu oxydieren und abzuscheiden.

Es ist schon vor ca. 20 Jahren zunächst für die Kohlehydrate von *Bach* und *Battelli* und dann von *Palladin* die durch *Neubergs* Befunde bei der Gärung der Zucker und der α -Ketosauren gut gestützte Hypothese ausgesprochen worden, daß das markanteste Produkt der langsamen Oxydation, nämlich die Kohlensäure überhaupt nicht durch direkte Oxydation von Kohlenstoff mittels atmosphärischen Sauerstoffes entsteht, sondern daß sie ausschließlich das Produkt solcher intramolekularer Verschiebungen infolge gekoppelter Reaktionen ist, bei denen Karboxylgruppen, $-\text{COOH}$, entstehen, die dann durch spezifische Fermente, die Karboxylasen (§ 121), einfach katalytisch abgespalten werden.

Wenn aber der eine Teil des Moleküls sich durch intramolekulare Verschiebungen bis zur Kohlensäure oxydiert, so muß dem entsprechend der andere Teil des Moleküls an Wasserstoff angereichert werden; und so geht die *Palladinsche* Hypothese dahin, daß die eigentlichen Oxydationen mit Hilfe des atmosphärischen Sauerstoffes nur dahin zielen, den Acceptoren für Wasserstoff (s. o.) den überschüssigen Wasserstoff wieder zu entziehen und zu Wasser zu verbrennen. Nach seiner Anschauung soll also, summarisch ausgedrückt, die ganze Kohlensäure katalytisch, ohne Mitwirkung des atmosphärischen Sauerstoffes nur auf Kosten des Wassers entstehen, und die eigentliche Oxydation dazu dienen, den dem Wasser entzogenen Wasserstoff durch Vermittlung des atmosphärischen Sauerstoffes wieder zu Wasser zu verbrennen. Dieser letztere Vorgang soll gebunden sein an die Mitwirkung der spezifischen oxydierenden Fermente der Zellen, der Oxydasen; und es ist schon aus dem Grunde diese Hypothese nicht von der Hand zu weisen, weil tatsächlich die experimentell nachweisbaren oxydierenden Fermente niemals etwas anderes tun, als Körpern, die reichlich Wasserstoff enthalten, einen Teil dieses Wasserstoffes zu entziehen und ihn zu Wasser zu verbrennen, während sie niemals Kohlenstoffgerüste zu Kohlensäure verbrennen. So faßt denn auch *Wieland* (§ 115) diese Wasserstoffentziehung, die Dehydrierung als den ersten wichtigsten Schritt der Oxydation auf. Natürlich ist diese Annahme *Palladins* bisher nichts anderes als eine Arbeitshypothese. Aber sie stimmt im Prinzip gut zu den Ansichten *Wielands* und den experimentellen Befunden *Neubergs* (§ 30), der das Abspalten einer überhaupt ohne Sauerstoff entstandenen COOH -Gruppe und das Ver-

bleiben des Wasserstoffes genau verfolgen konnte. Sie gewährt einen sehr instruktiven Einblick in die komplizierten Umwege, welche die chemischen Stoffe gehen müssen, ehe sie endlich als stabile Endprodukte den Körper verlassen können. Solche Umwege sind auch, wie es scheint, häufig aus anderen Gründen vonnöten. Es bilden sich bei dem Abbau der Körperstoffe mitunter Substanzen, die an sich von den oxydierenden Kräften des Körpers nicht mehr angegriffen werden können. Eine solche Substanz ist z. B. die Essigsäure (§ 2). Es hat den Anschein, als ob der Abbau der Essigsäure überhaupt nur dadurch wieder in Gang kommt, daß sie zunächst wieder in einer gekoppelten Reaktion synthetisch zu Acetessigsäure umgewandelt, diese zu β -Oxybuttersäure reduziert wird, und diese dann endlich wieder weiter verändert werden kann.

Soweit wir diese Dinge experimentell beobachten können, sind sie freilich nur mit anorganischen Katalysatoren oder Fermenten durchgeführt, abgesehen von der Hefe. Inwieweit die lebende Zelle sich überhaupt solcher Mechanismen bedient, können wir generell nicht entscheiden. Vielleicht bietet die oben erwähnte Schwermetallkatalyse an den Zellgrenzflächen (§ 142) einen prinzipiell völlig anderen Weg für die langsame Oxydation der Zellstoffe; und vielleicht sind je nach den Umständen beide Mechanismen am Werke. In allen diesen so entscheidend wichtigen Fragen sehen wir überall neues Land, aber noch stehen wir an seinen Grenzen und können den Weg noch nicht übersehen.

Diese Betrachtungen gelten für den oxydativen Abbau aller Substanzen im allgemeinen. Das wenige, was wir über die Wege wissen, welche die einzelnen Gruppen von Nähr- und Körperstoffen beim Abbau gehen, ist im ersten Hauptteil bei den Substanzen erwähnt. Hier sei nur noch ganz kurz das Gesamtergebnis wiederholt:

§ 145. Nukleine.

Ein sicheres experimentelles Wissen haben wir nur über den Abbau der Nukleinsäuren: hier können wir die einzelnen Etappen des Weges in Form chemisch bekannter Stoffe wiederfinden. Nach erfolgter kompletter hydrolytischer Spaltung, die sich zum mindesten auf die Freisetzung der Phosphorsäure erstreckt, vielfach aber auch noch die Glykosidbindung zwischen dem Zucker und den Purinbasen löst, treten nunmehr an den Purinen weitere Veränderungen auf, die zunächst in einer Desaminierung bestehen, in der Weise, daß aus Adenin Hypoxanthin, aus Guanin Xanthin entsteht. Beide, Hypoxanthin sowohl wie Xanthin, werden nunmehr durch ein oxydierendes Ferment unter Zutritt atmosphärischen Sauerstoffes in Harnsäure übergeführt, die bei einigen Tieren, z. B. auch bei Menschen anscheinend das Stoffwechsel-Endprodukt darstellt. Bei anderen Tieren, wie dem Pferde, tritt noch eine weitere Oxydation zu Allantoin ein, das nunmehr als Stoffwechsel-Endprodukt im Harn erscheint. (Näheres § 61). Über das Schicksal der Pyrimidine wissen wir nichts.

§ 146. Zucker.

Viel unsicherer liegen schon die Verhältnisse bei den **Zuckern**. Hier wissen wir nur das eine sicher, daß unter bestimmten Bedingungen, zu denen vor allen Dingen die Abwesenheit atmosphärischen Sauerstoffes gehört, ein relativ einfacher Weg zur Milchsäure führt. Über den eigentlichen oxydativen Abbau der Zucker können wir uns überhaupt nur dann ein vorläufiges Bild machen, wenn wir die freilich recht wahrscheinliche Hypothese heranziehen, daß zum mindesten die ersten Phasen dieses Prozesses vergleichbar

sind mit den Vorgängen bei der Hefegärung, über die wir bessere Kenntnisse besitzen (§ 30). Diese Ansicht wird dadurch gestützt, daß *Meyerhof* kürzlich im Muskel ein Koferment für die Hefegärung gefunden hat, das auch die Atmung des Muskels energisch aktiviert. Diese Analogie würde sich so weit erstrecken, daß eben in den ersten Phasen dieselben oder ähnliche labile Zwischenprodukte entstehen wie dort; daß aber von da an eben der Weg dadurch ein anderer wird, daß bei der Hefe oxydierende Agentien und der atmosphärische Sauerstoff nicht eingreifen, während in der tierischen Zelle an den labilen Zwischenprodukten Oxydationen energischer Art einsetzen. Dies würde erklären, daß bei der Hefegärung, die ja gänzlich ohne Verbrauch von atmosphärischem Sauerstoff verlaufen kann, die Kohlensäure im Sinne der Hypothese *Palladins* und nach den Befunden *Neubergs* rein auf hydroklastischem Wege entsteht, während der durch Dehydrierung freigesetzte Wasserstoff an die Zwischenprodukte, die als Acceptor tauglich sind, herangeht, um sie zu Alkohol oder Glycerin zu reduzieren (§ 30), während bei Zutritt von Sauerstoff dieser selbst als „Acceptor“ für den Wasserstoff dient und ihn zu Wasser oxydiert.

Der Weg für die Zucker würde sich also in großen Zügen so gestalten, daß sowohl bei der Hefegärung wie in der tierischen Zelle zunächst ohne Verbrauch atmosphärischen Sauerstoffes durch Verschiebung der Elemente des Wassers in hydroklastischen Reaktionen jene labilen Zwischenprodukte entstehen, als deren wichtigstes man wohl die Brenztraubensäure anzusehen hat (§ 30), aus der CO_2 abgespalten wird. Die Wege können vielleicht noch weiter zusammengehen, indem auch in der tierischen Zelle noch weiterhin solche Verschiebungen erfolgen, und weitere Zwischenprodukte entstehen, und event. weiteres CO_2 katalytisch entsteht; jedenfalls aber tritt bei irgendeiner Phase dieser komplizierten Prozesse nunmehr der charakteristische Unterschied auf, daß die endgültige Oxydation des H_2 herbeigeführt wird. Im einzelnen wissen wir über diesen Weg der Zuckerverbrennung in der tierischen Zelle noch gar nichts. Es könnte sein, daß aus den labilen Zwischenprodukten sich zunächst die Milchsäure, die wir ja so häufig im tierischen Stoffwechsel nachweisen können, unter allen Umständen bildet, und dann ihrerseits erst verbrannt wird, wie dies beim Muskel sichergestellt ist (§ 254). Es könnte fernerhin auch der Fall sein, daß Alkohol oder Glycerin als wirkliches Zwischenprodukt durch den Stoffwechsel gebildet und sofort weiter oxydiert wird, denn beide, Glycerin wie Alkohol, werden von der tierischen Zelle mit Leichtigkeit verbrannt. Acetaldehyd ist ja auch in tierischen Geweben von *Hirsch* aufgefunden worden. Es kann aber auch genau so gut sein, daß irgendein anderes auf dem Wege liegendes Produkt vom Sauerstoff ergriffen und oxydiert wird, und es kann schließlich auch noch, und das ist das wahrscheinlichste, sich so verhalten, daß die verschiedenartigsten solcher Prozesse nebeneinander in Gleichgewichtsreaktionen verlaufen und es gar nicht ausgemacht ist, daß immer gerade ein ganz bestimmter Stoff als Zwischenprodukt auf diesem komplizierten Wege liegt.

§ 147. Proteine.

Bei den Eiweißkörpern wissen wir etwas Definitives überhaupt nur über den allerersten Akt. Soweit die Aminosäuren nicht, so wie sie sind, wieder zu synthetischem oder assimilatorischem Aufbau benutzt werden, soweit sie vielmehr weiter abgebaut werden sollen, wird ihnen im Körper zunächst ihre Stickstoffgruppe in dem Prozesse der Desaminierung entzogen, die dann, in Harnstoff umgewandelt, den Körper verläßt.

Wie bereits § 84 ausgeführt, handelt es sich hier aber nicht oder wenigstens in der Mehrzahl der Fälle nicht um eine einfache hydrolytische Desaminierung, d. h. Ersatz der NH_2 -Gruppe durch OH, sondern es tritt vielmehr schon in dieser ersten Phase eine geringfügige Oxydation ein, indem sich (vielleicht über Ketoaldehyde) Ketosäuren bilden.

Diese Stoffe sind nun in ihrem ganzen Gruppenbau sehr ähnlich den labilen Zwischenprodukten, wie sie beim Zuckerumsatz entstehen, und so ist es denn durchaus wahrscheinlich, daß hier beim weiteren Abbau dieselben komplizierten Verschiebungen von Elementen des Wassers, dieselben katalytischen Abspaltungen der Karboxylgruppe usw. auftreten, wie bei den einfachen Zuckern, nur daß hier die Vorgänge wegen der größeren Länge der Kohlenstoffketten wohl noch viel verwickelter sind und noch sehr viel mehr einzelne Zwischenglieder auf dem Wege zwischen den Aminosäuren und ihren Endprodukten, nämlich Kohlensäure und Wasser, liegen. Jedenfalls scheint eine Etappe auf diesem Wege die Acetessigsäure zu sein (§ 8); eine andere die Bernsteinsäure, die aus Glutaminsäure entsteht und über Fumarsäure weiteroxydiert wird (*Thunberg*).

Der Abbau der Benzolderivate (Tyrosin, Phenylalanin) verläuft wohl jedenfalls z. T. über Homogentisinsäure (§ 41); wie die heterocyclischen Kerne (Prolin, Tryptophan, Histidin) abgebaut werden, wissen wir nicht.

§ 148. Fette.

Über das Schicksal schließlich der langen Kohlenstoffketten, wie sie in den höheren Fettsäuren, den Hauptbestandteilen der Fette enthalten sind, wissen wir zunächst noch gar nichts, wenigstens soweit direkte chemische Untersuchungen reichen. Man hat indessen durch Beobachtung an überlebenden Organen mit solchen Substanzen, die den Fettsäureketten einigermaßen ähnlich sind, darüber gewisse Anhaltspunkte bekommen, an welchen Stellen die Oxydation dieser langen Ketten einsetzt (§ 18).

Es sind bei der Oxydation der Fettsäuren zwei Möglichkeiten von vornherein vorhanden, die beide vielleicht im Stoffwechsel eintreten: einerseits könnte es sich darum handeln, daß ein bestimmtes Kohlenstoffatom zunächst durch Oxydation angegriffen wird, daß hier Kohlensäure resp. Essigsäure abgespalten und dadurch die Kette verkürzt wird, worauf dann derselbe Prozeß sich wiederholen könnte. Darauf eben deuten die Versuche mit überlebenden Organen. Es könnte aber auch in anderen Fällen eine gleichzeitige Oxydation an mehreren Kohlenstoffatomen dieser langen Ketten eintreten, so daß Körper entstehen würden, die mit den Zuckern eine große strukturelle Ähnlichkeit besitzen. Daß diese Möglichkeit vorhanden ist, ergibt sich aus rein physiologischen Erwägungen, die ziemlich bindend dafür sprechen, daß unter gewissen Bedingungen die Fette im Organismus in Zucker übergeführt werden können. Insbesondere spricht die Tatsache, daß als eigentliches Muskeltreibmittel nur Zucker in Frage kommt, und daß nach *Krogh* Fette mit geringerer freier Energie zur Muskelarbeit herangezogen werden, für eine ständige Umwandlung von Fett in Zucker. Chemisch ist über diesen Vorgang noch nicht das geringste bekannt. Endlich sprechen wiederum physiologische Erwägungen dafür, daß auf dem Wege des oxydativen Abbaues der Fettsäuren die sogenannten Acetonkörper liegen (§§ 8, 18). Man kann wohl annehmen, daß das eigentlich primäre Oxydationsprodukt Acetessigsäure ist, und daß aus ihr erst wieder sekundär durch Reduktion β -Oxybuttersäure oder durch Abspaltung der Kohlensäuregruppe Aceton entsteht. Auch über diesen Vorgang ist chemisch noch nichts bekannt, ebensowenig darüber, wie denn die Acetessigsäure ihrerseits im Stoffwechsel weiter verändert wird.

§ 149. Nebenwege, Entgiftung.

Neben diesen wichtigsten Prozessen, die schließlich auf den verschiedensten komplizierten Wegen zu einem totalen Abbau der Körperstoffe führen, gibt es nun allerlei durchaus nicht unwichtige Nebenwege, die zwar in vielen

Fällen nur einen Aufschub der definitiven Oxydation bedeuten, in anderen Fällen aber dazu führen, daß nicht völlig oxydierte Produkte den Körper verlassen. Solche Nebenwege treten besonders dann scharf hervor, wenn es sich um Störungen im Stoffwechsel handelt; es ist aber damit durchaus nicht gesagt, daß solche Prozesse nicht auch ganz normal im Körper vor sich gehen, und daß wir sie nur deswegen nicht erkennen können, weil wir die Produkte dieser Nebenwege nicht fassen können, indem sie im normalen Stoffwechsel weiter verbrannt werden. Ein solcher Fall ist z. B. das Auftreten der Homogentisinsäure (§ 41), sowie der Glykuronsäure im Harn (§ 37). Andere Nebenwege sind aber durchaus normal und auch in normalen Verhältnissen faßbar. So entgeht ein Teil der Aminosäuren regelmäßig der Desaminierung, wie z. B. das Cystin, das mindestens zum großen Teile in Taurin umgewandelt in der Galle auftritt (§ 12). Ein solcher Nebenweg ist ferner die Entstehung des Kreatins aus Eiweißstoffen, als Entgiftung des notwendigen Muskelreizstoffes Guanidin (§ 14). Endlich sind wichtig die spezifischen Regulationsstoffe der einzelnen Organe, die sogenannten Hormone, deren Entstehung wir zum Teil ebenfalls auf die Proteine zurückführen müssen (Adrenalin, Histamin), sowie die Blut- und Gallenfarbstoffe und eine ganze Reihe von Sekretstoffen: Mucine, Fermente usw. Andere, weniger wichtige Dinge sind im chemischen Teil erwähnt, und wir wollen darauf nicht weiter eingehen.

Endlich sei noch ein kurzer Blick auf die merkwürdigen synthetischen Fähigkeiten des Organismus geworfen, die sich in den verschiedenartigsten Kuppelungsreaktionen ausdrücken. Diese treten besonders dann ans Licht, wenn es sich um die Probleme der Entgiftung handelt. Der wichtigste synthetische Vorgang ist die Entgiftung des Ammoniaks durch Synthese zu Harnstoff oder, wie bei den Vögeln und Reptilien, zu Harnsäure.

Jedenfalls werden zu diesen Synthesen Kohlensäuregruppen benutzt, wenn auch der chemische Mechanismus des Vorganges in beiden Fällen noch recht unklar ist. Ferner sind bekannt die zahlreichen Kuppelungen basischer Stoffe an Schwefelsäure oder an Glykuronsäure, während saure Giftstoffe vorwiegend sich an Glykokoll binden. Auf diese Weise entstehen die gepaarten Säuren des Harns (§ 42), sowie die Hippursäure (§ 9), Phenylacetylglutamin (§ 10), und ähnliche Substanzen. Daß der Körper auch über die Fähigkeit verfügt, Essigsäuregruppen in bestimmte Körper einzuführen, sie, wie man sagt, zu acetylieren, ist neuerdings festgestellt worden (*Knoop*). Auf einer solchen Kuppelung von Essigsäure an Ammoniak beruht auch höchstwahrscheinlich die zweifellos festgestellte Neubildung von Glykokoll (§ 9). Ob auch andere biologisch wichtige Aminosäuren auf analogem Wege synthetisch entstehen können, ist unsicher. Endlich ist noch eine höchst merkwürdige Erscheinung, daß bestimmte Giftstoffe dadurch unschädlich gemacht und entgiftet werden, daß sie überall da, wo es möglich ist, mit Methylgruppen besetzt werden. Dieser Vorgang, der besonders in der Pflanze häufig beobachtet wird, wo auf diesem Wege z. B. die sogenannten Betaine vom Typus



entstehen, findet also auch im tierischen Körper seine Analogie. Eine große Reihe weniger wichtiger solcher Nebenreaktionen, die auch zum großen Teil chemisch noch gänzlich unaufgeklärt sind, können hier nicht weiter erwähnt werden.

B. Physiologie des Stoffwechsels.

§ 150. Methodik.

Bestimmung der Aufnahme. Diese vollzieht sich bei fester resp. flüssiger Nahrung in der Art, daß man sie vor der Verzehung auf Menge und Bestand-

teile analysiert. Für die Eiweißanteile genügt dabei meist, wie wir gleich sehen werden, der Stickstoffgehalt. Von der so dargereichten Nahrung zieht man dann die entsprechenden Werte ab, die in der derselben Zeit zukommenden Kotmenge¹⁾ enthalten sind, und setzt den so erhaltenen Wert als den Aufnahmewert ein. Um den gasförmigen Nährstoff, den Sauerstoff, zu bestimmen, gibt es zwei im Prinzip ähnliche, in der Ausführung verschiedene Methoden, die übrigens stets gleich die Produktion an Kohlendioxyd mitmessen (s. u.).

Entweder nämlich bringt man das Versuchsobjekt in einen von der Außenwelt luftdicht abgeschlossenen Kasten. In diesem läßt man nach dem Prinzip von *Regnault* und *Reiset* einen kräftigen Luftstrom kreisen, der den Kasten gleichzeitig ventiliert und CO₂ durch ein Gefäß mit Kali oder dergl. führt, so daß sie absorbiert wird und bestimmt werden kann. Ferner tritt aus einem Gefäß Sauerstoff als Ersatz für den verbrauchten ein, der direkt gemessen werden kann. Durch Analyse der Luft im Kasten vor und nach dem Versuch kann man den gesamten Verbrauch an O₂ und die gesamte Produktion an CO₂ messen. Die Methode *Pettenkofer* verzichtet auf einen völligen Abschluß des Atemraums von der Außenluft. Es wird ein gemessener Luftstrom durch den Kasten hindurchgedrückt. Von diesem werden genau bekannte Teilströme entnommen und ebenso wie die Kastenluft selbst auf Wasser und CO₂ analysiert. Sauerstoff wird nicht direkt bestimmt, was ein Nachteil des Verfahrens ist.

Die zweite Methode der „kurzen“ Versuche (*Zuntz*) verzichtet auf den großen Apparat. Sie läßt das Versuchsobjekt durch eine Gasuhr ausatmen und bestimmt dadurch den Umfang der Atmung während einer bestimmten Zeit. Von dieser Luft wird ständig eine Durchschnittsprobe entnommen und auf Sauerstoff und CO₂ analysiert. Da man die eingeatmete Luft in bezug auf diesen Gehalt genau kennt, so kann man aus der Abnahme des Prozentgehaltes an O₂ und der Zunahme an CO₂ durch einfache Umrechnung auf die gesamte geatmete Menge feststellen, wie groß der faktische Verbrauch an O₂ und die Produktion an CO₂ in der Versuchszeit gewesen ist.

So bestimmt man also, um nur die wichtigsten Nährstoffe zu erwähnen, Fett, Kohlehydrat, Eiweiß (durch den N) und Sauerstoff.

Bestimmung der Ausgaben. Um diese zu messen, müssen wir zuvor wissen, in welcher definitiven Form die Nährstoffe den Körper verlassen. Für unsere oberflächliche Orientierung genügt dafür folgendes: Die stickstofffreien Nährstoffe, Kohlehydrate und Fette (eventuell auch Milchsäure, Alkohol usw.), gehen völlig in Kohlendioxyd und Wasser über. Die Eiweißkörper geben ihren gesamten Stickstoff in Form von Harnstoff und anderen Komplexen in den Harn (und eventl. den Schweiß) ab, der N-freie Rest geht ebenfalls in CO₂ und Wasser über. Gasförmiger Stickstoff entsteht dabei nicht, ebensowenig wird N im Stoffwechsel aus der Luft entnommen. Der molekulare Stickstoff ist völlig unbeteiligt an allen Umsetzungen. Dasselbe gilt vom Wasserstoff (*C. Oppenheimer, Krogh*). Demzufolge sucht man also die Endprodukte der stickstofffreien Nährstoffe ausschließlich in der Ausatemungsluft, die Endprodukte des Eiweiß dort und im Harn²⁾. Im Harn bestimmt man also den Stickstoff quantitativ und berechnet aus der gesamten Harnmenge

¹⁾ Daß dies theoretisch falsch, und nur eine praktisch zulässige Übereinkunft darstellt, werden wir im § 197 sehen.

²⁾ Auf die Fehlerquellen dieser Bestimmungen kann ich bei dieser prinzipiellen Betrachtung nicht eingehen. Es sind im wesentlichen folgende: Die Atmung geschieht z. T. auch durch die Haut; im Harn bestimmt man nicht nur den aus Eiweiß stammenden Stickstoff, sondern daneben noch Harnsäure, Kreatinin usw. Außerdem sind die später zu erwähnenden Abgaben des Körpers (Haare, Schweiß usw.) bei den Ausgaben nicht berücksichtigt.

den Totalwert an N. CO_2 bestimmt man wie oben angegeben in der Ausatemungsluft.

Ausmittlung der Bilanz. Während also alle stickstofffreien Nährstoffgruppen total in CO_2 und Wasser übergehen, ihr Anteil an diesen Ausscheidungen nicht ohne weiteres bestimmt werden kann, haben wir im Harnstickstoff im Verhältnis zum aufgenommenen Stickstoff der Nährstoffe einen Maßstab der Eiweißzersetzung im Tierkörper.

Man kann also zunächst die Eiweißbilanz aufstellen: p Gramm Eiweiß seien als Nährstoff (nach Abzug des Unverdauten) eingeführt, q Gramm ausgeführt. Ist q größer als p , so hat der Körper von seinem eigenen Eiweiß hergeben müssen, die Bilanz ist negativ; ist p größer als q , so ist Eiweiß als lebende Substanz angesetzt. Sind beide gleich groß, so ist der Ansatz gleich der Abnützung, es herrscht Stickstoffgleichgewicht und damit Eiweißgleichgewicht. Das ist die erste Feststellung. Die zweite richtet sich auf den Anteil des stickstofffrei gemachten Eiweißanteils an dem Gesamtumsatz der stickstofffreien Nährstoffe. Nimmt man an, daß eine solche Menge stickstofffreien Eiweißrestes verbrannt ist, wie der ausgeschiedenen Stickstoffmenge entspricht¹⁾, so kann man aus der N-Menge und der mittleren Zusammensetzung des Körperproteine zunächst berechnen, wieviel Eiweiß umgesetzt worden ist, und daraus wieder, wieviel Sauerstoff diese Menge bei der physiologischen Oxydation verbraucht, wieviel CO_2 sie erzeugt haben muß. Die wesentlichen Zahlen sind folgende: Um aus dem N das Protein zu berechnen, setzt man dessen N-Gehalt zu 16% an, multipliziert also mit 6,25. Dann ist zu bedenken, daß ein Grammatom = 12 g C 2 Atome O = 32 g Sauerstoff verbraucht und ein Mol. CO_2 = 44 g liefert; ein Grammatom H = 1, um zu Wasser zu werden, braucht $\frac{1}{2}$ Atom O = 8 g. Dazu kommt noch die kleine Menge zur Oxydation des Schwefels im Eiweiß, und ein Abzug für den C und H der vom Eiweiß herrührenden unzerstört gebliebenen Harnbestandteile, vor allem Harnstoff. Man kann als Mittel annehmen, daß 100 g Eiweiß (Fleisch) 138 g oder 97 Liter O_2 verbrauchen, und 152 g oder 77 Liter CO_2 produzieren (1 g N entspricht dann 4,75 Liter CO_2 und 5,92 Liter O_2). Wählt man den ausgeschiedenen Kohlenstoff als Maßstab, so kann man den C des verbrauchten Eiweiß annähernd berechnen, indem man den ausgeschiedenen N mit 3,28 multipliziert; denn das Eiweiß enthält 16% N, aber 52,5% C; es ist also x , der gesuchte Eiweißkohlenstoff = $52,5 : 16 = 3,28 \cdot N$.

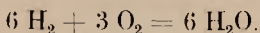
Zieht man die auf diese Weise gefundenen Werte der auf Eiweiß entfallenden Mengen von der gesamten gefundenen Menge an O_2 und CO_2 ab, so bleibt ein Rest übrig, der nun die Zahlen für den Umsatz an Fetten + Kohlehydraten zusammen liefert. Bei reiner Fettverbrennung verbrauchen 100 g Fett 290 g oder 200 Liter O_2 und liefern 280 g oder 140 Liter CO_2 ; Kohlehydrat

¹⁾ Diese Annahme ist, wie wir § 84 gezeigt haben, bis zu einem gewissen Grade willkürlich. Wir können nur konstatieren, daß der N ausgeschieden wird, der den desaminierten Aminosäuren entspricht; wir können aber nicht ohne weiteres annehmen, daß gleichzeitig auch der Kohlenstoffkern derselben Aminosäuren verbrannt wird. Jedoch ist das für die allgemeinen Betrachtungen an dieser Stelle nicht sehr erheblich. Denn wenn die Aminosäuren nicht gleichzeitig verbrannt werden, so muß an ihrer Stelle soviel Fett und Kohlehydrat verbrannt werden, um den Umsatz zu decken, so daß zum mindesten für längere Perioden das Resultat dasselbe wird. Von solchen Bedenken, die in äußerst komplizierte Probleme hineinführen, müssen wir hier absehen.

(Stärke) verbraucht 83 Liter O_2 und liefert 83 Liter CO_2 (s. u.). Bei Oxydation von Fett-Kohlehydratgemischen ergeben sich also Zwischenwerte; und man kann nicht ohne weiteres entscheiden, wieviel Fett resp. Kohlehydrat oxydiert ist.

§ 151. Respiratorischer Quotient.

Um auch diese Verhältnisse aufzuklären, dient die Tatsache, daß Fette und Kohlehydrate wegen ihrer verschiedenen chemischen Zusammensetzung bei totaler Verbrennung Zahlen für Sauerstoffverbrauch und Kohlensäureproduktion ergeben, die in verschiedenen Relationen stehen. Dies ergibt sich aus folgender grundlegend wichtigen Überlegung: Die Zucker haben die Formel $C_6H_{12}O_6$. Sie sollen total verbrennen. Da sehen wir denn, daß der Sauerstoff, der zur Verbrennung von 12 H nötig ist, in den 6 O bereits gedeckt ist:



Es muß also nur noch für den Kohlenstoff der nötige O_2 herangeschafft werden. Wir haben also nur noch die Gleichung $6 C + 6 O_2 = 6 CO_2$. Es kommt also der gesamte O_2 , der zur Verbrennung nötig war, als CO_2 wieder zum Vorschein, beider Volume sind also gleich: ausgeschiedene CO_2 und verbrauchter O_2 stehen im Verhältnis von 1 miteinander. Dies Verhältnis, $\frac{CO_2}{O_2}$, das man den **respiratorischen Quotienten** (RQ) (*Pflüger*) nennt, ist also = 1.

Beim Fett und Eiweiß (auch Alkohol u. a.) liegt die Sache anders. Sie führen nicht genug Sauerstoff im Molekül, um ihre Wasserstoffatome damit allein zu verbrennen; sie nehmen also schon dafür einen Teil des O_2 in Anspruch. Es wird also eine Menge O_2 verbraucht, ohne CO_2 zu erzeugen: der O_2 -Verbrauch ist also größer als die CO_2 -Erzeugung: der RQ $\frac{CO_2}{O_2}$ wird also kleiner als 1,

und zwar berechnet er sich für die Fette zu ca. 0,7, für die Proteine zu ca. 0,8.

Bestimmt man also den RQ derjenigen Mengen von O_2 und CO_2 , die nach Abzug der auf Eiweiß fallenden Quoten dieser beiden Gase übrigbleiben, so erhält man bei Verbrauch von Mischungen von Fett und Kohlehydraten Werte, die zwischen 0,7 und 1 liegen, und zwar um so näher an 1, je größer der Anteil der Kohlehydrate ist. Aus diesen Werten kann man dann den Anteil beider Stoffe am Umsatz berechnen. Dieser RQ ist von außerordentlich großer Bedeutung für die gesamte Stoffwechsellhre, wie wir noch mehrfach sehen werden.

Der RQ ist also im Hunger (fast rein e Fettoxydation) etwa = 0,7, bei reicher Kohlehydratnahrung etwa = 0,95. Bisweilen findet man aber Werte, die jenseits dieser Grenzen liegen. Ist der RQ größer als 1, so läßt dies auf starke Reduktionsprozesse schließen, da dann intramolekularer Sauerstoff an Stelle von eingeatmetem verwendet wird; dies tritt bei reicher Fettbildung aus Kohlehydraten ein (Mast), ev. auch bei sehr starken Methan-gärungen im Darm (§ 196). RQ von unter 0,7 finden sich bei Oxydationen, denen keine CO_2 -Bildung entspricht, also unvollkommenen Oxydationen, z. B. Zuckerbildung aus Fett (im Winterschlaf, bei schwerem Diabetes).

Die ganze Art der Methodik kann man als die Methode der Bilanzierung bezeichnen. Unter bestimmten Umständen kann man auch versuchen, den Verbleib einer bestimmten Menge bestimmter Nährstoffe in der Art zu verfolgen, daß man direkt ganze Tiere oder einzelne Organe chemisch analysiert.

Man macht das z. B. so, daß man zwei Tiere möglichst gleicher Beschaffenheit (z. B. gleichen Wurfes) nimmt, das eine sofort tötet und analysiert, das andere nach einer bestimmten Fütterung. Hat man während der Fütterungszeit auch die Bilanzen gezogen, so kann man das ganze Schicksal der Nährstoffe berechnen.

In analoger Weise kann man spezielle Probleme verfolgen. So kann man z. B. bei einem Tiere durch Hunger und intensive Muskelarbeit die Leber glykogenfrei machen, dann dem Tiere bestimmte Nährstoffmengen zuführen und nach einiger Zeit durch direkte Untersuchung der Leber des getöteten Tieres feststellen, ob der betreffende Stoff Glykogen neu gebildet hat. In diesen und anderen Modifikationen hat diese organanalytische Methode vielfach gute Dienste geleistet.

Übersicht über den Gesamtstoffwechsel.

§ 152. Bilanzen.

Mit Hilfe der soeben geschilderten Methodik kann man nun eine Gesamtbilanz des Stoffumsatzes für eine bestimmte Zeit aufstellen, indem man die Einnahmen und Ausgaben vergleicht.

Diese Bilanzen sind immer mit einer gewissen Unsicherheit behaftet, weil man zwar die Ausgaben ausreichend genau, die wirklichen Einnahmen an stickstoffreier Substanz aber wegen der komplizierten Zusammensetzung des Kotes nicht so genau auf Fett und Kohlehydrat verteilt angeben kann. Ferner brauchen die Ausgaben in chemischer Beziehung den Einnahmen nicht genau zu entsprechen, weil aufgenommenes Fett im Körper verbleiben und dafür Kohlehydrat des Körpers selbst verbrennen kann, oder Kohlehydrat resp. Eiweißreste in Fett übergehen können usw. Am ersten vermeidet man noch diese Fehler und macht gleichzeitig die Bilanz am übersichtlichsten, wenn man auf beiden Seiten nicht die Nährstoffe selbst, sondern die Menge der in ihnen enthaltenen wichtigen Elemente einsetzt. Dann hat man auf der Einnahmeseite die Summen von C, H, N, S und O und vergleicht dann den Gehalt in Kot, Harn und Atemluft. Als Beispiel eines solchen Versuches sei ein Hundeversuch von *Voit* und *Pettenkofer* angeführt.

	Einnahme	Ausgabe
Kohlenstoff in g pro 24 h	187,8	184,0
Wasserstoff	152,5	157,3
Stickstoff	51,0	51,1
Sauerstoff	1566,4	1599,7
Salze	19,8	19,7

Eine solche Bilanz ergibt also zunächst nur eine Überschlagsrechnung, die man dann mit Hilfe feinerer Methoden bis zu einem gewissen Grade noch in Details auflösen kann. Dazu bedarf es für die Einnahmen einer genauen Untersuchung des Kotes, um die wirklich aufgenommenen Nährstoffmengen zu erfahren, und für die Ausgaben der Verteilung auf Eiweiß, Fett und Kohlehydrat mit Hilfe des Harnstickstoffs und des R.Q., wie wir es oben skizziert haben.

Auf diesem Wege erhält man dann eine ausreichend genaue Kenntnis der Gesamtzahlen der umgesetzten Stoffe, man erfährt, ob Gleichgewicht zwischen Einnahmen und Ausgaben besteht, ob Stoffe retiniert werden, oder ob umgekehrt der Körper noch Stoffe abgeben hat.

Will man sich nun aber aus diesen Gesamtzahlen ein Bild von dem physiologischen Wert und dem Schicksal der umgesetzten Nährstoffmengen machen, so muß man der Frage näher treten, welche verschiedenen Aufgaben die Nährstoffe im lebenden Körper zu erfüllen haben.

Der Gesamtstoffwechsel zerfällt in zwei Teile, je nachdem die Stoffe zur Erhaltung der lebenden Substanz in Qualität und Quantität bestimmt sind, oder ob sie zur Leistung von Arbeit bestimmt sind, also in den Erhaltungsstoffwechsel oder **Baustoffwechsel** und den **Betriebsstoffwechsel**.

Der letztere umfaßt sowohl die eigentlichen Arbeitsleistungen in der ganzen Muskulatur des Körpers, als auch die sogenannte Zellarbeit, die in der Hauptsache physikalisch-chemische Arbeit ist (vgl. § 163).

Wenn nun auch zweifellos diese beiden Arten von Prozessen für das Leben unentbehrlich und von gleichem physiologischen Wert sind, so darf man doch nicht übersehen, daß sie in ihrem zahlenmäßigen Ausmaße sehr weit verschieden sind. In jedem Falle, auch bei sog. Körperruhe, stellt der Betriebsstoffwechsel viel größere Anforderungen bezüglich Materialzufuhr als der Erhaltungsstoffwechsel. Und auch in den Relationen der einzelnen Nährstoffmengen zeigen sich prinzipielle Unterschiede insofern, als der Erhaltungsstoffwechsel größere Anforderungen z. B. an Eiweiß und Salzen stellt, der Betriebsstoffwechsel dagegen an stickstofffreiem Material und an Sauerstoff. Es handelt sich also um zwei gänzlich verschiedene Gruppen von Vorgängen, die wir nun im einzelnen zu schildern haben.

§ 153. Bedarf als Regulator.

Für jede Art von Stoffwechselprozessen aber gilt ein Grundgesetz, das gar nicht energisch genug betont werden kann.

Der Umsatz der zugeführten Stoffe hängt sowohl in Qualität wie in Quantität ausschließlich von dem jeweiligen Bedarf des Körpers selbst ab.

Das Verhältnis ist nicht etwa so, daß wir durch Steigerung oder Verminderung der Zufuhr nach Belieben die stofflichen und energetischen Umsetzungen im Körper steigern oder herabsetzen könnten. Das Primäre ist der Verbrauch; und nur in dem Maße, wie es nötig ist, diesen Verbrauch zu decken, müssen Nährstoffe zugeführt werden.

Das gilt mit gleicher Schärfe für den Erhaltungsstoffwechsel wie für den Betriebsstoffwechsel. Nur so viel lebende Substanz, wie abgenutzt wird, muß im Baustoffwechsel ersetzt werden; kein Überschuß an Nahrung vermag den normalen Vorrat an lebender Substanz in einer dem Überschuß auch nur annähernd entsprechenden Menge zu steigern. (Eine übermäßige Kürzung setzt ihn selbstverständlich herab, weil dann eben die lebende Substanz sich selbst verzehrt). Überschüssige Zufuhr wird vielmehr entweder ungenutzt ausgeschieden oder ganz ausschließlich in Depots aufgestapelt, die nicht zur lebenden Substanz gehören, als Fett oder Glykogen. Der Bedarf an Neubildung lebender Substanz ist also eine individuell festgelegte Größe, die man durch äußere Einwirkungen nicht nennenswert beeinflussen kann.

Genau dasselbe gilt für den Betriebsstoffwechsel. Die Zelle hat bestimmte Leistungen zu erfüllen, und für diese muß ihr die Energie mit den Nährstoffen zugeführt werden, keinesfalls aber sind die zugeführten Nährstoffe die Veranlassung für die Verbrennungen; und ebensowenig bestimmt die Größe der Zufuhr an sich den Energieumsatz.

Leistet der Körper ein gewisses Minimum an Arbeit, so hat er auch einen bestimmten Minimalverbrauch, der unter allen Umständen aufrecht erhalten wird, gleichgültig, ob ihm reichlich Nahrung oder gar keine Nahrung zugeführt wird.

Entzieht man dem Körper die Zufuhr vollkommen (Hunger), so sinkt zunächst der Umsatz überhaupt nicht, da der Betrieb unverändert fort dauert;

später bei längerem Hunger stellt sich der darbende Körper ökonomisch auf einen etwas geringeren Verbrauch und damit geringeren Umsatz ein. Erheblich ist auch diese Verminderung niemals, und das sicherste Zeichen für die Unabhängigkeit des Verbrauches von der Zufuhr ist die Tatsache, daß bei längerem Hunger (§ 137) der Körper seinen ganzen Bedarf auf Kosten seiner eigenen Substanz deckt, und zwar bis zum völligen Zusammenbruch, und daß trotzdem der Umsatz bis zum Tode nur wenig sinkt.

Umgekehrt hat Nahrungszufuhr keinen direkten Einfluß auf den Umsatz. Zwar erscheint nach den Mahlzeiten der Umsatz etwas gesteigert, aber dies rührt nur daher, daß ja der Körper mit der Bewältigung dieser Nahrung durch Kauen und Verdauen Arbeit hat, und zur Deckung dieser Arbeit Energie verbraucht: dadurch steigt also indirekt der Umsatz¹⁾. Wird aber überschüssige Nahrung aufgenommen, so wird der volle Überschuß über den Verbrauch als Glykogen oder Fett thesauriert.

Geradesowenig wie Überschüsse an Nährstoffen zum Aufbau lebender Substanz verwendet werden, geradesowenig werden sie etwa verbrannt, weil sie einmal dargeboten sind.

Auch von der Sauerstoffzufuhr hängt der Umsatz nicht ab, wie man früher fast allgemein annahm.

Nur dieses sichere Fehlen jeder Willkür in der Normierung des Umsatzes gibt uns überhaupt die Möglichkeit, aus den gewonnenen Zahlen für die verschiedenen Phasen des Stoffumsatzes wirkliche Schlüsse auf den Bedarf des Organismus zu ziehen und damit eine tatsächliche Physiologie des Stoffwechsels zu schaffen.

Sie muß darin bestehen, die Gründe für den zahlenmäßigen Energiebedarf aufzusuchen und ihn auf die einzelnen Leistungen und Gebiete des Organismus zu verteilen, in der sicheren Voraussetzung, daß dieser Bedarf der einzige Regulator des Verbrauches und damit des tatsächlichen Umsatzes ist.

§ 154. Erhaltungstoffwechsel (Baustoffwechsel).

Es ist eine Grundeigenschaft der lebenden Substanz, daß sie sich niemals in chemischer Ruhe befindet. Ständig erfolgt ein Zerfall, eine Dissimilierung lebender Substanz, die bei ihrer eigenen Arbeit sich verbraucht. Wir können uns das grob versinnbildlichen, wenn wir sagen, daß eine Zelle, wenn sie eine Zeitlang gearbeitet hat, wenn in ihr alle möglichen chemischen Prozesse abgelaufen sind, altert, schließlich stirbt und dem Zerfall anheimfällt. Wieweit wirklich ganze Zellen sterben und zerfallen, wieweit innerhalb der unsterblichen Zelle eine ständige Erneuerung des Materials stattfindet, können wir meist gar nicht entscheiden, es ist auch für die Konstatierung der Tatsache, daß fortdauernd neue lebende Substanz gebildet wird (Assimilation), im Prinzip ohne Belang. Im übrigen kommt sicher beides vor: die Ganglienzellen sind nur mit dem Gesamttode sterblich, die roten Blutkörper werden oft erneuert. Neben diese Verluste an lebender Substanz, die wir im einzelnen gar nicht detaillieren können, treten nun aber noch weitere.

¹⁾ Nur die Aminosäuren üben einen chemisch bedingten Reiz auf den Umsatz der Zellen aus (§ 177). Jedoch hängt dies nicht mit ihrer Eigenschaft als Nährstoff zusammen, da Harnstoff dasselbe bewirkt. Über die damit verknüpfte spezifisch-dynamische Wirkung der Eiweißkörper s. §§ 168, 177.

Der Organismus gibt ständig Stoffe ab, die von lebenden Zellen gebildet werden. Epidermisschuppen splintern sich ab und gehen verloren. Haare, Nägel, Klauen, Hufe, Federn wachsen und nutzen sich ab. Gelegentlich erfolgen Verluste mit Sperma oder Menstrualblut. Eine sehr große Rolle bei diesen Verlusten spielen ferner die Verdauungssekrete, Speichel, Magensaft, Darmsekret, Pankreassekret und Galle, die sich in erheblichen Mengen dem Darminhalt beimengen und nur zum Teil wieder resorbiert werden; ein Teil geht zweifellos mit dem Kote verloren oder wandelt sich durch Fäulnis usw. in Stoffe um, die zwar resorbiert, aber dann als unbrauchbar mit dem Harn ausgeschieden werden (s. § 196).

Endlich kommen dazu noch Produkte der Zellen, die gebildet werden müssen, um als Regulatoren im Stoffwechsel selbst zu fungieren, die sog. *Hormone*, wie das Adrenalin, das Thyroxin usw. In welchem Umfange diese Stoffe bei ihrer Wirkung selbst zerstört werden, wieweit sie also aus dem Stoffwechsel zahlenmäßig neu zu ergänzen sind, davon wissen wir noch gar nichts. Immerhin aber müssen sie wenigstens qualitativ auf der Verlustseite angeführt werden.

Alle diese Verluste zusammengerechnet ergeben die sog. **Abnutzungsquote** des Körpers (*Rubner*), deren Deckung also die erste Aufgabe des Stoffwechsels ist.

Das ist nun sehr einfach, solange wir uns nur an das Prinzip halten und sagen, daß das Maß der Abnutzung auch das Maß des Erhaltungsstoffwechsels sein muß. Unendlich schwierig aber wird das Problem, wenn wir nun versuchen wollen, Zahlenwerte zu finden; wenn wir angeben sollen, wie groß die Abnutzung ist, und welcher Anteil an den Nährstoffen dazu nötig ist, um sie einzubringen.

§ 155. Endogener Ersatz.

Zunächst ergibt eine einfache Überlegung, daß die Abnutzung der lebenden Substanz an sich gar nicht mit der Menge an Nährstoffen übereinstimmen kann, die man zu ihrer Ergänzung braucht. Selbst wenn man ganz genau die tatsächlichen Verluste bestimmen könnte, welche der Körper an Haaren usw. sowie an Verdauungssekreten erleidet, so kann man den gesamten Umfang des Zerfalles lebender Substanz überhaupt nicht messen, und zwar vor allem deshalb, weil ein unbekannter Teil des Ersatzmaterials aus den Beständen des Körpers selbst wiederhergestellt wird.

Denn wenn eine Zelle zerfällt, so gehen ihre Abbaustoffe zunächst in das Blut über. Das wäre an sich für die Zahlen ohne Belang, wäre nur ein kleiner Aufschub, wenn wir sagen könnten, daß alles, was einmal an Zerfallsprodukten in das Blut gelangt ist, für weitere Verwendung unbrauchbar ist und ausgeschieden wird. Dies ist nun aber sicher nicht der Fall. Von den Abbaustoffen, die als Abbruchmaterial von Zellstoffen im Blut erscheinen, ist zweifellos ein Teil wieder dazu nütze, als Baustoff neuer lebender Substanz herangezogen zu werden. Ganz sicher wissen wir dies von den Salzen, auch vom Eisen. Bei diesen findet ein sehr lebhafter „endogener“ Ersatz statt, der wirkliche Zerfall ist also viel größer als der Bedarf an Deckung von außen her, aus den Nährstoffen.

Hier liegt ja auch die Sache ganz einfach: die Salze treten beim Zerfall lebender Substanz in unveränderter Form aus der Zelle aus und gelangen ins Blut, aus dem sie in unveränderter Form wieder in neue lebende Systeme hineingezogen werden können. Wenn

diese löslichen Salze überhaupt mit dem Harn zu Verlust gehen, so liegt dies an rein physikalisch-chemischen Grundbedingungen, weil sie zur Aufrechterhaltung der konstanten osmotischen Spannung des Blutes usw. z. T. ausgeschieden werden müssen; oder weil sie durch andere Ionen aus dem Stoffwechsel verdrängt werden (§ 138). Auch bei extremem Salzhunger gehen ja immer Salze in den Harn über, sie werden dann der lebenden Substanz gewaltsam entzogen, so daß diese schnell zugrunde geht.

Außerordentlich instruktiv in dieser Hinsicht ist die Tatsache, daß wachsende Tiere, die man mit ungenügenden Mengen von Kalk und Phosphor bei sonst ausreichender Ernährung füttert, sich ganz normal entwickeln und einen normalen Ca- resp. P-Gehalt der Gewebe aufweisen, mit Ausnahme des Skeletts. Dies leidet unter dem Mangel, weil es bei den ungünstigen Bedingungen nicht nur nichts bekommt, sondern sogar noch an lebenswichtigere Gewebe abgeben muß. Es ist also für Ca und P bei einseitigem Hunger das Depot, wie beim allgemeinen Hunger andere nicht unbedingt lebenswichtige Gewebe für alle Nährstoffe (§ 137).

Aber auch für die Eiweißkörper kann man einen endogenen Ersatz als sicher annehmen. Die an einer Stelle abgespaltenen Aminosäuren können genau so gut an anderer Stelle wieder zur Synthese herangezogen werden, wie die aus den Nährstoffen stammenden Aminosäuren, mit denen sie ja chemisch völlig identisch sind.

In einzelnen Fällen können wir solche endogenen Ersatzvorgänge im größten Maßstabe direkt beobachten. Das klassische Beispiel ist das von *Miescher* beschriebene. Während der Ausbildung der Geschlechtsprodukte nehmen die Lachse keinerlei Nahrung auf. Zur Gewinnung dieser massenhaft Eiweiß enthaltenden Produkte wird vielmehr ausschließlich Körpereweiß, und zwar vor allem das der Muskulatur, herangezogen. Der große Rückenmuskel löst sich fast völlig auf; sein Eiweiß wird abgebaut und unter erheblichen chemischen Umwandlungen (Entstehung von Protaminen aus Muskeleiweiß) zu den Geschlechtsprodukten wieder aufgebaut. Dies Beispiel kann auch gleichzeitig für den endogenen Ersatz der Nukleinsäuren dienen, die in den Spermatozoen reichlich vorhanden sind. Ähnliche Vorgänge kann man auch anderweitig beobachten, z. B. bei der Metamorphose der Amphibien. Auch sonst gibt uns der Hungerzustand Gelegenheit, derartige Ersatzprozesse zu verfolgen. Wenn wir sehen, daß beim Hunger diejenigen Organe, auf deren Tätigkeit es am meisten ankommt, die am meisten in Anspruch genommen werden, am allerwenigsten in ihrer Substanz in Mitleidenschaft gezogen werden, wie z. B. das Herz, während andere weniger wichtige Organe sehr stark abnehmen, so ist das ein klarer Beweis dafür, daß eben die Substanz der weniger lebenswichtigen Organe abgebaut wird, um für den Aufbau der Substanz der lebenswichtigen wieder benutzt zu werden (§ 137).

Es finden also endogene Ersatzprozesse ständig in großem Maßstabe statt. Daß sich nicht überhaupt der gesamte Ersatz der inneren Abnutzung auf endogenem Wege vollzieht, liegt vor allem an der spezifischen Natur des Zelleiweißes (§ 158).

§ 156. Minimalumsatz.

Den Betrag der effektiven Abnutzung kann man also überhaupt nicht bestimmen, nicht einmal für Salze und Eiweiß. Kohlehydrate und Fette scheiden überhaupt aus allen diesen Erörterungen aus, weil ihr Bedarf zu Ersatzzwecken durchaus nicht von dem zu Depotzwecken und Leistungszwecken getrennt werden kann (s. § 159).

Wir müssen uns also von vornherein darauf beschränken, nur nach dem Endabschluß dieser Bilanz zu fragen. Wir haben nicht mehr zu fragen, wieviel lebende Substanz faktisch zu Verlust geht, sondern welche Ansprüche an die Zufuhr von Nährstoffen zur Deckung der nach Abzug der endogenen Ersatzvorgänge übrigbleibenden Verluste gestellt werden.

Theoretisch am einfachsten liegt dieses Problem bei den Salzen. Man müßte das Minimum an Salzgehalt einer Kost für jedes bestimmte Salz feststellen können, bei dem keine Mehrausscheidung an diesem Stoff im Harn gegenüber der Aufnahme aufzufinden wäre, und diese Größe wäre das wirkliche Minimum des zur Verlustdeckung nötigen Salzes. Aber auch hier ergeben sich gewaltige Schwierigkeiten, die im Grunde immer wieder auf die schon mehrfach erwähnte Doppelrolle der Salze im Körper zu beziehen sind. Sie sind ja nicht nur als Bestandteile der lebenden Substanz wichtig, sondern ebenso als Regulatoren der rein physikalisch-chemischen Bedingungen auch der Körpersäfte: der Reaktion, der Osmose usw., und werden also auch ganz unabhängig von dem Maß ihrer Aufnahme im Gewebe gebunden oder freigesetzt.

Daneben finden sich aber noch z. T. recht komplizierte und noch wenig geklärte Beziehungen zwischen der Aufnahme gewisser Ionen mit der Nahrung und der Ausscheidung anderer körperwichtiger Ionen. Den Fall der Verdrängung des Na durch K haben wir § 138 erwähnt. Ein anderer ist die Verdrängung des Ca durch aufgenommene Chloride der Nahrung. Es geht unter Umständen eine große Menge des lebenswichtigen Ca mit dem Harn verloren (eine der Ursachen des Skorbutis nach gesalzenem, kalkarmen Fleisch), so daß Ca mit der Nahrung zugeführt werden muß. Solcher Prozesse gibt es noch mehr.

So ist man auch auf diesem scheinbar einfachsten Gebiet, wo chemische Umwandlungen eine verschwindend kleine störende Rolle spielen, nur zu ungefähren Schätzungen über das nötige Minimum an bestimmten Salzen gelangt, deren Anführung hier wenig Wert hätte.

§ 157. Physiologisches Eiweißminimum.

Mit dem größten Eifer hat man versucht, das Erhaltungsquantum an Eiweiß zu bestimmen. Einerseits ist die Frage des Eiweißersatzes im Protoplasma sicher die wichtigste, und andererseits hat man im Harnstickstoff einen leitenden Faden für den Eiweißumsatz, der leicht festzuhalten ist.

Hier ist nun wieder eine ungemein wichtige Fehlerquelle zu beachten. Im normalen Stoffwechsel dient ja auch das Eiweiß als Arbeitsmaterial, sein Molekül wird ja auch zur Energieleistung herangezogen. Sobald aber dies der Fall ist, wächst selbstverständlich der Eiweißumsatz über das Maß dessen hinaus, was für die reine Aufbauleistung nötig wäre, und richtet sich nach den Anforderungen vorwiegend der Energieleistung. Will man also das Quantum für die Abnützung rein haben, so muß man Bedingungen schaffen, die das Eiweiß vor der Verbrennung zu Arbeitszwecken schützen. Aus diesem Grunde ist der Eiweißumsatz im Hunger nicht imstande, ein Bild vom wahren „Eiweißminimum“ zu geben. Denn hier wird ständig ein Teil des Eiweißes als Energiequelle herangezogen, der Umsatz steigt also über das zur bloßen Erhaltung nötige Minimum. Der Hungerzustand weist demnach gänzlich ungeeignete Bedingungen auf, um das Eiweißminimum zu erkennen. Auch bei vorwiegender Fettkost ist der Eiweißumsatz erhöht, weil unter diesen Umständen der unbedingt notwendige Vorrat an Blutzucker aus Eiweiß gebildet werden muß. Am geringsten wird der Eiweißumsatz, wenn man dem Körper zwar kein Eiweiß gibt, ihm aber für seine energetischen Leistungen sehr reichlich Kohlehydrate zur Verfügung stellt (Eiweißhunger). In diesem Falle wird man mit einiger Sicherheit annehmen können, daß kein Körper-eiweiß mehr zur Verbrennung für Arbeitsleistung herangezogen wird, und daß der Stickstoff, der nunmehr im Harn erscheint, tatsächlich ein Maß dessen abgeben wird, was beim normalen Zerfall der lebenden Substanz im Körper zerstört wird. In diesem Sinne spricht man von der „eiweißsparenden“ Wirkung der Kohlehydrate. Wenn man zum Harnstickstoff die sichtbaren Verluste an Haaren, Sekreten usw. addiert, so kann man eine Rechnung

aufstellen, die besagt, wieviel Eiweiß in der Norm in bestimmter Zeit zu Verlust geht, ein wie großer Anteil an der Eiweißnahrung also auf die Deckung der Abnutzungsquote zu beziehen ist, man könnte also das **physiologische Eiweißminimum** finden.

§ 158. Umbauverluste, Gesetz des Minimums.

Leider geht aber auch das nicht oder doch nur näherungsweise. Sobald man nämlich Eiweiß in der Nahrung gibt, steigt die Umsetzung mit der Zufuhr: der Stickstoffgehalt des Harns wird größer als bei reinem Eiweißhunger. Dafür kann man zwei Ursachen anführen. Erstens wirken die Spaltprodukte der Proteine ihrerseits umsatzsteigernd (§ 177); vor allem aber bedingt der chemische Unterschied zwischen dem Nährstoffeiweiß und dem Zelleiweiß, daß zur Synthese einer gewissen Menge Zelleiweiß immer eine größere Menge Nährstoffeiweiß gehört.

Dies muß schon in dem Falle eintreten, wenn sich ein Körpereiwweiß aus einem anderen umbildet, also beim endogenen Ersatz. Soll sich z. B. Bluteiweiß in Lebereiweiß umbilden, so müssen wir berücksichtigen, daß letzteres die entsprechenden Aminosäuren (resp. Polypeptide) in anderem Verhältnis enthält als ersteres. Wird also das Bluteiweiß zunächst zu Aminosäuren abgebaut und dann daraus Lebereiweiß synthetisiert, so muß eine größere Menge Bluteiweiß gespalten werden, als zu Lebereiweiß neu aufgebaut wird, um diesem das nötige Quantum Aminosäuren der erforderlichen Art zu liefern. Und zwar ist die benötigte Menge abhängig von der Menge derjenigen Aminosäure des Lebereiweißes, die im Bluteiweiß in relativ geringster Menge enthalten ist. Denn nach dieser richtet sich die Möglichkeit der Neubildung von Lebereiweiß. Es gilt hier also für jede Neubildung eines Körpereiwweißes aus dem anderen das Gesetz des Minimums (§ 135) in aller Schärfe¹⁾. Dies ist also zunächst der Grund, warum der endogene Eiweißersatz nicht allein imstande ist, den Erhaltungsumsatz an Eiweiß zu decken. Denn diejenigen Aminosäuren, die bei der Neubildung von z. B. Lebereiweiß nicht gebraucht werden, also die nichtverwendeten Reste des Bluteiweißes, können nun gar nicht mehr oder nur zum Teil als Baustoffe für andere Eiweißstoffe des Körpers benutzt werden, sie werden also desaminiert: und damit steigt der Stickstoffumsatz.

Gilt dies also schon in dem Falle, daß sich körpereigenes Eiweiß, das doch immerhin dem Zelleiweiß näher steht, in solches umlagert, so können diese Verluste noch größer werden, wenn wir größere Verschiedenheiten aufweisendes Nahrungseiweiß zuführen.

Dies wird ja bei der Darmverdauung aufgespalten, in Form eines Gemisches von Aminosäuren und Polypeptiden resorbiert, und so den Zellen zugeführt. Von diesem Gemisch kann die Zelle nur einen Teil brauchen, um ihr spezifisches Eiweiß aufzubauen. Ein Rest bleibt übrig, addiert sich zu dem aus der Zelle selbst abgegebenen Anteil an Aminosäuren und kommt mit diesen zum weiteren Abbau und zur Ausscheidung. In jedem Falle ist der Verlust größer, als wenn nur — im Hunger — körpereigenes Eiweiß umgesetzt wird, so daß bei jeder Zufuhr von Eiweiß mit der Nahrung der Stickstoffumsatz über den Wert bei reinem Eiweißhunger steigen muß. Und es müßte ferner ein Eiweiß, das chemisch dem Körpereiwweiß relativ nahe steht, einen geringeren Verlust, also eine geringere Stei-

¹⁾ Wenn man nicht annimmt, daß sich Aminosäuren mit Körper selbst aus anderen bilden können. Dies ist nur für das Glykokoll (§ 9) erwiesen, für andere fraglich.

gerung des Minimalumsatzes bedingen, als ein anderes, das chemisch weit vom Körper-eiweiß verschieden ist. Dies ist nun in der Tat der Fall. Fleisch und namentlich Fleisch der eigenen Art zeigt eine höhere biologische Wertigkeit (*Thomas*) als z. B. einige Pflanzenproteine. Bei einigen Proteinen, die bestimmte nötige Baustoffe überhaupt nicht besitzen, wie z. B. dem Glutin, ist die Fähigkeit zur Deckung des Erhaltungsumsatzes deshalb überhaupt eine beschränkte; nach direkter Zulage von Tyrosin, Tryptophan und Cystin wird sie erheblich gebessert (§ 91). Auf die Wichtigkeit gerade dieser Gruppen deuten noch weitere Tatsachen: *Neuberg* konnte mit aufgeschlossenem Keratin (Hornalbumosen) N-Gleichgewicht erzielen, und bei tryptophanfreier Ernährung starben Kaulquappen schnell ab. Andererseits haben auch Caseinabbaugemische, denen Arginin und Histidin künstlich entzogen wurden, unzureichenden Wert, der durch Zusatz der fehlenden Stoffe wieder ergänzt wurde. Dieselben Erfahrungen hat man mit einigen Pflanzenproteinen gemacht. Namentlich die des Maises sind allein zur Stickstoffdeckung, besonders aber zum Stickstoffansatz beim Wachstum (§§ 83, 134) nicht genügend. Bei diesen scheint das nicht genügende Vorhandensein von Lysin wesentlich zu sein, das z. B. im Gliadin des Weizens gänzlich fehlt, ebenso im Zein des Maises, das aber auch kein Tryptophan enthält. Wenn von diesem Gesetz des Minimums das glykokollfreie Casein eine Ausnahme macht, indem es sehr gut verwertet wird, so ist das kein Gegenbeweis, denn gerade vom Glykokoll wissen wir mit voller Sicherheit, daß es im Stoffwechsel neu gebildet werden kann.

Es fügt sich also auch experimentell die Frage der Bedeutung der einzelnen Eiweißkörper für den Erhaltungsumsatz sehr gut dem Gesetze des Minimums ein.

§ 159. Hygienisches Eiweißminimum.

Nach diesen Ausführungen kommen wir also zu dem Schluß, daß ein physiologisches Eiweißminimum in dem Sinne überhaupt nicht existiert, daß für ein bestimmtes Lebewesen sich berechnen läßt, wieviel Eiweiß es zur Deckung seiner Verluste bedarf. Ein ungefähres Bild der wirklichen Verlustzahlen gibt uns der Versuch bei reinem Eiweißhunger. In der Praxis der Ernährung kann man von diesen Minimalzahlen absehen. Hier haben sich durch Beobachtung freigewählter Nahrung und durch Versuche bestimmtere Ansichten darüber gebildet, wieviel Eiweiß etwa das noch zuträgliche („hygienische“) Minimum darstelle. Bekanntlich hat *Carl v. Voit* für einen erwachsenen Arbeiter ca. 105 g verdautes Eiweiß als Durchschnitt bezeichnet, eine Zahl, die neuerdings als etwas zu hoch angesehen wird. Tatsächlich kann man auch mit weniger (70–80 g) Eiweiß sehr gut auskommen (vgl. auch § 182). In Einzelfällen ist das Minimum bei etwa 30 g gefunden worden (*Hindhede*).

Nach *R. Berg* soll das zulässige Eiweißminimum stark davon beeinflußt werden, ob die Nahrung anorganische Säuren in Überschuß enthält, weil durch diese der Zerfall erheblich gesteigert wird; dies wird jedoch bestritten.

Das aufnehmbare Maximum an Eiweiß hängt von der Verdauungskraft des Darmes ab. Beim Menschen liegt es ungefähr bei 1800 g Fleisch mit 1400 Kal., der Mensch kann also nicht seinen Energiebedarf nur mit Eiweiß decken (§ 175); beim Fleischfresser (Hund) gelingt es ohne weiteres (*Pflüger*).

Diese oberflächlichen Ausführungen können nur ein ungefähres Bild davon geben, wie ungemein verwickelt die Fragen des Erhaltungsstoffwechsels sind. Wir sind nur annähernd in der Lage, einen bestimmten Anteil am Gesamtverbrauch von Salzen und Eiweiß dem Erhaltungsstoffwechsel zuzumessen, und von dem Erhaltungsstoffwechsel an Fetten und Kohlehydraten wissen wir überhaupt nichts.

Entspricht bei diesen Stoffen die Zufuhr dem durch den Gaswechsel gemessenen Umsatz, so können wir nicht entscheiden, ein wie großer Teil des Umsatzes zur Neubildung

zugrunde gegangener Zellsubstanz, ein wie großer Teil für energetische Zwecke verbraucht ist. Und wird Fett oder Kohlehydrat retiniert, so überwiegt die Depotbildung dermaßen, daß eine daneben ja zweifellos stattfindende Aufnahme in die lebende Substanz zahlenmäßig verschwindet. Wir haben also gar kein Mittel, den Ergänzungsstoffwechsel der stickstofffreien Nährstoffe zu messen.

Auch über den Erhaltungsstoffwechsel der phosphorhaltigen Stoffe wissen wir so gut wie nichts. Nimmt man den ausgeschiedenen Phosphor als Leitlinie, so kann man ihn schon nicht auf Lipoide bzw. Nukleoproteide (und ev. Phosphorproteide) aufteilen, um so weniger, da ja außerdem auch große Mengen von Phosphaten in den Stoffwechsel eingehen. Und direkte Abbauprodukte in quantitativem Sinne gibt es weder für Lipoide noch für Nukleinsäure. Der Umsatz dieser letzteren, der uns Aufschluß über den Erhaltungsumsatz der Kernsubstanzen geben könnte, ist nicht etwa durch die ausgeschiedene Harnsäure zu bestimmen, da wir nicht sicher wissen, inwieweit diese — selbst beim Menschen — als Endprodukt anzusehen ist (§ 61).

§ 160. Thesaurierung.

Der **Thesaurierungsstoffwechsel** der stickstofffreien Nährstoffe dient zwar den Zwecken des Arbeitsstoffwechsels, ist aber in seiner Art dem Erhaltungsstoffwechsel verwandt. Handelt es sich doch auch um Ergänzung verbrauchter Körpersubstanz, wenn auch nicht lebender Zellsubstanz. Die Fette werden im Körper bekanntlich als solche, die Kohlehydrate als Glykogen oder Fett gespeichert. Jeder Überschuß an Nährstoffen gegenüber den energetischen Anforderungen der Zellen wird in dieser Art thesauriert. Und zwar verlangt es die Ökonomie des Arbeitsstoffwechsels, daß stets beide Arten von Depots vorhanden sind. Zwar ist ein gewisser Vorrat von Glykogen absolut nötig und wird auch bei reiner Fettnahrung und sogar im Hunger aus Eiweiß regeneriert; aber sobald ein gewisser Vorrat erreicht ist, werden dann überschüssige Kohlehydrate als Fett thesauriert. Das Glykogen ist als erste Reserve für Energieleistungen nötig, besonders weil es auch ohne Sauerstoff momentan als Energiequelle fungieren kann (§ 39). Das Fett ist die Hauptreserve, dient aber auch neben dem Glykogen als tägliche Reserve, so daß im normalen Stoffwechsel jederzeit Fett und Zucker verbraucht werden. So gehen denn also je nach den Ernährungsbedingungen im Körper fortwährend Kohlehydrate in Fette, Fette und Eiweiß in Kohlehydrate über. Außerdem werden natürlich immer im Arbeitsstoffwechsel ein Teil der Reserven abgebaut und dafür neue errichtet.

Die Übergänge zwischen Kohlehydraten, Proteinen und Fetten kann man sehr leicht am RQ erkennen. Bei der Oxydation der Proteine oder Fette zu Zuckern wird Sauerstoff verbraucht, RQ sinkt also, umgekehrt wird bei der Reduktion zu Fett Sauerstoff verfügbar, also weniger aufgenommen; RQ steigt also, ev. erheblich über 1, wie man dies bei Masttieren öfters beobachtet hat, wo sehr viel Fett gebildet wird (§ 151).

An diesem Thesaurierungsstoffwechsel beteiligt sich nun auch das Eiweiß. Seine desaminierten Kohlenstoffketten verbrennen wahrscheinlich sehr leicht, leichter als Fettsäuren, werden also in großem Maße direkt ausgenutzt. Was aber übrig bleibt, kann ohne jede Frage in Kohlehydrat und auch in Fett übergehen, und wird dann in dieser Form thesauriert.

Dagegen findet anscheinend eine Thesaurierung von Eiweiß als solchem außerhalb der lebenden Substanz in größerem Umfange nicht statt (vgl. § 136).

Oder sagen wir vorsichtiger, eine Thesaurierung mit der Möglichkeit, wieder benutzt zu werden. Denn Eiweißablagerungen außerhalb der Zellen finden wir genug in allen Bindegeweben usw., die sog. Gerüsteweisse. Aber wirkliche Depots sind das eben nicht, weil sie nie wieder zu Stoffwechselzwecken benutzt werden.

Was von den Abbaugemischen nicht in die Zelle aufgenommen wird, wird desaminiert, und dann verbrannt oder stickstofffrei thesauriert.

Finden wir also in der Eiweißbilanz dauernd eine Retention von Stickstoff, so ist diese unbedingt auf Neubildung lebender Zellsubstanz zu beziehen. Eine solche Retention kommt aber beim gutgenährten erwachsenen Tier ohne besondere Hilfsmittel überhaupt nicht nennenswert in Betracht. So leicht man eine „Mast“ mit Fett oder Kohlehydrat erzielen kann, die in fast beliebigem Maße thesauriert werden, beim Eiweiß geht das bei einigen Tieren (Hund) gar nicht, bei anderen nur in geringem Maße. Die Neubildung lebender Substanz kann also nicht nach Willkür herbeigeführt werden: der Körper läßt sich in diese wichtige Funktion nicht hineinzwingen. Daß man im Körper nach Eiweißverlusten durch Hunger oder Krankheit Retentionen durch Neubildung lebender Substanz beobachten kann, ist einleuchtend, denn hier gilt es, den Bestand auf die frühere Höhe zu bringen; sonst aber gibt es eigentlich nur ein Mittel, um den Bestand wirklich zu steigern, nämlich Muskularbeit. Dabei hypertrophiert der Muskel und bildet neue lebende Substanz. Auch das Höhenklima hat eine ähnliche Wirkung.

Der Umstand also, daß kein Eiweiß retiniert wird, sondern nur sein stickstoffreicher Rest, bedingt aber, daß nach kurzer Zeit der gesamte Stickstoff jeder zugeführten Eiweißmenge im Harn erscheint.

Diese Erscheinung bezeichnete man früher als Luxuskonsumption des Eiweißes, weil man der irrigen Meinung war, daß der Stickstoffumsatz mit dem Eiweißumsatz identisch sei. Für unsere hier wiederholt vertretene Ansicht hat diese Erscheinung nichts Auffallendes, es handelt sich auch gar nicht um eine Luxuskonsumption, da der energetisch wertvolle Anteil des Eiweißes bei Überschuß ja festgehalten und thesauriert wird, es wird vielmehr nur der überflüssige Stickstoff der Aminogruppe zunächst entgiftet und als Harnstoff entfernt.

§ 161. Wachstum.

Die Erscheinung der wirklichen Eiweißretention, die wir nach dem Hunger und bei Rekonvaleszenten beobachten, ist nun in ihrer Art durchaus nicht verschieden von dem Vorgang, den wir als Wachstum bezeichnen. Auch hier handelt es sich um eine Neubildung lebender Substanz aus der zugeführten Nahrung. Beim Wachstum sind also alle Bilanzen, die wir aufstellen können (auch der Salze), positiv; neben den auch hier anzunehmenden Erhaltungstoffwechsel tritt der Anwachsstoffwechsel, der u. U. einen großen Teil der gesamten Zufuhr für sich beansprucht. Speziell im Anwachsstoffwechsel machen sich leicht jene Besonderheiten resp. Störungen geltend, die durch „einseitige“ Ernährung hervorgerufen werden, also die fehlende Wirkung der Vitamine (§ 134) und die (§ 158) geschilderte relative Minderwertigkeit mancher Proteine. Auch in bezug auf den Mineralstoffwechsel zeigt der wachsende Organismus bei seinem starken Bedarf an Ca und P für das Skelett die Eigenarten des Baustoffwechsels in schärfster Ausprägung, so daß gerade die Beobachtungen an wachsenden Tieren vielfach zur Aufklärung wichtiger Beziehungen gedient haben. Weil hier aber auch wieder außer der Neubildung lebender Substanz und Stützsubstanzen noch Thesaurierungen und Verbrauch für Arbeitszwecke in Betracht kommen, wird es immer schwerer möglich, die Verhältnisse zu entwirren. Mit einfachen Bilanzen der Einnahmen und Ausgaben ist hier für die Aufteilung des Nährstoffverbrauches noch weniger

anzufangen als beim nicht mehr wachsenden Tiere. Für praktische Zwecke kommt man freilich damit aus, wenn man noch die Zunahme des Körpergewichtes bestimmt.

Hier hat man mit Erfolg angefangen, die Organanalyse mit heranzuziehen. Man hat z. B. von Hunden gleichen Wurfes einen als Kontrolle sofort analysiert, andere verschieden gefüttert, ihren Stoffwechsel während dieser Zeit bestimmt, und nachher durch direkte Analyse festzustellen versucht, was denn aus den retinierten Nährstoffen wirklich geworden war, wieviel Eiweiß, Fett usw. sich gegenüber dem Kontrolltier neu gebildet hatte.

Mit diesen Ausführungen dürfte das, was an dieser Stelle von den Grundzügen des Erhaltungsstoffwechsels zu sagen wäre, erschöpft sein.

Was von dem Gesamtumsatz an Nährstoffen nicht im Ersatzstoffwechsel, im Thesaurierungsstoffwechsel und gelegentlich im Anwuchsstoffwechsel vorweggenommen wird, geht nun den Schicksalen entgegen, die zu einer Ausnutzung seiner mitgeführten chemischen Energie führen: dem Betriebsstoffwechsel.

§ 162. Betriebsstoffwechsel.

Wir haben schon § 153 nachdrücklich darauf hingewiesen, daß der gesamte Umsatz beherrscht wird von dem Bedürfnis der Zellen. Dies gilt in vollem Maße auch für den Arbeitsstoffwechsel. Der Organismus leistet Arbeit, dabei verbraucht er Energie, und dieses Quantum an Energie entnimmt er dem Vorrat an Nährstoffen, und wenn diese nicht ausreichen, an Depotstoffen.

Wenn auch diese verbraucht sind, so muß der Organismus trotzdem seine Leistungen fortsetzen, wenn auch nach Möglichkeit eingeschränkt: dann, also nach langem Hunger, muß er seinen Energiebedarf aus seinen eigenen Zellsubstanzen decken, was denn freilich bald zum Tode führt (vgl. § 137).

Der ganze Prozeß ist vom Gesetz der Erhaltung der Energie beherrscht. Soviel Energie bei den Leistungen verbraucht wird, soviel muß aus der chemischen Energie der zur Verfügung stehenden Stoffe ergänzt werden, so daß bei normalem Verlauf das Energiesystem des Organismus ganz genau so im dynamischen Gleichgewicht ist wie das stoffliche.

Wir können also den Betriebsstoffwechsel von zwei Seiten betrachten, je nachdem wir den chemischen Umsatz der Stoffe oder den Umsatz der Energie als Ausgangspunkt nehmen. Es sei hier versucht, die Betrachtungen über Wesen und Umfang der Arbeitsprozesse in beiden Hinsichten zusammenzufassen, und zwar beim Energiewechsel.

C. Der Energiewechsel¹⁾.

§ 163. Arbeit und Wärme, Muskelarbeit und Organarbeit.

Man kann die gesamten Vorgänge in der lebenden Substanz als eine dauernde, ununterbrochene Bewegung von Energie auffassen. Im Betriebsstoffwechsel werden große Mengen von Energie umgesetzt; aber auch das, was wir vom rein stofflichen Standpunkt aus als Erhaltungsstoffwechsel ge-

¹⁾ Näheres s. bei *Carl Oppenheimer*, *Der Mensch als Kraftmaschine*, Leipzig, Thieme, 1921.

schildert haben, ist mit Energieströmungen verbunden, die wir freilich nicht getrennt messen können. Sie sind aber sicherlich klein im Verhältnis zu den Energiemengen, die bei den Arbeitsleistungen und den damit eng verbundenen Wärmeabgaben des Körpers umgesetzt werden.

Arbeit wird im lebenden Körper ohne Pause geleistet, auch wenn er sich in Ruhelage befindet. Denn auch unter diesen Umständen wird noch innere Muskularbeit geleistet. Das Herz arbeitet, ebenso die Muskeln, welche die Respiration besorgen, und einige andere. Die dabei verbrauchte kinetische Energie geht durch Reibung in Wärme über. Zu dieser muskulären Arbeit, die uns als solche vertraut ist, kommt aber noch eine andere Form der Arbeit, nämlich die physikalisch-chemische Arbeit. Als Haupttypen seien osmotische Arbeit, Quellungserscheinungen, Oberflächenarbeit, elektrische Erscheinungen genannt. Diese Arbeiten finden in jeder Zelle statt, und sind für ihren Betrieb von wesentlichster Bedeutung. Diese „Organarbeit“ macht einen erheblichen Teil des Energieverbrauches bei Körperruhe (§ 164) aus, wenn man auch ihren Anteil gegenüber den anderen Arten des Energieverbrauches schwer abschätzen kann. Am nächsten kommt man ihm, wenn man den Verbrauch der großen Drüsen bestimmt. Hier wird wegen der Vorgänge der Sekretion resp. Exkretion physikalisch-chemische Arbeit im großen Maßstabe geleistet, hauptsächlich osmotische Arbeit und Quellungsarbeit. Nach *Tangl* beträgt die Nierenarbeit etwa 8%, die Leberarbeit etwa 12% des Ruhewertes. Davon geht ein unbekannter, aber sicher nicht sehr großer Anteil für rein chemische Arbeit (s. u.) ab, sowie weitere Anteile für Reibungswärme des Blutes in den Gefäßen u. a.; aber der Hauptbestandteil ist sicher physikalisch-chemische Arbeit. In dem Betriebe der Zelle und im Verkehr zwischen Zelle und Umgebungsflüssigkeit, bei der Bereitstellung der Arbeitsfähigkeit des Muskels, der Nerven und der Drüsen wird überall Arbeit aufgewendet, um Ungleichgewichte zu erzeugen, die potentielle Energie enthalten, und nach Auslösung von Widerständen Arbeit anderer Art leisten können.

Trotzdem solche Prozesse der Spannung und Entspannung, der Ausbildung und Entladung von Ungleichgewichten, vergleichbar dem Vorgange bei einem Akkumulator, im Stoffwechsel sicher in großem Umfange vor sich gehen, kann man sie zahlenmäßig nicht fassen, weil ihre Bilanz in jedem Zeitmoment eigentlich etwa Null sein müßte, weil jeder Aufladung irgendwo auch eine Entladung gegenübersteht.

Was wir durch die Wärmeabgabe messen, ist nicht direkt proportional dem Umfange dieser Prozesse, sondern hängt nur von dem mehr oder minder schlechten Wirkungsgrad dieser Vorgänge ab, von dem Anteil an irreversiblen Vorgängen, deren Energieaufwand ganz in Wärme übergeht, vor allem der Reibung. Vorgänge, die isotherm verlaufen, wenn es solche praktisch gibt, also etwa Quellung und Entquellung eines Zellkolloids, würden in der Energiebilanz keine Spur hinterlassen, weder in der Einnahme noch in der Ausgabe.

Aber auch die kalorisch tatsächlich durch Wärmeabgabe in Betracht kommenden Vorgänge sind im Endabschluß der Bilanz nicht zu finden, da jedem Energieverbrauch durch Aufladung eben auch eine Energieabgabe (Wärmebildung) durch Entladung entspricht. Nur wo Sekrete usw. wirklich abgeschieden werden, gehen mit ihnen die ihrer Bildungsenergie entsprechenden Energiemengen verloren, doch handelt es sich um zahlenmäßig sehr kleine Werte.

Was für Vorgänge das sind, darüber hier nur eine Andeutung. Wir haben das Notwendige § 71 und im Kapitel Zelle (§ 215ff.) gebracht. Es sind Transporte von Stoffen, besonders Wasser und Salzen, gegen ihr natürliches Gefälle, also Schaffung von osmotischen und Diffusionsungleichgewichten. Die Kraft, welche diese künstlichen Gefälle schafft, ist in der Hauptsache in kolloidchemischen Vorgängen zu suchen; wir haben (§ 68) gesehen, daß der Quellungsdruck häufig den osmotischen Druck überwindet; ähnliches gilt für die Adsorption und den Ionentransport durch elektrische Vorgänge. Nehmen wir also an, daß durch einen freiwillig verlaufenden kolloidchemischen Vorgang Arbeit geleistet wird, so bildet dieser Vorgang zwar ein neues, wieder zur Arbeit fähiges Ungleichgewicht, aber dann ist eine kolloidchemische Spannung entladen und muß durch neuen Arbeitsaufwand wieder hergestellt werden; und dies geschieht endlich durch Verbrauch chemischer Energie. Es kann aber auch chemische Energie auf anderem Wege, z. B. durch Zersprengung größerer Moleküle, durch Entbindung von Gasen (CO₂) direkt Arbeit leisten. Mag der Weg noch so verwickelt, die Zwischenstufen der Aufladung und Entspannung von Ungleichgewichten noch so zahlreich sein, das Prinzip ist stets dasselbe: am Anfang steht Verbrauch von chemischer Energie, die irgendwelche neue arbeitsfähige Systeme schafft; am Ende Ausgleichung sämtlicher irgendwie geschaffener Ungleichgewichte auf irreversiblen Wege durch Bildung von Wärme, die aus dem ganzen System verschwindet. Deshalb muß stets und unaufhörlich neue chemische Energie mit den Nährstoffen zugeführt werden.

Es sei schon hier erwähnt, daß so gut wie sicher auch die erstgenannte Form des Energieverbrauches, die mechanische Arbeit der Muskulatur, prinzipiell auf demselben Wege entsteht: Schaffung eines kolloidchemischen Ungleichgewichtes an den Proteinen des Muskels unter Aufwand chemischer Energie, wobei bereits infolge irreversibler Teilvorgänge Wärme abgegeben wird, und Ausgleichung dieser Spannung durch einen Arbeit leistenden Vorgang, welche Arbeit dann, wenn keine bleibende äußere Arbeit geleistet wird (Herz usw.), durch Reibung ebenfalls ganz in Wärme transformiert wird (vgl. §§ 179, 255).

Neben diesem Energieverbrauch zur Erzeugung arbeitsfähiger Ungleichgewichte tritt nun der Verbrauch für die Vorgänge in den Zellen, die mit der Synthese von Körperstoffen und weiterhin mit der Neubildung lebender Substanzen einhergehen. Hierbei wird synthetische Arbeit (Assimilationsarbeit) geleistet, die Energie aufhäuft. Aber die dazu nötige Energie wird aus gekoppelten Reaktionen (§ 142) gewonnen; und deshalb ist auch bei allen diesen Vorgängen das Endresultat Freisetzung von Energie, also Verbrauch von chemischer Energie, die in Wärme übergeht. Die dafür aufgewendeten Energiemengen sind im allgemeinen unbekannt, aber sicherlich klein gegen die für Arbeit verbrauchten Mengen.

An freien Zellen, z. B. Vogelblutkörpern, Seegeleiern, fand *Meyerhof* überhaupt keine meßbare Arbeit für den Aufbau lebender Substanz. Beim wachsenden Tier sind die Ansichten geteilt: *Zuntz* und *Rubner* fanden keine greifbaren Werte, während *Tanig* für die embryonale Entwicklung das Bestehen einer Assimilationsarbeit annimmt.

§ 164. Ruhewert.

Aus allen diesen Leistungen: innere Muskelarbeit, physikalisch-chemische Organarbeit, Assimilationsarbeit, deren Energieumsatz ganz

in Körperwärme übergeht, setzt sich nun der Verbrauch in der Ruhe zusammen, der den sog. Ruhewert bildet. Dieser Ruhewert, der in nüchternem Zustande und bei absoluter Körperruhe gemessen werden muß, hängt bei demselben Individuum noch von verschiedenen Bedingungen ab, ist aber bei gleichen äußeren Umständen eine Konstante, die lange Zeit unverändert bleibt. Sie hängt, solange die Körpertemperatur die gleiche ist, allein von der Körperkonstitution des Individuums, z. B. seiner Oberfläche, seinem relativen Fettgehalt usw. ab, worauf wir § 175 näher eingehen werden.

Sobald man von Nüchternheit und völliger Ruhe abweicht, steigt dieser „Grundumsatz“ sofort erheblich. Sobald die geringste Mehrarbeit geleistet wird, erhöhen sich die Umsatzzahlen proportional dieser Arbeit. So macht sich schon die Arbeit geltend, die nach Aufnahme von Nahrung zum Kauen, Verdauen usw. aufgewendet werden muß; vor allem aber steigen die Zahlen, wenn wirkliche Muskelarbeit geleistet wird.

Diese Steigerung, die wie gesagt, proportional der geleisteten Arbeit verläuft, bezeichnet man als den **Leistungszuwachs**.

Die zur Leistung äußerer Muskelarbeit aufgewendete kinetische Energie geht nun aber ebenfalls in dem Falle in Körperwärme über, wenn nicht eine neue, bleibende Energie der Lage gebildet wird. Diese tritt z. B. dann auf, wenn der Gesamtkörper gegen die Schwerkraft auf ein höheres Niveau gebracht wird, also wenn Steigarbeit geleistet wird.

Tritt eine solche Energie der Lage nicht auf, leistet also der Körper keine Arbeit im physikalischen Sinne, wie dies bei Freiübungen, beim Marsch auf horizontaler Bahn usw. der Fall ist, so geht auch die gesamte dafür aufgewendete kinetische Energie in Wärme über. Man kann also auch dann die gesamte Energieausgabe des Körpers als Wärme messen.

Es wird also die Ausgabe von Energie beim Menschen durch die Summe von Arbeit und Wärme bestimmt, und wenn keine physikalische Arbeit geleistet wird, durch die Wärmeabgabe allein.

§ 165. Zufuhr von Energie.

Dieser Abgabe von Energie aus dem System muß nun natürlich eine entsprechende Zufuhr von Energie entsprechen.

Zur Deckung des Energieaufwandes im Tierkörper dient nun ausschließlich die chemische Energie der zugeführten Nährstoffe; und wenn diese nicht ausreicht, der Körperstoffe.

Irgendwelche anderweitige Zufuhr von zu Arbeit umzuwandelnder¹⁾ Energie von außen her, wie etwa Wärme oder Licht, kann man beim höheren Tiere ausschließen. Es handelt sich also ganz allein um freiwillig eintretende chemische Prozesse, bei denen die chemische Energie in andere Energieformen umgesetzt wird, die in der Hauptsache als mechanische Arbeitsenergie und Wärme den Körper verlassen, in einigen Fällen daneben auch als Licht und Elektrizität (leuchtende Tiere, elektrische Organe).

Es treten also fortdauernd Stoffe mit hoher Energie in den Stoffwechsel ein, um ihn mit erheblich verminderter Energie wieder zu verlassen.

¹⁾ Wärmeenergie kann man natürlich wie jedem leblosen Körper zuführen, die aber auch wieder nur als Wärme abgegeben werden kann; so z. B. wenn man einen abgekühlten Frosch in einen warmen Raum bringt und dann wieder abkühlt.

Daneben kommen freilich auch im Tierkörper Vorgänge umgekehrter Richtung vor, bei den synthetischen Vorgängen wird Energie gebunden: auf ein höheres Potential gebracht; jedoch tritt dies weit zurück gegenüber den Vorgängen in der Pflanze, wo mit Hilfe des Chlorophylls im größten Maßstabe die Sonnenenergie dazu verwandt wird, um aus Stoffen geringerer Energie solche höherer Energie zu bilden. Beim Tiere treten die Vorgänge der anderen Richtung weitaus in den Vordergrund, bei denen die Energie freigesetzt wird; und ferner haben wir bereits erwähnt, daß auch bei gekoppelten synthetischen Reaktionen das Endresultat jedenfalls eine Verminderung der chemischen Energie sein muß.

§ 166. Transformation der Energie, freie Energie.

Für den tierischen Stoffwechsel ist also jedenfalls das entscheidend Wichtige der Übergang von chemischer Energie in Arbeit und Wärme. Für diese Umwandlung gelten folgende Grundgesetze:

Wenn wir einen chemischen Vorgang so leiten, daß dabei keinerlei Arbeit geleistet wird (mechanische, osmotische, elektrische Arbeit), so geht die ganze dabei abgegebene Energie in Wärme über. Diese Wärmemenge, also den Umsatz an Gesamtenergie, bezeichnet man als die Wärmetönung einer Reaktion. Wenn man also z. B. Zucker unter solchen Bedingungen mit dem Maximum von Sauerstoff oxydiert, so geht die dabei entstehende Energie in Wärme über, und da dieser selbe Vorgang sich auch im Stoffwechsel abspielt, so sind die Wärmemengen dabei schließlich die gleichen. Anders aber liegt die Sache, wenn bei einem chemischen Vorgang auf Kosten der dabei entstehenden Energie Arbeit geleistet werden soll, und zwar das Maß an Arbeit, das bei theoretisch wirksamster Leitung des Vorganges gewonnen werden kann, die „maximale Arbeit“. Für diese Umwandlung ist immer nur ein Teil der Energie zu brauchen, den man nach *Helmholtz* als „freie Energie“ bezeichnet, während nebenher immer Wärmeabgaben verlaufen, deren Betrag für die Arbeitsleistung wertlos ist. Nur in ganz wenigen Fällen, so bei einigen elektrischen Elementen, liegt die Ausnützung der Energie so günstig, daß tatsächlich die gesamte erzeugte Energie eines chemischen Vorganges für Arbeitsleistungen zur Verfügung steht, „frei“ ist. Bei fast allen chemischen Vorgängen also, die überhaupt freiwillig verlaufen, also nicht durch Zufuhr äußerer Energie erst „erzwungen“ werden, entsteht neben der freien arbeitsfähigen Energie noch Wärme. Und endlich ist auch der Fall häufig, daß zunächst überhaupt nur Wärmeenergie entsteht, und diese erst sekundär in Arbeitsenergie umgesetzt wird, wie dies z. B. in der Dampfmaschine der Fall ist.

Daß dieser letztere Fall bei den chemischen Umsetzungen zwecks Energieerzeugung im Tierkörper eintritt, ist entgegen bis vor kurzem gehegten Ansichten höchst unwahrscheinlich. Im tierischen Organismus kommen sog. „kalorische“ Maschinen nicht vor. Denn der Umwandlung von Wärme in Arbeit sind so starke Beschränkungen auferlegt, daß sie im Tierkörper nicht in nennenswertem Maße in Betracht kommen kann. Umwandlung von Wärme in Arbeit kann nämlich nach dem zweiten Hauptsatz der Thermodynamik in ausgiebigem Umfange nur dann erfolgen, wenn die Wärme eine hohe Temperatur hat. Da aber im Organismus nur Wärme von niederer Temperatur entsteht, kommt diese Umwandlung nicht ausreichend in Betracht, und man

muß an einen anderen Übergang von chemischer Energie in Arbeit denken. Diese Frage ist für die Entstehung der Muskelarbeit von höchster prinzipieller Bedeutung. (§ 180).

Dagegen ist es für die Frage nach dem Gesamtumsatz gleichgültig, in welcher Form primär die chemische Energie frei wird, denn in jedem Falle muß die gesamte abgegebene Energie (Arbeit + Wärme; oder beim Fehlen neuer Lageenergie Wärme allein) dem Gesamtumsatz an chemischer Energie entsprechen.

§ 167. Oxydation und Energiebildung.

Diese Umwandlung chemischer Energie in andere Energieformen vollzieht sich nun, wie mehrfach betont, zu ihrem allerwichtigsten Teile dadurch, daß die Nährstoffe Sauerstoff aufnehmen, sich oxydieren. Das Maß der Verbindung mit Sauerstoff, der Grad der Oxydation ist dann auch das Maß für den Umfang der Energietransformation.

Bei dem größten Teil der Nährstoffe geschieht diese Oxydation restlos, d. h. sie nehmen soviel Sauerstoff auf, wie sie maximal aufnehmen können; die Eiweißkörper und die Nukleinsäuren werden nicht total oxydiert.

Oxydiert man aber einen Stoff nicht vollständig, so behält er noch einen Teil seiner Energie, er gibt zwar etwas Wärme oder Arbeit ab, aber ein Teil bleibt in ihm erhalten und kann eventuell bei einer weiteren Oxydation verfügbar werden. Werden solche Stoffe endgültig ausgeschieden, so nehmen sie auch ihre Energie mit, wie z. B. Harnstoff.

Nach den Energiegesetzen ist der Weg, auf dem die Stoffe oxydiert werden, wenn wir nur den Gesamtumsatz, also die Wärmeproduktion im Stoffwechsel messen, ohne jeden Belang. Wenn nur am Ende die Oxydation restlos erfolgt ist, so ist die Sauerstoffaufnahme stets die gleiche, ob der Stoff wie in einer Flamme direkt verbrannt wird, oder ob er sich ganz allmählich unter Durchlaufung verschiedener Zwischenstadien oxydiert. Dies ist deswegen so wichtig, weil wir demnach diese Etappen gar nicht zu kennen brauchen, um die Verwertung der Stoffe zur Wärmeproduktion richtig einschätzen zu können; daß es z. B. hierfür gleichgültig ist, ob sich eine Fettsäure auf dem Umweg über Kohlehydrate oder über Acetessigsäure oxydiert: schließlich erscheint sie als Kohlendioxyd und Wasser, und bei allen Wegen verbraucht sie dieselbe Menge Sauerstoff und erzeugt dieselbe Menge Gesamtenergie als Wärme. Bei der Annahme kompletter Oxydation ist also für jede einzelne Nährsubstanz der Sauerstoffverbrauch ein direktes Maß für die Lieferung an Gesamtenergie oder Wärme.

Damit ist aber weiter ausgedrückt, daß jede Substanz, die überhaupt im Tierkörper unter Aufnahme von Sauerstoff oxydiert wird, als Energiequelle fungieren kann und zwar nach Maßgabe ihres Sauerstoffverbrauches, gleichgültig welcher chemischen Natur sie ist.

§ 168. Isodynamiegesetz.

Die Qualität ist also für die Wärmebildung ohne Belang; es kommt bei der Lieferung an Gesamtenergie nur auf das Quantum an, das die betreffende Substanz dem Körper an Gesamtenergie zu liefern imstande ist. Dies gilt auch für solche Stoffe, die als Baustoffe für die Zelle oder für die Depots

nicht in Frage kommen: z. B. für Alkohol, für einige Fettsäuren usw. Sie oxydieren sich im Tierkörper, sie liefern auch Wärme.

Anders gestaltet sich die Sache, wenn wir nicht mehr die Lieferung von Gesamtenergie oder Wärme, sondern die Lieferung solcher Energie in Frage ziehen, die für die Arbeitszwecke des Körpers verfügbar ist, also die „freie Energie“. Hier könnte theoretisch der Fall eintreten, daß die verschiedenen Möglichkeiten der Oxydation von Nährstoffen trotz gleichbleibender Lieferung an Gesamtenergie verschiedene Mengen von freier Energie für die Arbeitsleistungen abgäben. Das würde nichts anderes bedeuten, als daß der Kalorie als Maßstab der Gesamtenergie jede Bedeutung für die Bemessung der Arbeitsleistungen entzogen würde. Theoretisch ist das auch sicher der Fall, aber praktisch ist es ohne Belang (*Höber, C. Oppenheimer*). Es haben sich keine sicheren Hinweise dafür ergeben, daß eine Verschiedenheit der freien Energie bei den Oxydationsprozessen der einzelnen Nährstoffe eine Rolle spielt. Verschiedene auffallende Erscheinungen (s. u.) lassen sich auf einfachem Wege erklären, ohne zu dieser schwerwiegenden Annahme greifen zu müssen. Es ist auch experimentell gezeigt worden, daß die freie Energie bei der Oxydation z. B. von Zucker und Fett in genügender Annäherung mit der Gesamtenergie übereinstimmt (*Báron und Polanyi*). Innerhalb der Fehlergrenzen unserer Beobachtungsmöglichkeit können wir also sagen, daß auch für die Arbeitsleistungen des Körpers die umgesetzten Nährstoffe oder Körperstoffe sich vollständig vertreten können, daß wir praktisch auch hier mit der altgewohnten Kalorie weiter rechnen dürfen; und daß die stoffliche Natur der einzelnen Körper ohne Bedeutung für diese wichtigen Umsetzungen ist.

Dieses Gesetz ist von *Zuntz* und vor allem *Rubner* durch exakte Versuche erwiesen worden, das Gesetz von der **Isodynamie der Nährstoffe**, das als ein Grundgesetz des Betriebsstoffwechsels aufzufassen ist. Ob man also ein Tier hungern läßt, so daß es seinen Bedarf aus seinen eigenen Körperstoffen decken muß, oder ob man ihm Eiweiß, Fett oder Kohlehydrat gibt, stets ist sein Umsatz allein abhängig von seinem Bedarf, und die Nährstoffe können sich vertreten nach dem Maße ihres Energiegehaltes. Um schwerwiegenden Mißverständnissen vorzubeugen, muß hier nachdrücklich darauf hingewiesen werden, daß das Isodynamiegesetz rein energetisch Geltung hat, also ganz ausschließlich für den in Kalorien berechneten Betriebsstoffwechsel. Sobald irgendwie qualitative Verschiedenheiten der Nährstoffe wichtig werden, verliert es naturgemäß jede Bedeutung. So sind natürlich die stickstoffhaltigen Nährstoffe nach ihrer Fähigkeit zu beurteilen, Eiweiß aufzubauen. Sobald ferner ein Nahrungsmittel neben reinen, chemisch bekannten Nährstoffen noch accessorische Nährstoffe (§ 134) enthält, muß es auch nach dieser Richtung hin, z. B. in seiner Bedeutung für das Wachstum gewertet werden. Um ein Beispiel zu nehmen: reine Fette sind als Energiequelle durch isodyname Mengen Kohlehydrat zu ersetzen; die natürlichen Fette aber, welche die „Wachstumssubstanz“ enthalten, sind in dieser Bedeutung, in ihrem Qualitätswert, nicht durch Kohlehydrat zu ersetzen. Nur in dieser Beschränkung auf die energetische, quantitative Bedeutung ist das Isodynamiegesetz gültig.

Scheinbare Ausnahmen von diesem Grundgesetz haben sich nur als Verschleierungen infolge verwickelter Verhältnisse herausgestellt. Als solche Ausnahme könnte z. B. er-

scheinen, daß bei Zufuhr verschiedener Nahrung der Umsatz verschieden ist. Dies erklärt sich aber zunächst dadurch, daß der Körper mit der Bewältigung verschiedener Nahrung auch verschiedene Arbeit hat, daß also auch der Bedarf der „Verdaubarbeit“ verschieden ist.

Bei dieser „Verdaubarbeit“ entsteht Wärme als Nebenprodukt, die bei höherer Temperatur als überschüssig den Körper verläßt, und so den Gesamtumsatz nach Nahrungszufuhr steigert. Wenn aber bei niedriger Temperatur die Verhältnisse so liegen, daß das Tier Verbrennungsprozesse durch Muskelkraft einleiten muß, nur um seinen Wärmebedarf durch chemische Regulation (§ 184) zu decken, dann kann ev. die bei Nahrungszufuhr gebildete Umsatzsteigerung und Wärmebildung dazu verwendet werden, um diese Prozesse entbehrlich zu machen: und dann gilt das Isodynamiegesetz in aller Schärfe. Andere scheinbare Abweichungen sind ausgedrückt durch den Umstand, daß bei Fütterung mit bestimmten Nährstoffen der Umsatz sich noch über das Maß der durch die Verdaubarbeit bedingten Steigerung erhebt (*spezifisch-dynamische Wirkung*, *Rubner*). Diese tritt bei den Eiweißkörpern, weniger bei den Fetten hervor (*Krogh*), aber auch diese Erscheinung läßt sich erklären (§ 177), ohne daß wir an dem Grundgesetz der Isodynamie zweifeln müssen, wenn wir nur dieses streng so auffassen, daß es nicht den Bruttogewinn aus der chemischen Energie der Nährstoffe, sondern den Nettogewinn, also den Gewinn nach der letzten chemischen Vorbereitung für den Umsatz umfaßt und ausdrückt, daß dann zwischen Wärmeenergie und verfügbarer Energie der Nährstoffe ein merkbarer Unterschied nicht mehr besteht.

Damit aber, daß die Nährstoffe quantitativ dasselbe leisten können, ist nun aber nicht gesagt, daß sie gleich leicht im Körper verbrannt werden. Im Gegenteil ist ihre Rolle dabei verschieden. Aus den im Körper vorhandenen Gemischen verschiedener Nährstoffe werden wahrscheinlich zuallererst die desaminierten Eiweißreste verbrannt, sowie etwa aufgenommener Alkohol; dann folgen die Kohlehydrate und dann erst die Fette. Es hat sogar den Anschein, als ob die Fette überhaupt nur dann verbrennen, wenn mit ihnen auch Kohlehydrate verbrennen. Andererseits setzt auch bei anfänglicher Kohlehydratoxydation die Fettoxydation sehr schnell ein: es wird nicht etwa erst der größte Teil des Zuckers und dann erst Fett verbrannt; im Gegenteil wird ein gewisser Kohlehydratvorrat immer geschont; nur wenn reichliche Mengen vorhanden sind, werden sie ausgiebiger herangezogen. Man kann das ganz deutlich am RQ erkennen, der nach einer gemischten Mahlzeit erst hoch ist und dann sinkt. Für die verbrannten Kohlehydrate bilden sich auch bei daran freier Kost immer neue aus dem Eiweiß, zum mindesten bei der Muskelarbeit auch aus Fetten; sie sind unentbehrlich, wenn plötzlich größere Muskelarbeit geleistet werden soll, weil dann der temporäre sauerstofflose Zuckerstoffwechsel (§ 39) einsetzen muß, da für plötzliche Anspannung das Blut nicht sofort genügend O₂ liefern kann.

§ 169. Energiebilanz.

Das Isodynamiegesetz gibt uns nun die praktisch äußerst wichtige Möglichkeit, bei der Aufstellung von Energiebilanzen von der stofflichen Natur der zugeführten Nährstoffe ebenso abzusehen, wie auch von der Stofflichkeit der im Körper umgesetzten Substanzen.

Es kann Kohlehydrat zugeführt und dafür Körperfett oxydiert werden, das ändert an der Möglichkeit der Bilanz aufstellung nichts. Wir können ganz ohne Rücksicht darauf die Einnahmeseite wie die Ausgabeseite direkt durch Wärmemessung bestimmen.

Man bestimmt also die Menge der zugeführten Gesamtenergie der zugeführten Nährstoffe dadurch, daß man die Energiemengen, die sie bei völliger Oxydation abgeben, ermittelt.

Dies vollzieht sich dermaßen, daß man eine gewogene Menge der Substanz mit einem großen Überschuß von Sauerstoff in einem festgeschlossenen eisernen Gefäß, der sog. *Berthelotschen Bombe*, verbrennt, das von einer bekannten Menge Wasser umgeben ist,

und die entstehende Wärme an dessen Temperaturerhöhung mißt (Kalorimetrie). Die gebildete Wärmemenge pro Gramm nennt man die **Verbrennungswärme** des Stoffes.

Die Verbrennungswärmen der wichtigsten Nährstoffe sind in Kalorien¹⁾ per Gramm:

Stärke	4,20
Traubenzucker	3,74
Rohrzucker	3,95
Fett ca.	9,50
Alkohol	7,08
Eiweiß ca.	5,70

von anderen physiologisch wichtigen Stoffen seien erwähnt:

Buttersäure	5,90
Harnstoff	2,50
Methan	13,30

Ist also die Nahrung aus genau bekannten Mengen einzelner Nährstoffe zusammengesetzt, so kann man ihren Energiegehalt aus diesen Daten berechnen; sonst muß man einen Anteil der gemischten Nahrung selbst direkt kalorimetrisch messen, um den Inhalt der Gesamtnahrung an Energie zu erfahren, ausgedrückt in Kalorien.

Von dieser Menge an Energie, ausgedrückt in Kalorien, müssen wir zunächst das abziehen, was bei der Verdauung verloren geht, also die Kalorienmenge des Kotes, der Darmgase (Wasserstoff und Methan) und der Wärmeverluste durch die Darmgärungen (bei Pferden und Wiederkäuern sehr erheblich); dann erhalten wir den Wert an Kalorien, der mit den Nährstoffen wirklich in den Stoffwechsel eingeführt wird, also die Einnahmeseite der Energiebilanz.

§ 170. Energieabgabe.

Wollen wir nun auch die Ausgabeseite bestimmen, so müssen wir zunächst feststellen, wieviel Energie noch in den Ausscheidungen enthalten ist.

Die Ausgabe an Energie setzt sich nämlich aus zwei Posten zusammen. Erstens verläßt ein Teil der zugeführten Energie der Nährstoffe noch chemisch gebunden den Körper. Zwar sind die Endprodukte der Verbrennung, die mit der Atemluft ausgeschieden werden, CO₂ und Wasser, restlos oxydiert, enthalten also keine verfügbare Energie mehr.

Wohl aber gehen mit anderen Ausscheidungen energiehaltige Substanzen zu Verlust, so im Harn, im Speichel, Schweiß, und außerdem enthalten die Abnützungsstoffe, wie z. B. Haare, Hautschuppen usw. noch Energie.

Am wichtigsten ist zahlenmäßig natürlich das Auftreten energiehaltiger Umsatzprodukte des Eiweiß im Harn, vor allem des Harnstoffes.

Für manche praktische Zwecke und namentlich, wenn es nicht auf allergrößte Genauigkeit ankommt, kann man diese Posten gleich mit den anderen oben erwähnten von der Einnahme abziehen, indem man die bei reinen Nährstoffen sehr geringen Verdauungsverluste (ca. 5%) und den im Harn wieder auftretenden Anteil an Energie von ihrer totalen Verbrennungswärme abzieht; dann erhält man den Wert der „physiologischen Verbrennungswärme“. Das letztere bezieht sich fast allein auf die Eiweißkörper, da bei Fett und Kohlehydrat in der Norm die Verbrennung restlos verläuft. Bei den Eiweißkörpern muß man für die Harnenergie ca. 1,5 Kal. je Gramm abziehen, so daß der physiologische Brennwert der Eiweißkörper ca. 4,2 Kal. pro Gramm (für Körpereiwweiß 25 Kal. pro

¹⁾ Eine große Kalorie (Kal.) ist die Wärmemenge, die nötig ist, um ein Kilo Wasser bei gewöhnlicher Temperatur um 1° zu erwärmen. Der tausendste Teil davon ist die kleine Kalorie oder Grammkalorie (cal.).

(Gramm N) beträgt. Für Fett ergibt sich der Wert zu ca. 9,3, für Stärke zu 4,0 Kal. pro Gramm.

Dabei werden dann die kleinen Energiesummen der anderen Ausscheidungen, sowie des nicht vom Harnstoff herrührenden Stickstoffes vernachlässigt.

Für genauere Bilanzen und unter abnormen Verhältnissen, auch bei Hungerversuchen ist dies Verfahren aber nicht zulässig; dann muß man die Energiemengen des Harnes auch direkt kalorimetrisch bestimmen. Denn der Harn enthält natürlich außer Harnstoff auch in der Norm noch weitere verbrennbare Substanzen (Harnsäure, Kreatinin usw.). Bisweilen ist deren Menge erheblich vermehrt. Beim Hunger finden sich Acetonkörper, bei reicher Kohlehydratzufuhr Zucker, bei ungenügender Sauerstoffzufuhr Milchsäure usw. Von pathologischen Harnen ist natürlich abgesehen. Während in der

Norm das Verhältnis $\frac{\text{Kal.}}{N}$ im Harn, der „kalorische Quotient“ = ca. 8 ist, steigt er bei Anwesenheit verbrennlicher stickstofffreier Substanzen sehr erheblich, beim Hunger z. B. bis auf 14. Eventuell muß man auch die Energiemengen in Schweiß, Haaren usw. direkt bestimmen, um wirklich genaue Bilanzen zu bekommen.

Man findet also die wirklich dem Organismus zur Verfügung gestellte Energie aus:

Bruttoeinfuhr minus Darmabscheidungen minus vom Körper wieder abgegebener Energie.

§ 171. Messung des Energieumsatzes.

Mit dieser Energiemenge hätten wir nun gleichzeitig die Größe gefunden, die im Stoffwechsel wirklich umgesetzt, d. h. in Arbeit und Wärme übergeführt wird, sie müßte also der Gesamtausgabe an diesen beiden Energieformen entsprechen, wenn stets energetisches Gleichgewicht im Organismus herrschte, d. h. wenn in der Zeit der Beobachtung ebensoviel Energie abgegeben wie zugeführt wird.

Solche Gleichgewichtszustände kommen aber auch bei nicht mehr wachsenden Tieren nur in Betracht, wenn man längere Zeiträume untersucht, bei den üblichen kurzen Bilanzversuchen kann ebensowohl Energie im Überschuß zugeführt sein, dann wird dieser Überschuß in Form hochwertiger Depotstoffe, Fett oder Glykogen gespeichert, es kann aber auch eine den Ansprüchen nicht genügende Menge von Energie eingeführt sein; dann muß der Organismus den Rest durch Verbrennung seiner Depotstoffe zulegen. Im groben kann man dies an der Zu- oder Abnahme des Körpergewichtes erkennen; für feinere Messungen genügt dies aber nicht; wollen wir also eine wirkliche Bilanz der Energie aufstellen, so müssen wir den tatsächlichen **Umsatz an Energie** direkt bestimmen. Dann haben wir sämtliche Werte, um eine vollständige Bilanz aufzustellen: Einfuhr = Umsatz + Verluste, wenn Gleichgewicht ist; Überwiegen der Kreditseite, wenn Ansatz, der Debetseite, wenn Verlust an Körpersubstanz.

Die Methoden, um den Energieumsatz zu messen, beruhen auf zwei verschiedenen Prinzipien. Die eine mißt die ausgeführte Wärme direkt.

Die umgesetzte Energie der Nährstoffe liefert im Körper bei der Verbrennung Arbeit und Wärme. Die Arbeit kann nun so beschaffen sein, daß wirklich im physikalischen Sinne Arbeit geleistet wird; wenn man z. B. seinen eigenen Körper durch Bergsteigen auf ein höheres Niveau hebt, leistet man Arbeit, die in der Lage des Körpers latent und als arbeitsfähig erhalten ist. Leistet man aber zwar im Sinne der Anstrengung der Muskeln eine

Arbeit, die im physikalischen Sinne nichts voranbringt, wie dies bei sog. „Körperruhe“ absolut der Fall ist, aber ebenso auch beim horizontalen Gang, Radfahren oder Drehen eines gebremsten Rades usw., so geht schließlich auch diese Arbeit durch Reibung in Wärme über. Es erscheint dann der gesamte Energieumsatz als Wärme.

Setzt man also ein Tier in ein Gefäß, das mit Wasser von bekannter Temperatur umgeben ist, und läßt es darin ruhen oder arbeiten, so kann man seine gesamte Energieproduktion als Wärme messen, die ins Wasser übergeht.

Diese Methode entspricht, wie ersichtlich, genau der Methode der Bestimmung der Verbrennungswärme im Kalorimeter, und man bezeichnet sie demnach als die Methode der direkten Kalorimetrie.

Diese Methode hat den Vorzug, daß man die abgegebenen Wärmemengen direkt findet, sie hat aber neben dem Nachteil einer sehr komplizierten und an Fehlerquellen reichen Apparatur noch den weiteren Nachteil, daß man nur eine Bruttowärmesumme findet, deren Aufteilung auf ihre Quellen, nämlich den Umsatz der verschiedenen Nähr- und Körperstoffe, unmöglich ist. Man hat deshalb Apparate konstruiert, die es erlauben, neben der Wärmeabgabe auch den gesamten Stoffwechsel und Gaswechsel zu messen, die sog. Respirationskalorimeter, von denen die Apparate von *Atwater* und von *Benedikt* die bekanntesten sind.

Man hat dadurch die Möglichkeit, die Kalorienabgabe doppelt zu bestimmen: einmal durch direkte Wärmemessung, andererseits durch Bestimmung der umgesetzten chemischen Stoffe nach Art und Menge, durch Messung des Stickstoffumsatzes und des Umsatzes von Fett und Kohlehydrat durch den RQ. Wenn man für die umgesetzten Stoffmengen die bekannten Verbrennungswärmen einsetzt, so erhält man ebenfalls eine Kalorienzahl, und es hat sich gezeigt, daß die so rechnerisch aus dem chemischen Umsatz erhaltenen Werte ganz genau mit der direkt gemessenen Wärmeabgabe übereinstimmen. So fand z. B. *Atwater* in sieben Versuchen mit derselben Person eine Differenz der berechneten gegen die gefundenen Kalorien von 0,4%; bei 12 Versuchen mit verschiedenen Personen war der mittlere Fehler gleich Null.

Die Tatsache, daß man auf Grund der an reinen Nährstoffen bestimmten Verbrennungswärme auch ihren Energiewert im lebenden Organismus berechnen kann, ist von außerordentlicher theoretischer wie praktischer Bedeutung.

§ 172. Energiewert der Körperstoffe.

Wir hatten schon oben darauf hingewiesen, daß wir während eines Versuches nicht berechtigt sind, anzunehmen, daß gerade die eingeführten Nährstoffe gänzlich und nur diese verbrennen, daß sich vielmehr stets auch Körperstoffe beteiligen können. Wenn also die berechneten Zahlen der Energieabgabe mit den gefundenen übereinstimmen, so deutet dies darauf hin, daß die Körperstoffe bei gleicher chemischer Natur dieselbe Verbrennungswärme haben wie die Nährstoffe. Um dies sicher festzustellen, sind natürlich vor allem Hungerversuche geeignet, bei denen ja die gesamten Energieaufwendungen auf Kosten der Körperstoffe selbst gedeckt werden müssen. Auch bei diesen ergibt sich dasselbe Resultat: die aus dem Umsatz an Eiweiß, Fett und Kohlehydrat berechneten Energiesummen stimmen genau mit der effektiven Wärmeabgabe überein.

Die Körperfette usw. haben also dieselbe Verbrennungswärme wie die entsprechenden chemischen Substanzen der Nährstoffe. Es ist also für die Energieproduktion gleichgültig, ob Nährstoffe oder Körperstoffe verbrennen.

Als Beispiel sei ein Versuch von *Rubner* am hungernden Hunde angeführt. Das Tier hatte kein Glykogen mehr, lebte nur von seinem Körpereiß und Körperfett:

Ausscheidung per Tag:

1,424 g N	× 24,98 Kal.	=	35,6 Kal.
18,17 g C	× 12,31 „	=	223,7 „
(aus Fett)			259,3 Kal.
Gefunden im Kalorimeter . . .			261,0 „
Differenz			0,7 %

Durch diese Übereinstimmung von berechneter und gemessener Energieabgabe in zahlreichen Versuchen unter den verschiedensten Verhältnissen bei Hunger und jeglicher Art der Ernährung, bei Ruhe und Arbeit ist also erwiesen, daß das Gesetz der Erhaltung der Energie auch für den lebenden Körper uneingeschränkte Geltung besitzt. Ebensoviele Energie, wie bei der chemischen Oxydation der Stoffe freigesetzt werden kann, ebensoviele wird bei den vitalen Umsetzungen als Arbeit + Wärme nach außen abgegeben.

§ 173. Sauerstoffverbrauch als Maß des Energieumsatzes.

Die durch die direkte Kalorimetrie erwiesene Sicherheit, daß die berechnete und die direkt gefundene Energieabgabe übereinstimmen, ermöglicht es aber außerdem, von diesem komplizierten Verfahren Abstand zu nehmen und den Energieumsatz nur aus dem Gaswechsel und dem Stickstoffumsatz zu bestimmen. Man kann dies, wie gezeigt, durch Aufstellung einer kompletten Stoffwechselbilanz und Berechnung der auf die einzelnen Nährstoffe entfallenden Kalorien.

Man kann ihn aber noch bequemer aus dem Gaswechsel direkt berechnen auf Grund folgender Überlegung. Wenn man den Brennwert der wichtigsten Nährstoffe so berechnet, daß man ihn für gleiche Sauerstoffmengen aufstellt, so findet man, daß die Werte sehr nahe aneinanderliegen. Wenn Stärke verbrennt, erzeugt sie auf das Liter Sauerstoff rund 5 Kal., Fett 4,7 Kal., Eiweiß 4,5 Kal. Es ist also die Kalorienproduktion pro Liter Sauerstoff nahezu eine Konstante. Wenn man also bei reinem Fettumsatz den Sauerstoffkonsum in Litern mit 4,7, bei reinem Kohlehydratumsatz mit 5,0 multipliziert, erhält man direkt den Umsatz in Kal. Bei gemischtem Umsatz muß der Multiplikator zwischen diesen Werten liegen. Den Anteil beider Nährstoffe am Umsatz aber kann man durch den RQ bestimmen. Für jeden RQ zwischen 0,7 und 1,0 gibt es also einen zwischen 4,7 und 5 liegenden Wert dieses Multiplikators, den man als den „kalorischen Wert“ des Sauerstoffes bezeichnet. Er beträgt für

RQ = 0,71 :	4,72
0,80 :	4,83
0,90 :	4,95
1,00 :	5,07.

Mit Benutzung dieser Rechnung kann man demnach den Sauerstoffverbrauch als ein direktes Maß des Energieumsatzes verwenden.

Bei den allermeisten Rechnungen kann man für diesen Zweck den Eiweißumsatz an sich gänzlich vernachlässigen, da dies nur einen sehr kleinen Fehler in sich schließt, und kann nach Maßgabe des tatsächlich gefundenen RQ, der ja auch vom Eiweißumsatz mit bedingt wird, den Sauerstoff direkt mit der ihm zukommenden Zahl des kalorischen Wertes multiplizieren.

Es geht daraus hervor, daß bei gewöhnlicher Kost und auch im Hunger für praktische Zwecke die Messung des Gaswechsels allein ein genügend genaues Maß für den gesamten Energieumsatz darstellt. Man kann also den Gesamtumsatz unter verschiedenen Verhältnissen ebensogut durch den Sauer-

stoffkonsum mit Angabe des RQ wie in Kalorien angeben, da beide Größen durchaus vergleichbar sind¹⁾.

Diese Überlegung gilt aber mit Sicherheit nur für den Fall, daß tatsächlich die umgesetzten Stoffe sich restlos mit Sauerstoff verbinden. Sobald diese Voraussetzung nicht mehr zutrifft, müssen alle Schlüsse, die man aus dem Sauerstoffverbrauch auf die Energieproduktion ziehen will, auf ihre Gültigkeit je nach Art des Falles neu kontrolliert werden.

Wenn Stoffe unvollkommen oxydiert aus dem Körper herausgehen, so geben sie nur einen Teil ihrer verfügbaren Energie ab, einen anderen Teil nehmen sie hingegen mit. Dieser Fall ist ständig realisiert bei der Eiweißzersetzung, wo Harnstoff im Harn erscheint, und beim Purinstoffwechsel, ferner aber dann, wenn andere Stoffe, wie Zucker, Aceton usw., in den Harn übergehen. Diese Energiemengen müssen zwar unbedingt auf der Ausgabenseite gebucht werden, wenn man die Energiebilanz aufstellen will (§ 170), für die Berechnung der bloßen Energieabgabe aber aus dem Gaswechsel sind sie nicht von großer zahlenmäßiger Bedeutung. Für Zucker im Harn z. B. würde sich überhaupt kein Fehler ergeben, denn es verhält sich gerade so, als ob er überhaupt nicht aufgenommen wäre, aber auch für ausgedehntes Eiweiß, Aceton usw. ist der kalorische Wert des Sauerstoffs dem für Kohlehydrate so ähnlich, daß der Fehler vernachlässigt werden kann.

§ 174. Anoxyblose.

Ein ganz gewaltiger Fehler aber würde sich einstellen, wenn Prozesse für den Stoffwechsel in Betracht kämen, bei denen Energie erzeugt wird, ohne daß überhaupt Sauerstoff verbraucht wird, die also ohne jede Oxydation verlaufen. Solche Prozesse sind uns vor allem von der Hefezelle bekannt, die ohne Sauerstoffverbrauch aus den Zuckern unter Bildung von Alkohol und CO₂ Energie gewinnt, und von Bakterien, die in ähnlicher Weise Milchsäure, Buttersäure usw. bilden.

Auch in tierischen Organismen spielen sich ganz ähnliche Vorgänge ab. Auch hier handelt es sich um Umwandlungen der Kohlehydrate. Es entstehen dabei durch Umlagerungen ohne Sauerstoffzutritt zunächst labile Zwischenstoffe (§ 39), die bei Anwesenheit von Sauerstoff weiter verbrannt werden, ohne Sauerstoff sich dagegen in Milchsäure, vielleicht auch in Alkohol und CO₂ umformen können.

Solche Zwischenstoffe, vor allem die Milchsäure, können wir tatsächlich fassen, wenn wir den Stoffwechsel von tierischen Zellen bei Ausschluß von Sauerstoff, den anoxybiontischen Stoffwechsel, untersuchen.

Wenn wir einen ausgeschnittenen Froschmuskel in einer Stickstoffatmosphäre elektrisch reizen, so leistet er seine Arbeit auf Kosten seines Glykogens ohne Sauerstoff, indem er Milchsäure bildet und so einen Teil der Energie des Glykogens sich nutzbar macht. Noch viel deutlicher erkennen wir diese sauerstofflose Energielieferung im Stoffwechsel einiger Tiere, die sich ganz an sauerstoffloses Leben angepaßt haben, so einiger parasitischer Würmer (*Ascaris* usw.) und Insektenlarven. Sie erzeugen ihre Lebensenergie gänzlich auf Kosten ihres sehr reichen Glykogengehaltes (30% und mehr der Leibessubstanz) durch Gärungen ähnlicher Art, bei denen allerdings nicht Milchsäure, sondern andere Stoffe, wie z. B. Valeriansäure, sich bilden (*Weinland*). Aber das Prinzip ist genau das gleiche, denn auch bei dieser Umlagerung wird Energie abgegeben.

Freilich ist der Nutzeffekt dieser Gärungen ein sehr geringer, denn bei der Umwand-

¹⁾ Es sei noch bemerkt, daß dies für CO₂ durchaus nicht gilt. Die kalorischen Werte von 1 Liter CO₂ schwanken in sehr viel weiteren Grenzen. Die häufig geübte Methode der Berechnung des Energieumsatzes aus dem produzierten CO₂ allein hat sehr große Fehler verursacht. Man muß unbedingt beide Werte bestimmen.

lung von Zucker in Milchsäure wird z. B. nur etwa 3% der Energie ausgenutzt, der Rest bleibt in der Milchsäure erhalten.

Für warmblütige Tiere mit ihrem großen Verbrauch wäre also dieser anoxybiontische Stoffwechsel ein höchst unökonomischer und würde den Verbrauch enormer Quantitäten von Kohlehydraten voraussetzen.

Aber er kommt im normalen Stoffwechsel höherer Tiere in Wirklichkeit für die Endzustände nicht in Betracht. Es können die Warmblüter ja nur ganz kurze Zeit ohne O₂ auskommen. Kaltblüter (Frosch) ertragen die Anoxybiose einige Stunden, und zwar leben sie dann auch auf Kosten des Glykogens (*Lesser*). Wenn sich also auch wahrscheinlich in der Norm zunächst aus Zuckern solche Stoffe bilden, so werden sie bei Anwesenheit von O₂ schließlich doch weiter verbrannt, und so, weil der Umweg energetisch ohne Belang ist (§ 167), ihre Energie doch restlos ausgenutzt.

Die Bedeutung dieser Vorgänge für den Warmblüter liegt auf einem anderen Gebiete. Es läßt sich nach *N. Zuntz* leicht berechnen, daß bei starken Anforderungen an die Muskulatur der gerade vorhandene O₂ des Blutes momentan nicht ausreichen kann, um eine sofortige restlose Oxydation der Kohlehydrate in dem für die Energieleistung nötigen Ausmaße zu gestatten. Dann ist also die wenn auch geringe Energielieferung ohne O₂ ein Mittel, um dem Organismus über diese schnell vorübergehenden Zustände von Sauerstoffmangel hinwegzuhelfen, ohne daß die Leistungsfähigkeit Not leidet. Wird dann durch gesteigerte Atmung mehr O₂ zugeführt, so werden die intermediär gebildeten Produkte restlos weiter verbrannt.

Dieses verschwenderische Umgehen mit den Kohlehydraten kommt also nur ganz ausnahmsweise vor bei Tieren, die sich an ein Leben ohne Sauerstoff anpassen mußten, bei höheren Pflanzen unter denselben Bedingungen, sowie bei einer Reihe von Mikroben, die sich so an diesen Stoffwechsel angepaßt haben, daß sie ihn, wie die Hefen, auch dann nicht aufgeben, wenn ihnen Sauerstoff zur Verfügung steht.

In allen anderen Fällen kommt dieser Vorgang für die Endzustände nicht in Betracht, für die ja, wie immer wieder hervorgehoben werden muß, die Zwischenstadien energetisch ohne Belang sind. Für alle höheren Tiere kommt energetisch ausschließlich der Stoffwechsel unter maximalem Sauerstoffkonsum in Betracht, und so bleibt hier stets unter Berücksichtigung der mehrfach erwähnten Korrekturen der Gaswechsel ebensowohl ein Maß des Gesamtumsatzes wie die Kalorienproduktion. Es ist also nur eine Frage der Umrechnung, ob wir die Werte in Kubikzentimeter O₂ mit Angabe des RQ oder in Kalorien geben wollen; und für die meisten praktischen Zwecke genügt der Sauerstoffverbrauch allein.

§ 175. Ruhewert, Oberfläche.

Als Normalmaß des Energiewechsels gilt der Ruhewert oder Grundumsatz, der Umsatz in absolut ruhendem Zustande, nüchtern und unter normalen Bedingungen. Er beträgt beim Menschen von 70 kg rund eine Kalorie pro Kilogramm und Stunde bei einem Sauerstoffverbrauch von etwa 200—240 ccm.

Dieser Wert ist nun von den verschiedensten Faktoren abhängig, von denen hier nur die allerwichtigsten Erwähnung finden können.

Er ist zunächst abhängig von der Größe des Tieres; und zwar nicht vom Gewicht, sondern im wesentlichen von der Oberfläche des Tieres, so daß also kleinere Tiere einen größeren Wert pro Kilogramm zeigen als größere.

Die Berechnung der Oberfläche geschieht meist nach der *Meehschen* Formel $O = k \sqrt[3]{g^2 \cdot g}$ ist das Gewicht in kg, O die Oberfläche in dm², k eine von der Tierart abhängige Konstante (Mensch = 12—13). Eine genauere Berechnung beim Menschen erlaubt die

Formel von *Du Bois*, der auch die Länge (L) neben dem Gewicht (P) benutzt: $O = P^{0,425} \times L^{0,725} \times 71,84$.

Nach dieser Formel ist im gemäßigten Klima von zahlreichen Autoren an erwachsenen Menschen mit großer Regelmäßigkeit ein Wert pro qm und Stunde von 39,7 Kal. gefunden worden, in Brasilien angeblich nur ca. 30 Kal.

Diese Beziehung beruht z. T. darauf, daß von der Oberfläche die Wärmeausstrahlung und damit also das Wärmebedürfnis abhängt. Kleine Tiere mit ihrer relativ größeren Oberfläche geben also bei gleicher Körpertemperatur mehr Wärme ab und müssen dementsprechend mehr produzieren. Da dies ausschließlich durch Arbeit geschieht (§ 184), so sind eben die Ruheleistungen, Herzarbeit usw. bei kleinen Tieren gesteigert. Aber auch das Oberflächengesetz stimmt weder bei ganz großen, noch bei ganz kleinen Tieren (*Ricket*). Auch bei verschiedener Temperatur stimmt es nicht gut, da die Vorgänge der chemischen Wärmeregulation dazwischen kommen. *v. Hoesslin* hat noch eine weitere Beziehung aufgefunden. Wenn man die Arbeit berechnet, die einem Tier eine möglichst schnelle horizontale Fortbewegung (zu Jagd resp. Flucht) erlaubt, so ist diese Arbeit wiederum proportional der Oberfläche, danach hätte das Oberflächengesetz auch zum maximalen Arbeitsstoffwechsel Beziehungen. Für den Ruhewert ist die Beziehung nicht ganz streng, da der eigentliche Maßstab für die Anforderungen doch, abgesehen vom Wärmebedürfnis des Warmblüters, von der Masse der aktiven lebenden Substanz abhängt, und diese können wir nicht messen. *Pfaundler* nimmt als „Urmaß“ die Oberfläche des einzelnen lebenden Elementes (Assimilationsfläche) und hat mathematisch gezeigt, daß die Summe dieser einzelnen Oberflächen im groben der Körperoberfläche parallel geht (ähnlich neuerdings *Lapicque*); man kann also jedenfalls diese als ein für die meisten Fälle praktisch ausreichendes Maß ansehen. Nach *v. Pirquet* ist von der Hautoberfläche wiederum die resorbierende Oberfläche des Darmes abhängig, welche die tatsächliche Nahrungsaufnahme bestimmt. Es stehen also auch diese beiden Faktoren, von denen der eine den Bedarf, der andere die Möglichkeit seiner Deckung durch Verdauung und Resorption der Nahrungstoffe reguliert, in gesetzmäßigen Beziehungen. Bei allen Säugetieren soll die Hautoberfläche 2—3mal so groß sein als die Darmfläche. Eine Formel, welche den normalen Grundumsatz als Konstante, abhängig vom Körpergewicht und Alter darstellt, hat *Breyer* angegeben. Ist W das Körpergewicht in g, C der Kalorienumsatz in 4 Stunden, A das Alter so ist

$$\frac{W}{C \cdot A^{0,1333}} = k_1,$$

und zwar ist k_1 bei Männern = 0,1015, bei Frauen 0,1127.

§ 176. Verschiedene Ruhewerte.

Weiterhin ist der Ruhewert abhängig von der Körpertemperatur. Wie alle chemischen Umsetzungen werden auch die in der lebenden Substanz durch Erhöhung der Temperatur beschleunigt, und zwar für je 10^0 etwa auf das Doppelte. (Reaktionsgeschwindigkeits-Temperatur-Regel oder RGT-Regel.)

Man kann dies auch bei Warmblütern nachweisen, deren Wärmeabgabe sich bei Erniedrigung ihrer Temperatur erheblich vermindert, wenn man die chemische Wärmeregulation durch Curaresieren ausschaltet (§ 184); noch deutlicher sind die Ergebnisse bei Kaltblütern, deren Stoffwechsel mit der Temperatur steigt und fällt.

Er ist ferner abhängig von physikalischen Faktoren, besonders von der durch Höhenlage bedingten Minderung des Sauerstoffgehaltes der Luft, sowie der dauernden Temperatur der Umgebung (Klimawirkung). Auf diese Fragen kann ich nicht eingehen.

Er ist ferner beim Menschen speziell abhängig vom Geschlecht, vom

Alter (er sinkt von ca. 140% bei Kindern über den normalen (100%) des Erwachsenen auf etwa 80% beim Greise) und von der Konstitution. Fettreiche Menschen zeigen eine geringere Produktion von Wärme, als muskelreiche, weil eben in der Fettsubstanz viel geringere Umsatzprozesse statthaben als im Muskel, usw. Daß die verschiedensten pathologischen Vorgänge Einfluß auf den Gesamtumsatz haben, kann hier nur angedeutet werden: Insbesondere sind Anomalien der inneren Sekretion von großem Belang (Kastration, Addisonsche Krankheit, Schilddrüsenerkrankungen). (Näh. s. §§ 239 ff.)

§ 177. Nahrungsaufnahme, Leistungszuwachs.

Der Umsatz steigt erheblich, wenn von den Bedingungen der Ruhe und Nüchternheit abgewichen wird. Nahrungsaufnahme steigert den Ruhewert, und zwar in verschiedener Art.

Während Fett- und Kohlehydratzufuhr nur eine relativ geringe Erhöhung des Ruheumsatzes (2—9%) bewirken, steigert sie Aufnahme von Eiweiß recht erheblich, um mehr als 15% der gesamten Energie, die mit dem Eiweiß zugeführt wird. Für die anderen Nahrungsmittel und z. T. auch für das Eiweiß genügt die Annahme einer vermehrten Tätigkeit der Verdauungsdrüsen, Kau-muskeln usw., um den Mehrverbrauch zu erklären, die sog. Verdauungsarbeit (*Zuntz*) oder Ernährungsarbeit (*Tangl*).

Am deutlichsten erkennt man diese „Verdauungsarbeit“ bei Pferden und Wiederkäuern, wo für die Vorbereitung der zellulosehaltigen Pflanzennahrung (Kauen, Speichelsekretion, Wiederkäuen usw.) ein enorm hoher Anteil der Gesamtenergie verbraucht wird (bis 40%) (*Zuntz*). Genau das Gleiche geschieht beim Hund, wenn man ihm Knochen beifügt. Auch bei der Scheinfütterung (§ 188) tritt Mehrverbrauch ein. *Barcroft* hat die Mehrarbeit des tätigen Darmapparates direkt gemessen und sehr hohe Werte für die Verdauungsarbeit gefunden.

Sie reicht aber nicht aus, um auch die große Mehrproduktion an Wärme gerade durch Eiweißnahrung restlos zu erklären. Diese von *Rubner* als „spezifisch-dynamische Wirkung“ der Eiweißkörper benannte Erscheinung hat mehrere ganz verschiedene Ursachen. Neben der Steigerung der Darmarbeit durch erhöhte Drüsensekretion ist auch die Nierenarbeit gesteigert. Ferner haben nach *Lusk* die Umwandlungsprodukte der Proteine, Aminosäuren, wie auch Harnstoff, eine direkte Reizwirkung auf die Körperzellen, die deren chemischen Umsatz (Zellarbeit) steigert; sie wirken also analog den Hormonen, z. B. der Schilddrüse (§ 241). Auch anorganische Salze (NaCl) können eine umsatzsteigernde Wirkung haben (Salzfieber). Drittens aber kommen die Proteine nicht als solche zur Verarbeitung und energetischen Ausnutzung, sondern gehen vorher in Stoffe mit geringerer freier Energie über; dabei entsteht Wärme, die nicht der Muskelarbeit zugute kommt, sondern überschüssig den Körper verläßt. (Näh. § 181).

Nach neuen Befunden von *Krogh* liegt auch für die Fette eine Minderbewertung um ca. 10% gegenüber den Kohlehydraten vor, die sich aber charakteristischerweise nur bei der Muskelarbeit zeigt: dies ist also dadurch zu erklären, daß auch die Fette vor ihrem Eintritt in den Muskel unter Verlust von freier Energie verändert werden.

Die größte und wichtigste Steigerung der Umsatzprozesse aber erfolgt durch willkürliche Muskelarbeit. Eine erhebliche Steigerung tritt schon

durch kleine Bewegungen ein, um 30—50%. Man kann ungefähr annehmen, daß der Umsatz eines 70 kg schweren Menschen bei seiner normalen Ernährung und Beschäftigung, ohne daß eigentliche Körperarbeit geleistet wird, ca. 2400 Kalorien in 24 Stunden beträgt. Bei wirklicher schwerer Arbeit und großen sportlichen Leistungen steigen diese Werte sehr erheblich, bis auf 5000 Kalorien und darüber.

Hierfür einige Zahlen: Setzen wir den Ruhewert = 100, so steigert schon einfaches Sitzen um etwa 8%, leichte häusliche Beschäftigung wie erwähnt um 30—50%. Ein Marsch erhöht den Leistungszuwachs um das Doppelte bis Dreifache, beim scharfen Steigen bis auf das Neunfache, so daß zu den ca. 70 Kal. Grundumsatz per Stunde etwa 600 p. Std. hinzukommen, und bei längeren Bergtouren der Verbrauch leicht auf 6000 Kal. steigen kann (*Durig*). Ebenso wirkt Radfahren, namentlich schnelles Fahren (*L. Zuntz*), und Schwimmen. Ein Leichtarbeiter (Schneider, Schuhmacher, Maler) braucht in acht Arbeitsstunden 1000—1800 Kal., so daß sein 24stündiger Umsatz auf 2300 bis 3000 Kal. zu veranschlagen ist. Metallarbeiter verbrauchen etwa 3600, Steinhauer und Holzknechte 5000 und darüber. Bei weiblicher leichter Arbeit (Körpergewicht 65 Kilo) nimmt man 1800—2000, bei Waschfrauen 3000 an. — Das Zahlenäquivalent für geistige Arbeit ist im Experiment nicht festzustellen, muß also sehr klein sein.

§ 178. Effekt, Wirkungsgrad der Muskelarbeit.

Es erhebt sich im Anschluß daran die Frage, wie groß denn die wirkliche Arbeit ist, die diesem Energieverbrauche entspricht, oder, mit anderen Worten, wie ökonomisch denn die Maschine Tier im Vergleich zu anderen Maschinen arbeitet.

Um das festzustellen, müssen wir also die Arbeit als solche messen. Dazu hat man verschiedene Arbeitsleistungen gewählt, vor allem die dem Menschen am besten angepaßte Steigarbeit. Ferner hat man Radfahren in einem Apparat oder Drehen eines gebremsten Rades (Ergometer) verwendet. Bei dieser Messung muß man zwei Werte feststellen. Erstens muß man das Gesamtmaß an Arbeit messen, und zwar in Meterkilogrammen. Ferner aber, um die Intensität der Arbeit zu erhalten, die Zeit, in der diese Arbeit geleistet worden ist. Diesen Wert nennt man den Effekt, und drückt ihn meist in Pferdestärken (PS) aus, wobei eine Leistung von 75 mkg pro Sekunde = 1 PS ist. So findet man also die Leistung der Maschine Mensch, und zwar hat man bei Steigversuchen bei einem sehr gut trainierten Menschen den Effekt = rund $\frac{1}{4}$ PS gefunden, der dann bei weiterem Training noch etwas anstieg (*Durig*). Damit ist aber das Interesse noch nicht erschöpft; man will nun noch wissen, wieviel Energie die Maschine im Vergleich zur Wirkung braucht, wieviel Kalorien auf das geleistete Meterkilogramm kommen. Bekanntlich ist die theoretische Umrechnungszahl bei Übergang von Arbeit in Wärme (*Joulesche Zahl*): 1 cal. = 0,427 mkg oder 1 mkg = 2,342 (kleine) cal., oder eine große Kal. = 427 mkg.

Um den Wirkungsgrad der arbeitenden Muskeln zu bestimmen, muß man also deren wirklich geleistete Effektivarbeit messen und durch den dafür aufgewendeten Energieverbrauch dividieren. Man muß also den Gesamtverbrauch bestimmen und davon zunächst den bekannten Ruhewert ab-

ziehen. Beim Menschen hat sich nun gefunden, daß er bei Arbeit, für die er sehr gut geeignet ist, nämlich Steigen, etwas mehr als die dreifache Menge Kalorien verbraucht, als theoretisch nötig wäre, nämlich 8 (kleine) cal. pro mkg anstatt 2,34 cal.; oder anders gerechnet auf 1 mkg geleistete Arbeit $8 \times 0,427 = 3,39$ mkg verbrauchte Energie; über $\frac{2}{3}$ gehen demnach als Wärme verloren. Bei diesen Versuchen wurde nur der Nettoverbrauch für die Erhebung, also die Arbeit in physikalischem Sinne, gewertet, indem vorher der Verbrauch für die Zurücklegung der horizontalen Grundlinie der schiefen Ebene gesondert bestimmt und vom Verbrauchszuwachs beim Steigen abgezogen wurde. Der Horizontalverbrauch beträgt für Mensch von 80 kg pro Meter ebenen Weg etwa 7 mkg = 0,05 Kal. bei 33% Wirkungsgrad. Bei anderer Arbeit (Ergometer usw.) ist das Verhältnis zwischen Leistung und Verbrauch, der „Wirkungsgrad“ der Maschine, etwas schlechter, er schwankt zwischen 25 und 33%. Ebenso sinkt er bei Steigen auf schwerem Terrain (Schnee), ferner bei mangelhaft trainierten Personen und nach Alkoholgenuß (auf etwa 15%, *Durig*). In der Praxis, also bei Berufsarbeit, Sport usw. kann man im Mittel nach *Atwater* einen Wirkungsgrad von etwa 20% zugrunde legen. Es entspricht dann jedem mkg der Aufwand von 12 cal. ($12 \times 0,427 =$ rd. 5 mkg). Immerhin ist der W.G. noch ganz gut, entspricht etwa dem Benzinmotor, während die Dampfmaschine einen viel schlechteren Wirkungsgrad (etwa 12—15%) hat.

Bei Pferden und Hunden hat *N. Zuntz* für Steigarbeit ganz ähnliche Werte gefunden. Da aber bei jeder Arbeitsleistung noch Hilfsarbeit (des Herzens, der Atmung usw.) geleistet wird, die im Endeffekt nicht mitgemessen wird, so findet man auf diesem Weg nur Minimalzahlen für den Wirkungsgrad des arbeitenden Muskels selbst. Der reine Wirkungsgrad der Muskelmaschine ist auf mindestens 40% zu schätzen. Am isolierten Kaltblütermuskel hat man bei maximaler Leistung Wirkungsgrade von etwa 50% gefunden (*Fick, Hill*) (s. a. § 255).

D. Quellen der Arbeitsleistungen.

§ 179. Unabhängige Maschinensysteme.

Wir haben (§ 163) genauer ausgeführt, daß die im tierischen Organismus nachweisbaren Arbeitsleistungen im wesentlichen zweierlei Natur sind, nämlich die physikalisch-chemische Arbeit in allen Zellen und die mechanische Arbeit der Muskulatur, sei es die für die innere Arbeit bestimmte, wie die des Herzens, der Atemmuskeln, sei es die für die äußere Arbeit bestimmte der quergestreiften Muskulatur. Diese Arbeiten werden, wie alle Arbeiten des Körpers, auf Kosten der zugeführten chemischen Energie bestritten, und es ist hier noch die wichtige Frage zu behandeln, auf welchem Wege diese Transformation chemischer Energie in mechanische resp. physikochemische Arbeit vor sich geht. Diese Frage ist außerordentlich schwierig und erst in Umrissen zu beantworten. Infolgedessen können hier nur die wichtigsten Grundlagen behandelt werden.

Zum ersten ist es von großer Bedeutung, darüber klar zu werden, daß im allgemeinen die chemische Energie in allen Systemen nur dort in andere Energieformen transformiert wird, wo sie unmittelbar gebraucht wird. Wenn also die Nierenzelle osmotische Arbeit leistet, so ist es unumgänglich notwendig, daß die Umwandlung der chemischen Energie in dieser Nierenzelle selbst er-

folgt; und ebenso kann die Muskelarbeit nur auf Kosten solcher Energieumwandlungen eintreten, die in der Muskelzelle selbst erfolgen. Es ist als gänzlich ausgeschlossen zu betrachten, daß etwa Energie irgendwelcher Art, sei es Wärme oder elektrische Energie, an einer anderen Stelle des Körpers erzeugt und zu dem arbeitenden System hintransportiert wird: wenn wir etwa Wärmeenergie annehmen wollten, so würde diese bei dem Transport unbedingt ihre Temperaturhöhe einbüßen und infolgedessen nach den Grundsätzen des zweiten Hauptsatzes (s. u.) zur Leistung irgendwelcher Mengen mechanischer Arbeit untauglich werden: nicht viel anders stünde es aber mit elektrischer Energie usw. Wir müssen uns also daran gewöhnen, daß alle arbeitenden Systeme in Bezug auf ihre Energieversorgung so gut wie gänzlich voneinander unabhängig sind. Sie unterstehen nur den allgemeinen Regulationsvorkerungen für den Gesamtbetrieb. Wir müssen also von dem häufig gebrauchten bequemen Gleichnis absehen, daß wir etwa den menschlichen Körper als eine einheitliche Kraftmaschine auffassen können. Er ist vielmehr ein System von ungeheuer vielen sehr kleinen einzelnen Kraftmaschinen, deren jede ihre eigene Energiequelle in der zugeführten chemischen Energie, und deren jede ihren eigenen Arbeitsplan hat.

§ 180. Chemodynamische Maschine.

Neben dieser einen wichtigen Frage ist noch die zweite, bereits § 166 kurz angedeutete, zu behandeln, ob die Energietransformation in dem arbeitenden Muskel auf derselben Basis beruht wie die einer kalorischen Kraftmaschine, d. h. ob die chemische Energie im Muskel zunächst quantitativ in Wärme übergeführt wird, und erst aus dieser Wärme dann in der Art, wie es in einer Dampfmaschine oder einem Benzinmotor geschieht, mechanische Arbeit entsteht. Diese bisher häufig ohne viel Kritik angenommene Anschauung ist indessen als widerlegt zu betrachten. Es sprechen viele Gründe gegen die Auffassung des Muskels als einer kalorischen Maschine, bei denen hier nur der allerwichtigste und wohl ausschlaggebende angeführt sein mag. Die Überführung von Wärme in mechanische Arbeit unterliegt durch den zweiten Hauptsatz der Thermodynamik sehr starken Beschränkungen. Sie ist nämlich abhängig von der Temperaturspannung zwischen der höchsten Temperatur des Energie liefernden Vorganges und der niedrigsten Temperatur, bei der sich der arbeitende Vorgang vollzieht. Die Größe ist bei der Dampfmaschine die Spannung zwischen der Temperatur des Dampfes und des Kondenswassers, beim Benzinmotor die Spannung zwischen der Temperatur des explodierenden Benzinteilchens und der Temperatur des arbeitenden Motors.

Wenn wir nun als die gegebene Temperaturspannung im Körper die Temperatur im Innern des Muskels und die niedrigste Temperatur der äußeren Haut annehmen, so kommen wir selbst beim Warmblüter zu einer Differenz von allerhöchstens 15° ; und diese würde in keinem Falle ausreichen, um den für die Muskelmaschine gefundenen Wirkungsgrad von mindestens 30% theoretisch zu rechtfertigen. Und wenn wir annehmen, daß bei der Oxydation der Stoffe im Muskel selbst eine etwas höhere Temperatur eintreten könnte, so würde doch selbst die Temperatur, die mit der Empfindlichkeit der lebenden Substanz noch verträglich wäre, also jedenfalls unter 100° , unter keinen Umständen einen Wirkungsgrad von 30% zulassen. Darüber hinausgehende An-

nahmen aber, die auf kurze Zeit hinaus sich erstreckende sehr hohe Temperaturen im Muskel bei der Verbrennung der Nährstoffmoleküle annehmen, sind unwahrscheinlich. Sie sind es um so mehr, weil die Umsetzungen der chemischen Substanzen des Körpers, wie wir es § 144 näher auseinandergesetzt haben, überhaupt nicht durch eine einzige Verbrennung mit Erzeugung hoher Temperatur sich vollziehen, sondern durch langsame Oxydationen, die ohne wesentliche Temperaturerhöhung verlaufen.

Wir müssen also von der Vorstellung, daß der Muskel eine kalorische Maschine ist, absehen und annehmen, daß die chemische Energie in einer anderen Transformation in mechanische Arbeit umgesetzt wird, die nicht so starken Beschränkungen unterliegt, wie der Umweg über die Wärme. Als ein Beispiel für solche Umwandlungen stellen sich uns die elektrischen Elemente dar, die unter besonders günstigen Bedingungen, wie z. B. beim Daniellelement, es gestatten, die chemische Energie über die elektrische in kinetische überzuführen, ohne daß auch nur der geringste Verlust an Wärme dabei eintritt. Es sind dies also sogenannte chemodynamische Maschinen, die mit einem theoretischen Wirkungsgrad von bis zu 100% arbeiten können. Bei anderen Kombinationen sind die Ergebnisse nicht so günstig: es tritt immer ein gewisser Verlust an Wärme ein; bei solchen Reaktionen ist eben die Verminderung der freien Energie oder die „maximale Arbeit“ (§ 166) der Reaktion erheblich kleiner als die Umsetzung der Gesamtenergie, die als Arbeit + Wärme gemessen wird. Die Spannung zwischen dem Umsatz der Gesamtenergie und der maximalen Arbeit einer Reaktion hängt von mannigfachen Faktoren, wie der Temperatur, der Konzentration usw. ab, und von dieser Differenz hängt eben der Wirkungsgrad aller dieser Reaktionen ab, d. h. die Möglichkeit, aus chemischer Energie mechanische zu erzeugen. Daneben entsteht immer, wie gesagt, sozusagen als Abfall bei dieser Energietransformation Wärme.

Als eine solche chemodynamische Maschine müssen wir also auch den Muskel auffassen: die chemische Energie der zugeführten Nährstoffe geht auf irgendeinem Wege zum Teil in mechanische Arbeit, zum Teil in Wärme über, und zwar, wie wir gesehen haben, in dem Ausmaße, daß maximal etwa 40% der chemischen Energie in Arbeit übergehen können, die übrigen 60% als Wärmeabfall auftreten.

Welcher Art die Transformation ist, die von der chemischen schließlich zur mechanischen Energie führt, ist bisher nicht sicher bekannt. Theoretisch könnte man an elektrische als Zwischenenergie denken, doch haben wir dafür keinerlei Anhaltspunkte. Neuere Ansichten sprechen dafür, daß es kolloidale Zustandsänderungen (Quellungen) der Eiweißkörper des Muskels sind, in deren Folge sich der Muskel kontrahiert und dadurch Arbeit leistet. Dabei geht potentielle Energie der ungequollenen Proteine in freie Energie über. Die so geschaffene Muskelkontraktion wird dann durch Entquellung unter Energieaufwand wieder rückgängig gemacht, und dann ist der Muskel zu erneuter Arbeitsleistung fähig. Genauer auf diese, zwar wahrscheinliche, aber noch immer nicht exakt bewiesene Ansicht einzugehen, scheint mir nicht am Platze zu sein, um so mehr, als noch andere Erklärungsversuche bestehen, die z. B. die Oberflächenspannung oder die CO₂-Bildung durch die entstehende Milchsäure heranziehen (s. a. bei Muskel § 255).

Es sei nur noch erwähnt, daß die Auslösung dieser arbeitsleistenden Kontraktion durch das Auftreten von Milchsäure bedingt ist, die dann in der zweiten Phase unter erheblicher Wärmebildung wieder verschwindet, und zwar z. T. durch völlige Oxydation, z. T. durch Rückbildung zu Glykogen. Die Kontraktion selbst verläuft mit einer sehr geringen Wärmeabgabe, es wird hier die aufgehäuften Spannkraft der Kolloide mit einem Wirkungsgrad von fast 100% in Arbeit übergeführt (*Hill*).

§ 181. Gleichwertigkeit der Nährstoffe, Spezifisch-dynamische Wirkung.

In diesen Prozeß der Transformation chemischer Energie in kinetische treten nun alle Nährstoffe ein, die als solche zur Muskelarbeit herangezogen werden.

Alle älteren Ideen, die bald nur das Eiweiß, bald nur die Kohlehydrate als Quelle der Muskelenergie ansehen wollten, sind als widerlegt zu betrachten: nicht nur die großen Gruppen der Eiweißkörper, Kohlehydrate und Fette, sondern auch Alkohol, Milchsäure, Buttersäure usw., überhaupt jeder Stoff, der im Muskel oxydiert wird, kann zur Muskelarbeit ausgenützt werden, und zwar nach Maßgabe seines Energiewertes.

Historisch sei erwähnt, daß man zuerst das Eiweiß allein als „Quelle der Muskelkraft“ ansah, vor allem *Liebig*. Diese Idee wurde widerlegt durch den berühmten Versuch von *Fick* und *Wislicenus* 1865. Sie bestiegen das Faulhorn unter strenger Vermeidung stickstoffhaltiger Nahrung. Die Leistung entsprach rund 150 000 mkg, ihr Stickstoffumsatz hätte für allerhöchstens 50 000 mkg ausgereicht. Der Bedarf wurde also ganz überwiegend von stickstofffreiem Material gedeckt. Andererseits kann der Fleischfresser wiederum seinen gesamten Bedarf mit praktisch reinem Eiweiß (mageres Fleisch) decken (*Pflüger*), der Mensch nicht (§ 159).

Ein qualitativer Unterschied zwischen den Nährstoffen existiert in dieser Hinsicht so wenig wie bei der Gesamtwärmeproduktion.

Die Fette und Kohlehydrate können sich in dieser Hinsicht auch quantitativ gemäß ihres Kaloriengehaltes vertreten, für sie gilt also das Gesetz der Isodynamie auch im Hinblick auf die Arbeitsleistung; freilich unter der Einschränkung, daß nur der wirklich zur spezifischen Arbeit verwendete Energieanteil in Frage kommt, Energieverluste durch vorhergehende chemische Umwandlungen nicht in Rechnung gestellt werden. Diese grundsätzlich nötige und einleuchtende Beschränkung des Isodynamiegesetzes ist auch bei den Fetten erforderlich, da diese für Muskelarbeit 10% weniger ergiebig sind, als die Kohlehydrate (s. u.), also eine spezifisch-dynamische Wirkung zeigen, wie man sie bisher nur bei den Eiweißkörpern kannte (vgl. § 177). Unter diesem Vorbehalt steht also die maximale Arbeit, die sie bei der Verbindung mit Sauerstoff leisten können, in praktisch dem gleichen Verhältnis zum Umsatz der Gesamtenergie, d. h. der Wärme, die sie bei ihrer vollständigen Verbrennung ohne Arbeitsleistung erzeugen können, eben ihrem kalorischen Wert. Die Eiweißkörper zeigen die sogenannte spezifisch-dynamische Wirkung in noch verstärktem Maße. Bei reichlicher Eiweißfütterung steigt (wenigstens bei über 27° C.) (§ 184) der Ruhewert, d. h. der Gesamtumsatz bei nur innerer Muskelarbeit, um 15–20%, es wird also für die scheinbar gleiche Arbeitsleistung ein erheblich größerer Betrag an Gesamtenergie umgesetzt. Nun haben wir schon (§ 177) gesehen, daß in Wirklichkeit die Arbeitsleistung nicht die gleiche, sondern durch Darm-, Nieren- und sonstige Zellarbeit erhöht ist; dadurch findet also ein Teil der spezifisch-dynamischen Steigerung ihre Erklärung. Zur Erklärung der vollen Differenz reicht dies

aber nicht aus: es bleibt bestehen, daß die Proteine bei gleichem Gesamtumsatz weniger zur Leistung von Arbeit beitragen als die Kohlehydrate.

Es könnte also die Annahme gemacht werden, daß die Eiweißkörper bei der Oxydation an sich eine geringere Menge freier Energie hergeben als Fett und Kohlehydrate. Das wäre theoretisch durchaus möglich, ist aber sehr unwahrscheinlich, da *Zuntz* nachgewiesen hat, daß die Eiweißkörper, wenn man ihre Leistung auf die reine Steigarbeit berechnet, ebensogut energetisch ausgenützt werden, wie die Fette. Die spezifisch-dynamische Wirkung zeigt sich also hauptsächlich im Ruhewert und kann eine viel einfachere Erklärung finden. Wir dürfen nämlich nicht vergessen, daß für die Muskelarbeit eben nur diejenige Menge an chemischer Energie verwertbar ist, die direkt in den Muskelzellen selbst transformiert werden kann. Alle Energieumsetzungen aber, die außerhalb des Muskels etwa in anderen Organen des Körpers vor sich gehen, können für die Muskelarbeit keinen Gewinn mehr mit sich bringen. Wird also irgendeine Substanz, bevor sie zu energetischen Zwecken in den Muskel eintritt, schon vorher in irgendeinem anderen Organe chemisch verändert, und eines Teiles ihrer Energie beraubt, so kann sie naturgemäß für die Muskelarbeit nicht mehr in vollem Umfange nutzbar gemacht werden. Dies ist nun für die Eiweißkörper der Fall. Wir müssen annehmen, daß nicht die Eiweißkörper als solche im Muskel oxydiert werden, sondern nur ihre desaminierten Reste, und daß diese Desaminierung mithin in anderen Organen, namentlich aber in der Leber vor sich geht. Da nun fernerhin diese Desaminierung bereits mit einer geringfügigen Oxydation und damit einer Verminderung der freien Energie der Aminosäuren verbunden ist, so treten eben die Abbauprodukte der Eiweißkörper nicht mehr mit ihrem vollen Gehalte an freier Energie in das Muskelsystem ein und können deshalb nur eine geringere Arbeit leisten. Die bei der Vorbereitung der Eiweißkörper in anderen Organen abgegebene Energie tritt dann nur in Form von Wärme auf; und aus diesen Gründen ist bei Eiweißfütterung der gesamte Energieumsatz des Körpers, der ja als Wärme erscheint, nicht unerheblich erhöht.

Im Gegensatz zu der bisherigen Annahme liegt ein ähnlicher Fall auch für die Fette vor.

Vor langer Zeit hatte *Chauveau* behauptet, daß die Fette etwa 25% weniger Arbeitsenergie abgeben als die Kohlehydrate, und daraus geschlossen, daß sie vor Eintritt in den Muskel (etwa in der Leber) in Zucker übergehen. Seine Zahlen wurden widerlegt, jedoch wurden immer wieder kleinere Differenzen zwischen Fett und Kohlehydrat gefunden, aber mit wechselndem Vorzeichen, so daß man sie auf Versuchsfehler beziehen mußte. Ganz kürzlich fand aber wieder ein so exakter Forscher wie *Krogh* bei der Arbeit eine ständige Differenz von ca. 10% zuungunsten der Fette. Es ist also wieder näher gerückt, daß auch die Fette erst eine Umwandlung durchmachen müssen, ehe sie zur Oxydation in den Muskel eintreten. Damit wäre auch die Erklärung gegeben für eine bisher noch recht störende Differenz zwischen den Beobachtungen am isolierten Muskel und am Gesamtstoffwechsel. Es ist nämlich zweifellos, daß für die eigentliche Kontraktion nur der Zucker als Betriebsstoff in Frage kommt. Das stimmt aber nicht mit dem soeben Gesagten, daß alle Nährstoffe für die Energieleistung geeignet sind. Wenn aber Proteine und Fette eine Minderleistung aufweisen, so deutet das eben darauf hin, daß sie nicht als solche im Muskel oxydiert werden, sondern vorher in anderen Organen in zuckerähnliche, leicht in Milchsäure übergehende Substanzen, um nicht zu sagen, in Zucker selbst übergeführt sein müssen, ehe sie zur Leistung der eigentlichen Kontraktion fähig sind.

Es bliebe noch zu erklären, warum die spezifisch-dynamische Wirkung der Proteine sich gerade im Ruhestoffwechsel, die der Fette bei der Arbeit zeigt. Das liegt z. T. daran, daß die Proteinwirkung z. T. Reizwirkung und Verdauungsarbeit ist, die der Fette nicht. Aber auch der Rest ist zu deuten. Die Proteine werden ja nicht ad hoc zur Leistung von Muskelarbeit desaminiert — sonst müßte bei Arbeit der N-Umsatz steigen —, sondern

jederzeit, und ihre stickstofffreien Reste als vorhanden zur Arbeit herangezogen, die schon geringere freie-Energie haben. Deshalb fällt bei den Proteinen die gesamte spezifisch-dynamische Wirkung in den Ruhewert. Die Fette liegen aber als solche mit hoher freier Energie in den Depots. Werden sie zur Muskelarbeit herangezogen, so werden sie nun erst — während der Arbeit — voroxydiert, wobei ihre freie Energie sinkt. Diese Voroxydation findet wohl ebenso wie die Desaminierung vorwiegend in der Leber statt.

Der Fall, daß Stoffe im Körper zwar oxydiert werden, aber für die Muskelarbeit nicht voll nutzbar gemacht werden können, wie wir ihn hier bei den Eiweißkörpern und Fetten angenommen haben, kommt nun regelmäßig auch in anderer Weise vor. Alle die Vorgänge, die in anderen Zellsystemen als den Muskeln selbst vor sich gehen, erzeugen Wärme, ohne irgendwie der Muskelarbeit dienlich zu sein, und bilden auf diese Weise einen großen Bruchteil des sog. Ruhewertes in Wärmeeinheiten gemessen. In diese Oxydation und Wärmebildung können gelegentlich auch Stoffe hineingezogen werden, die man nicht als Nährstoffe bezeichnen kann, wie gewisse fremde chemische Substanzen, Gifte usw. Soweit sie im Körper oxydiert werden, geben sie auch Wärme ab; aber diese Wärme dient eben niemals zur Erzeugung von Muskelenergie, sondern wird ausschließlich als überschüssige Wärme abgegeben; es handelt sich stets um sehr geringe Werte.

§ 182. Ausblick auf die Praxis der Ernährung.

Die beiden Grundgesetze der Unentbehrlichkeit einer gewissen Eiweißmenge (§ 159) und der Isodynamie der Nährstoffe für den Arbeit leistenden Betrieb bilden nun das Fundament für die praktische Ernährungslehre. Diese umfaßt freilich noch viele andere Fragen: Es gehört dazu das Studium der Verdaulichkeit und Bekömmlichkeit der einzelnen Nahrungsmittel an sich und des Einflusses der Zubereitung der Rohstoffe, des Zusammenhanges zwischen Wohlgeschmack, Appetit, normaler Sekretion der Verdauungssäfte und normaler Verdauung und Ausnützung der Nahrung; ferner des Zusammenhanges zwischen Lebensart, Klima, Berufsarbeit usw. und Qualität und Quantität der Nahrung, und vieler anderer Dinge, selbst wenn man vom Pathologischen ganz absehen will. So ungemein wichtig diese Dinge für den Arzt sind, so können sie doch in diesem Grundriß nicht erörtert werden, schon weil hier die Zusammenhänge nicht gewahrt werden können. Zudem hat es wenig Zweck, dieses Thema zu behandeln, ohne auf Einzelheiten einzugehen; denn hier sind für den Praktiker gerade die Einzelheiten das Wichtige. Es soll also an dieser Stelle nichts anderes als ein „Ausblick“ gegeben werden.

Im allgemeinen kann man die Fürsorge für die richtige Ernährung, die also die Anforderungen des Erhaltungsstoffwechsels ebenso wie die des Betriebsstoffwechsels deckt, der freien Wahl überlassen. Ebenso wie das Tier deckt auch der Mensch seine Bedürfnisse unter normalen Verhältnissen in der richtigen Weise. Es bilden sich allmählich bestimmte Lebensgewohnheiten aus, die von dem gesamten Milieu abhängen, in dem der Mensch lebt.

Dabei bleibt die Gesamtmenge an aufgenommener Nahrung, kalorisch und auf Stickstoff betrachtet, in erstaunlichem Maße konstant, wenn man den großen Durchschnitt der Menschen aller Rassen betrachtet. Für die Kulturvölker schwankt die Gesamtaufnahme pro Tag nach *Rubner* nur zwischen 2612 und 2997 Kal. (Italien resp. England) und 79 g Protein (Rußland) gegen 105 (England). Das Kostmaß der Japaner ist unter Umrechnung auf das höhere Körpergewicht der Europäer 81 Protein und 2583 Kal. Nur die Fette schwanken stärker, sie treten je nach den Lebensgewohnheiten mehr oder minder gegen die Kohlehydrate zurück. Ebenso ergibt eine Vergleichung von städtischen Kostmaßen weitgehende Annäherung. Das tägliche Nah-

rungsquantum ist also unter normalen Umständen auffallend konstant, im großen Durchschnitt also naturgemäß. Im Gesamtdurchschnitt von 7 Nationen mit 478 Mill. Köpfen betrug der Verbrauch pro Kopf mit einem Durchschnittsgewicht von 49 kg: 85 g Eiweiß, 65 g Fett und 2876 Gesamtkalorien (*Rubner* 1920).

Erst in Zeiten des Mangels, wie wir sie jetzt seit Jahren durchleben, treten Konflikte auf, die nicht bloß um den Wettbewerb um eine ausreichende Nahrung überhaupt, sondern auch um die Art der Nahrung sich drehen. So gewinnen die Bemühungen der Fachgelehrten, bestimmte Kostsätze aufzustellen, die früher nur beschränktes praktisches Interesse hatten, unter den heutigen Lebensverhältnissen des deutschen Volkes sehr große Wichtigkeit. Solche Normalkostsätze wurden sowohl auf dem Wege der statistisch geordneten Beobachtungen an frei gewählter oder in geschlossenen Gemeinschaften (Kasernen, Gefängnissen usw.) nach Erfahrungsgrundsätzen zugeteilter Nahrung gewonnen, wie auch im Stoffwechselversuch. Beide Methoden ergänzen sich: Der Versuch erzielt exakte Zahlen, aber für ein sehr beschränktes Material, die Beobachtung nur Näherungswerte, aber dafür viele, deren Fehler sich annähernd ausgleichen. Einen Mittelweg gehen neuere Arbeiten, welche an einer größeren Reihe von Personen gleichzeitig ausgeführt wurden und exakte Versuche darstellen. Am bekanntesten sind die Versuche von *Chittenden* an 26 Personen etwa 1 Jahr hindurch, und neuerdings die von *Hindhede*. Die Fragestellung bewegt sich hauptsächlich um drei Punkte: Die Frage des hygienischen Eiweißminimums, die nach dem Gesamtbedarf bei verschiedener Berufsarbeit, und endlich die nach dem praktisch zulässigen Vertretungswert isodynamer Stoffe, namentlich nach der relativ notwendigen Fettmenge. Alle drei Fragen zusammengefaßt hat *C. v. Voit* 1875 in seinem weltberühmt gewordenen Normalkostmaß eines mittleren Arbeiters von 67 kg. Er fand als Mittel seiner statistischen und experimentellen Feststellungen als wünschenswerten Durchschnitt: 118 g Eiweiß, 56 g Fett, 500 g Kohlehydrat = 3055 Kal. den Tag. Prüfen wir nun zunächst den Gesamtbedarf, so haben spätere Zusammenstellungen (*Rubner*, *Becker* und *Hämäläinen* usw.) für Arbeiter im allgemeinen etwas höhere Zahlen ergeben (vgl. § 177); man kann nach *Rubner* den Durchschnittsbedarf der erwachsenen Männer ebenso hoch einschätzen, wie den des *Voitschen* mittleren Arbeiters, nämlich 3000 Kal. Dabei werden also leichtere Männer und leichteste Arbeit (Büro, Gelehrte) mit eingerechnet, freilich auch die Schwerarbeiter. Auf weitere Einzelheiten einzugehen, ist zwecklos, da die Zahlen ganz naturgemäß direkt von der Arbeit abhängen und täglich wechseln können.

Die zweite Frage, wieviel Fett innerhalb der notwendigen Kaloriendeckung vorhanden sein muß, hat während der letzten Jahre in Deutschland die Gemüter heftig bewegt. Sie ist aber nicht einwandfrei zu beantworten. Selbst wenn wir von der Ansicht absehen, daß die Fette für Muskelarbeit nicht völlig isodynam sind (vgl. *Krogh* § 181), sondern schlechter wirken als Kohlehydrate, und von der völligen Isodynamie ausgehen, so ist rein zahlenmäßig nicht der geringste Grund vorhanden, warum man nicht die fehlenden Fette in weitestem Umfange durch Kohlehydrate ersetzen kann. Dies ist auch tatsächlich bei anderen Völkern der Fall, die im Gegensatz zu dem enormen Fettverbrauch unserer Großstädte (im Frieden etwa 100 g per Tag)

sehr wenig Fett verbrauchen (Italien, Japan); auch bei uns wird auf dem Lande relativ wenig Fett verzehrt. Trotzdem ist das Problem sehr kompliziert. Erstens ist „Fett“ nicht reines „Fett“ im chemischen Sinne, sondern enthält, besonders die Butter, das wichtige Vitamin A, (§ 134), das in Stärke und Zucker fehlt: Damit fällt also die rein kalorische Vergleichung z. T. fort, da das Fett „Qualitätswert“ (§ 135) erlangt.

Zweitens spielen Fragen ganz anderer Art hinein, nämlich allgemein physiologische und psychologische. *Rubner* hat mit Recht darauf aufmerksam gemacht, daß der Fabrikarbeiter gar nicht in der Lage ist, seinen oft gewaltigen Kalorienbedarf vorwiegend mit Kohlehydraten (Brot, Kartoffeln) zu decken, weil weder sein Appetit noch seine Verdauung im Gegensatz zum Landbewohner darauf eingerichtet ist. Bei starkem Verbrauch muß er also $\frac{1}{5}$ — $\frac{1}{8}$ seines Kalorienbedarfes mit den sehr wenig Raum einnehmenden und leicht verdaulichen Fetten decken. Die psychologischen Momente sind im Wohlgeschmack des Fettes und seiner bequemen Handlichkeit sowohl in der Küche als auch als Brotaufstrich begründet. Die immer steigende Großstadtgewohnheit, mindestens zwei Mahlzeiten kalt (Brot mit Fett) zu sich zu nehmen, hat sehr viel zu dem Fettbegehren beigetragen. Es liegt deshalb ein großes Stück Berechtigung in der Forderung der Massen nach Fett, wenn auch zweifellos der frühere Großstadtverbrauch ein Luxusverbrauch war. *Voits* Zahl wird ungefähr das richtige treffen.

Ganz besonders lebhaft ist auch heute noch der Streit um das Eiweißminimum. *Voits* Zahl von 118 g entspricht einer resorbierten Menge von etwa 105 g. Diese scheint nun allerdings zwar wünschenswert, aber nicht notwendig zu sein. Das kann auch dadurch nicht erschüttert werden, daß in allen wohlhabenden Ländern seit 25 Jahren der Fleischkonsum steil ansteigt, in Deutschland seit 1861 von 23,2 Kilo jährlich auf über 53 im Jahre 1912. Hier spielen ähnlich wie beim Fett psychologische Momente, sowie die Leichtverdaulichkeit und der hohe Sättigungswert des Fleisches (§ 193) mit.

Moderne Arbeiten weisen auf erheblich niedrigere Zahlen: *Chittenden* fand 40—60 g, *Hindhede* sogar 30 g und weniger ausreichend. Die letzteren Zahlen sind nun zweifellos viel zu niedrig, um etwa als gültiger Maßstab für eine Volksernährung angenommen zu werden. Es ist ein großer Unterschied, ob sich ein an Eiweiß wohlhabender oder ein an Eiweiß verarmter Organismus ins Gleichgewicht setzt: Eine dauernde Eiweißarmut kann trotz anscheinendem Gleichgewicht die Grundlage geringerer Widerstandsfähigkeit, frühen Alterns und schwächerer Nachkommenschaft sein, wie dies z. B. Züchtungsversuche an unterernährten Haustieren zeigen.

Alle diese Momente vernachlässigt *Hindhede* ganz, ebenso wie die seelischen Ansprüche, die an den Arbeiter gestellt werden. Im großen und ganzen werden die *Chittendenschen* Zahlen die untere Grenze des dauernd Erträglichen darstellen; für die große Praxis wird man bei Schwerarbeitern und Geistesarbeitern nicht viel unter 80 g, resp. 1 g pro Kilo heruntergehen dürfen. Dabei ist immer noch Vollwertigkeit des Eiweißes vorausgesetzt (§ 158); pflanzliche Proteine sind aber nicht vollwertig, nur das Kartoffeleiweiß scheint nach *Aberhalden* eine Ausnahme zu machen. Bei einseitiger Pflanzenkost muß also das Eiweißminimum noch erheblich ansteigen.

Rubner hat (s. o.) auf Grund umfassenden Materials den Eiweißgehalt der freigewählten Ernährung im großen Durchschnitt festgestellt. Er findet 85 g Eiweiß neben 65 g Fett und 2876 Kal. Dabei weist er darauf hin, daß der körperliche Nichtarbeiter, besonders der Geistesarbeiter, relativ

viel mehr Eiweiß benötigt als der Landarbeiter, schon wegen des geringeren Appetits.

Zu diesen drei wichtigsten Fragen der Massenernährung treten noch zahlreiche andere. So vor allem das Problem der Sättigung, das sich als vollwertiger Faktor neben das der exakt zureichenden Nahrung stellt. Der Mensch will eben nicht nur ernährt sein, sondern sich sattessen. Dabei treten dann ganz neue Beziehungen der Nahrung zum Appetit, zur Füllung von Magen und Darm usw. hinzu. Insbesondere die Bedeutung der zellulosehaltigen Nahrung (Obst, Gemüse) ist noch wenig klar, erst in neuester Zeit hat *Rubner* angefangen, das Gebiet systematisch zu bearbeiten. Danach scheint der Wert der Gemüse, abgesehen vom Geschmackswert, nicht allzu groß zu sein (vgl. auch §§ 195f.). Ein weiteres großes Gebiet ist die Wertbedingung der Nahrungsmittel von ihrer richtigen Zubereitung, das ebenfalls wissenschaftlich erst in den Anfängen steht (*Bromatik, Paul*) und neben den Zusammenhängen von Wohlgeschmack und Appetit resp. Verdaulichkeit (§ 193) noch die rationelle Aufschließung der zellulosehaltigen Pflanzenstoffe (§ 195), die Erhaltung der Nutramine und vieles andere umfaßt. Auf alle diese Dinge kann hier nur hingedeutet werden.

E. Tierische Wärme.

§ 183. Primäre und sekundäre Wärme, physikalische Regulation.

Wenn wir nun zusammenfassend noch einmal das Entstehen der Wärmemengen im Körper betrachten wollen, so finden wir, daß sie zwar selbstverständlich in ihrer Gesamtheit den Umsetzungen chemischer Energie entstammen, aber doch auf ganz verschiedenen Wegen. Ein großer Teil der vom Körper gebildeten Wärme entstammt indirekt aus kinetischer Energie, die sich durch Reibung in Wärme umwandelt, nämlich beim ruhenden Körper der kinetischen Energie, wie sie vom Herzmuskel, den Atemmuskeln usw. gebildet wird, sowie fernerhin der gesamten Arbeit, die von den Zellen geleistet wird. Der Gesamtbetrag aller dieser früher einmal geleisteten kinetischen, osmotischen usw. Energie geht durch Reibung in Wärme über und wird abgegeben. Diese Wärme möchte ich als die sekundäre oder Reibungswärme bezeichnen. Ein anderer großer Anteil der Wärme ist die primäre Wärme, die direkt aus chemischer Energie entsteht. Aber auch diese hat wiederum zwei Quellen. Die eine Wärme ist, wie wir gesehen haben, der notwendige Abfall bei der Transformation chemischer Energie in Arbeit, sie ist eben derjenige Anteil der chemischen Energie, der nicht als freie Energie auftritt, sondern nur als Verminderung der Gesamtenergie, eben als Wärme, und der z. B., wie wir gesehen haben, bei der Muskelarbeit etwa 60% der umgesetzten chemischen Energie beträgt. Außerdem kommen aber in allen Zellen des Körpers noch chemische Prozesse vor, die ganz unabhängig von irgendwelcher Zellarbeit nur den chemischen Zwecken des Organismus dienen, dem Aufbau und Abbau der Körperstoffe; und bei denen chemische Energie direkt und unmittelbar durch irreversible Prozesse in Wärme übergeführt wird, ohne daß irgendeine Arbeit dabei geleistet wird. Diese primäre Wärme entstammt also insgesamt irreversiblen chemischen Prozessen; es ist dabei nur zu unterscheiden, ob sie sich bei Prozessen ohne jede Arbeit bildet oder neben irgendwelcher anderer mechanischer oder physikochemischer Arbeit.

Es entsteht schließlich noch die letzte Frage, wie sich das Quantum der so gebildeten Wärme zu den Anforderungen des Wärmehaushaltes, also zum Wärmebedürfnis des Organismus verhält. Es wird ja jedenfalls im

Ruhestoffwechsel immer eine beträchtliche Menge Wärme auf diesen verschiedenen Wegen erzeugt. Es fragt sich aber, was geschieht, wenn die Wärmeabgabe und damit das Wärmebedürfnis über die Norm hinausgeht, wenn man also z. B. das Tier in einen kälteren Raum bringt. Wenn dann gleichzeitig Muskelarbeit geleistet wird, wird die dabei entstehende abfallende Wärme unter allen Umständen groß genug sein, um das Wärmebedürfnis des Tieres zu decken. Anders aber steht es bei Körperruhe. Hier erhebt sich die Frage, ob das Tier die Möglichkeit besitzt, chemische Prozesse eigens zu dem Zwecke zu verstärken, um mehr Wärme zu erzeugen. Mit anderen Worten, ob es einen eigenen Wärmestoffwechsel gibt, ob also Regulationen vorhanden sind, die es bewirken, daß bei entstehendem größeren Wärmebedürfnis mehr Körperstoffe, also z. B. mehr Fett eigens zu dem Zwecke oxydiert werden, um größere Quantitäten Wärme zu erzeugen. Wenn das nicht der Fall ist, so müssen wir annehmen, daß auch das gesteigerte Wärmebedürfnis ganz ausschließlich nur durch Muskelarbeit gedeckt werden kann, die dann im Körper selbst durch Reibung in Wärme übergeht und so eine größere Produktion an Wärme ergibt.

Mit absoluter Sicherheit können wir die Frage nicht beantworten, ob es einen eigenen Wärmestoffwechsel gibt, wohl aber mit sehr großer Wahrscheinlichkeit dahingehend, daß ein solcher nicht existiert, daß vielmehr die Steigerung der Wärmeproduktion stets als indirekt durch Arbeit entstanden aufgefaßt werden muß.

Innerhalb eines gewissen Temperaturintervalles geschieht die Wärmeregulation ausschließlich physikalisch, und zwar durch das Nervensystem (s. Grundriß der Biophysik). Nicht durch Regulierung der Produktion, sondern durch Regulierung der Abgabe paßt sich der Körper an derartig veränderte Bedingungen an. Steigt die Temperatur der Umgebung, so verringert sich nicht der Energieumsatz¹⁾, sondern es steigt die Wärmeabgabe, vor allem durch reichlichere Durchblutung, und damit Erwärmung der Haut, und durch vergrößerte Schweißsekretion und Wasserabgabe durch die Lungen. Wie große Wärmemengen dadurch beseitigt werden können, geht daraus hervor, daß zur Verdampfung von 1 kg Wasser von 100° C zu Dampf von gleicher Temperatur 580 Kal. nötig sind. Sinkt die Temperatur, so ziehen sich die Hautgefäße zusammen, damit weniger Wärme abgegeben wird, und die Wasserabgabe durch die Haut wird verringert.

§ 184. Chemische Regulation.

Wenn aber die Temperatur weiter sinkt, wenn die physikalischen Regulationen nicht mehr imstande sind, die Wärme soweit zurückzuhalten, daß nicht die Abgabe in bedrohlicher Weise die Produktion überschreitet, so hat auch dann das Tier keine Möglichkeit, seinen Energieumsatz nur zum Zwecke der Wärmeproduktion allein zu erhöhen. (Im Gegenteil, es sinkt sein Umsatz noch erheblich, wenn seine Körpertemperatur sinkt). Nur durch Arbeit allein, durch Muskelarbeit kann es dies erreichen. Es bewegt sich, um mehr Wärme indirekt zu erzeugen, und wenn es gar nichts anderes tut, so fängt es heftig

¹⁾ Im Gegenteil erhöht er sich noch, weil das Herz mehr Arbeit leisten muß, und weil die Körpertemperatur steigt (§ 176).

an zu zittern, was eine ziemlich erhebliche Muskelarbeit darstellt. Dagegen steigert eine reine Erhöhung des Muskeltonus den Umsatz im Muskel nicht (*E. Grafe*), ebensowenig wie im Gegensatz zu älteren Angaben eine Kuraresierung an sich den Umsatz herabsetzt (*Tangl*). Alle diese Arbeitsvorgänge zusammen bilden die chemische Wärmeregulation. Kuraresierte oder narkotisierte Tiere, die sich nicht bewegen, gehen in der Kälte schnell zugrunde, weil ihre Eigentemperatur und damit ihr gesamter Umsatz zu stark sinkt. Es entsteht also hier die benötigte Wärme zweifellos auf dem Umweg über Muskelarbeit. Die Temperatur, bei der die chemische Wärmeregulation die Hauptrolle spielt, liegt unterhalb 27° C.

Ergänzend sei bemerkt, daß es gegen allzu hohe Umgebungstemperatur überhaupt keine Regulation mehr gibt; sobald die physikalische Regulation versagt, überhitzt sich das Tier und stirbt bald. Im Anschluß daran, daß es in Fällen, wo große Muskelarbeit geleistet wird, ohne daß die Energie wirklich zu äußerer Arbeit ausgenutzt wird, zu Wärmestauungen im Körper kommen kann, weil die Abgabe dieser großen durch Reibung im Körper entstandenen Wärmemengen für die physikalische Regulation zu schwierig ist. Dies beobachtet man vor allem bei steilem und schnellem Bergabgehen, das eine große Arbeitsleistung der Muskeln involviert, und außerdem noch das Übergehen großer Mengen von Bewegungsenergie in Wärme durch den gehemmten Fall des Körpers zur Folge hat (*N. Zuntz*). Bei sehr großen Anstrengungen kann dies auch dann eintreten, wenn tatsächlich äußere Arbeit geleistet wird. Auch hier ist kein Grund zu der Annahme, daß unter diesen Umständen ein spezifischer Wärmestoffwechsel aufgehört hätte, wenn er nicht mehr vonnöten wäre: im Gegenteil finden wir bei Muskelarbeit stets sehr schnell ein Überhandnehmen der Wärmeproduktion.

Jedenfalls ist die früher angenommene direkte Abhängigkeit des Muskelstoffwechsels vom Zentralnervensystem (chemischer Tonus), nicht vorhanden, die eine direkte arbeitslose Regulation des Umsatzes in den Muskeln herbeiführen könnte. Reize vom Zentralorgan aus können also nur Arbeitsimpulse sein. Dagegen scheint es eine Beziehung zwischen der Aufrechterhaltung des normalen Muskelstoffwechsels und dem Sympathicus zu geben (*Mansfeld*), da nach Ausschaltung dieser Nervenbahnen der Umsatz des ruhenden Muskels um 8–10% absinkt. Diese sympathische Innervation des Muskels scheint aber auch mit einer arbeitslosen Wärmeregulierung bei wechselnder Umgebungstemperatur nichts zu tun haben, da der Rückgang des Umsatzes bei den *Mansfeld*-schen Versuchen durch Störung der Blutversorgung nach Zerschneidung der Nerven allein erklärt werden kann. Soweit es sich dabei um eine Regulierung des Tonus durch den Sympathicus handelt, kann es sich ebenfalls nicht um eine wesentliche Herabsetzung des Umsatzes handeln, da wie erwähnt, nach *Grafe* Tonussteigerungen keinen nachweisbaren Einfluß darauf haben.

Aus allen diesen Gründen können wir für die Entstehung der tierischen Wärme den Zusammenhang mit der Arbeitsleistung als das Normale ansehen: einen eigenen, nur auf die Bildung von Wärme gerichteten Stoffwechsel scheint es nicht zu geben.

Daß es unter abnormen Bedingungen anders sein kann, daß vielleicht im Fieber und bei echten Hyperthermien, z. B. nach Verletzung bestimmter Hirnteile („Wärmestich“), chemische Vorgänge auftreten, die ohne Muskelarbeit direkt Wärme produzieren, ist zum mindesten nicht erwiesen. Wahrscheinlich handelt es sich auch bei diesen Wärmestauungen einerseits um erhöhte Arbeit (Herz, Atmung, Muskelspannungen) und andererseits um Störungen der Wärmeabgabe.

III. Aufnahme und Transport der Nährstoffe.

A. Die Verdauungssekrete.

§ 185. Allgemeines.

Unter diesem Namen seien die Vorgänge zusammengefaßt, welche die chemische Vorbereitung der Nahrung, ihre Bewegung durch die Körpersäfte und den Austausch mit den Zellen bewirken. Es gehören also dazu die Verdauung und Resorption der flüssigen Nahrung, die Aufnahme des gasförmigen Nährstoffes Sauerstoff und die Abgabe der Kohlensäure durch die Atmung; der Transport durch das Blut (inkl. Lymphe), sowie der Austausch zwischen Blut, Gewebsflüssigkeit und Zellen.

Die Verdauung ist ein chemischer Vorgang, der die Bestandteile der zugeführten festen und flüssigen Nahrung dem Stoffwechsel zugänglich macht. Dies geschieht durch Überführung in eine in den Körpersäften lösliche Form, sowie durch eine Aufhebung der spezifischen Struktur der Nahrungsstoffe (§ 135). Beides wird bewirkt durch eine Aufspaltung mit Hilfe von verschiedenen Fermenten, die in den Verdauungssekreten vorhanden sind. Die Verdauungssekrete werden von drüsigen Elementen sezerniert, die entweder in die Wand des Verdauungsschlauches selbst eingebettet, oder aber zu besonderen Organen zusammengeschlossen sind, die neben dem Darm liegen und ihre Sekrete durch Gänge in den Darm ergießen. Da deren Wirkung die wichtigste Grundlage der Verdauung ist, wollen wir sie zuerst besprechen.

Die Nahrungsstoffe treten zuerst mit dem Speichel in Berührung, dann mit dem Magensaft, und endlich im Dünndarm mit verschiedenen Sekreten, nämlich dem Darmsaft selbst, dem Pankreassaft und der Galle. Vom Dickdarm abwärts spielen die Sekrete keine wesentliche Rolle mehr, hier herrschen rein resorbierende Vorgänge neben den Bakterienwirkungen vor.

§ 186. Speichel.

Der Speichel ist das Gemisch der Sekrete einiger Drüsen, die beim Menschen als Glandula Parotis, Gl. Submaxillaris und Gl. Sublingualis benannt werden. Er ergießt sich in die Mundhöhle und kommt dort mit der Nahrung in Berührung. Seine Funktion ist im wesentlichen eine mechanische: er dient dazu, die Brocken der Nahrung beim Kauen schlüpfriger zu gestalten, und dadurch das Schlucken zu erleichtern. Zu diesem Zwecke wird er namentlich beim Kauen trockener und voluminöser Nahrung, z. B. bei Pflanzenfressern, in enormer Menge sezerniert und verbraucht. Bei Rindern kann die Sekretion in 24 Std. bis 60 Liter betragen, gegen ca. 1 Liter beim Menschen.

Daneben tritt seine chemische Funktion, die er einem Gehalt an Amylase verdankt, in den Hintergrund, die sich ohnehin nur auf Stärke beschränkt. Immerhin kann man eine Bildung von Maltose und Glukose aus Stärke durch den Speichel der meisten Tiere nachweisen. Bei einigen, wie z. B. dem Hund, fehlt aber die Speichelamylase, die man überflüssigerweise mit dem besonderen Namen Ptyalin bezeichnet hat, vollkommen.

Chemische Eigenschaften des Gesamtspeichels.

Farblose schwach fadenziehende Fl. von leicht saurer Reaktion, $[H^+] = 1,3 \times 10^{-7}$, die für die Wirkung der Amylase optimal ist. Sp. G. ca. $1,005 \cdot \Delta = 0,07--0,3$. An Salzen hauptsächlich NaCl zu ca. 0,2%, daneben Alkaliphosphate usw., sowie auffallend viel K. Ein sehr merkwürdiger Bestandteil des Speichels des Menschen und Hundes ist das Rhodan (§ 12). Bei Pflanzenfressern fehlt es. Die organischen Stoffe, etwa 0,5%, sind fast nur Proteine, und zwar vorwiegend Mucin.

Der Gesamtspeichel ist ein Gemisch zweier Arten von Drüsensekreten, die auch zwei verschiedenen Drüsentypen entsprechen, nämlich eines schleimigen, viel Mucin enthaltenden, und eines serösen, Eiweiß und Fermente enthaltenden Sekretes. In der Parotis wird nur das seröse, in den kleinen Munddrüsen nur das mucöse Sekret gebildet, während die anderen Speicheldrüsen beide Zelltypen enthalten. Auch die Sekretion beider Sekrete ist verschieden, die seröse hängt im wesentlichen von zentralen Nerven (Chorda tympani, Glossopharyngeus) ab, während der Sympathicus die Sekretion des Schleimes reguliert. Durch Reizung der zentralen Nerven erhält man also ein seröses, des Sympathicus ein schleimiges Sekret. Durch das Wechselspiel beider Nerven kann nun im Leben die jeweilige Menge und Zusammensetzung des Sp. eine sehr wechselnde sein.

Nach den Untersuchungen von *Pawlow* an Fistelhunden folgt sie den verschiedenen Reizen, die durch die aufgenommene Nahrung gesetzt werden, durch Reflexe in der Art, daß eine gewisse Zweckmäßigkeit ersichtlich wird. Um nur einige Beispiele herauszugreifen, wird bei trockener Nahrung (Brot) viel und vorwiegend schleimiger Speichel sezerniert, um den trockenen Bissen ordentlich einzuhüllen (Gleitspeichel), andererseits bei saurer, salziger usw. Nahrung ein reichlicher wässriger Sp. (Verdünnungsspeichel) usw.

Auch durch psychische Reize, Anblick oder Geruch von Speisen wird die Speichelsekretion angeregt, ebenso durch mechanische, wie namentlich Kauen. Die Sekretion selbst ist nicht ein Akt einfacher Filtration od. dgl., sondern eine spezifische Tätigkeit der Drüsenzellen. Auf diese Fragen können wir erst §§ 224, 225 im Zusammenhang eingehen.

§ 187. Magensaft.

Der Magensaft zeichnet sich durch zwei streng spezifische Bestandteile aus: das Pepsin und die freie Salzsäure. Daneben finden sich außer Salzen, vor allem Chloralkalien, noch zwei weitere Fermente, nämlich eine Lipase und das Lab, das mit dem Pepsin eng zusammenhängt, nach einer viel geteilten Meinung sogar mit ihm identisch sein soll. Milchsäure kommt nur im gärenden Mageninhalt, niemals im normalen Saft vor. Außerdem wird noch von verschiedenen Drüsen Schleim gebildet. Die Salzsäure wird von den Belegzellen der Fundusregion erzeugt. Ihre Menge beträgt etwa 0,5%. Neben der freien HCl finden sich noch geringe Mengen an Eiweißkörper locker gebunden, die zur titrierbaren „Azidität“ des Magensaftes mit beitragen.

Die Sekretion der HCl bietet noch manches Rätsel. Es wird ein erheblicher Teil des Chlorvorrates des ganzen Körpers bei der Verdauung in Anspruch genommen, aber nicht mehr als 20%. Dann hört die Sekretion auf (*Rosemann*). Vor der Sekretion wird Cl im

Magen gespeichert, aber nicht genug, es muß Chlor aus Geweben (Haut?) herangezogen werden. Es wird dann vom Darm wieder resorbiert. Das Verhältnis Chlor: freie HCl ist wechselnd, während die Konz. an Cl⁻-Ionen fast konstant ist. Es wird also vermutlich immer dieselbe Menge HCl sezerniert, aber in verschiedenem Ausmaß neutralisiert (*Pawlow*).

Bei sehr starkem Schwitzen bei großen Märschen kann es zu einer Chlorverarmung und damit Schwächung der Magen-Salzsäure kommen. Deswegen sind warme Suppen so beliebt nach starken Märschen, weil sie NaCl zuführen.

Das Pepsin und das Lab werden ausschließlich von den Hauptzellen des Fundus und von den Pylorusdrüsen sezerniert.

Pepsin wirkt aber nur bei ziemlich starker Azidität (§ 110); Magensaft verdaut also nur, wenn er sauer ist. Tatsächlich hat der M. die für die Pepsinwirkung günstigste Reaktion, nämlich $h = 2,7 \times 10^{-2}$ (*Michaelis*). Die Unwirksamkeit bei nicht saurer Reaktion führte man früher allgemein darauf zurück, daß das P. nicht selbst erzeugt wird, sondern seine Vorstufe, das Pepsinogen, das erst durch Säuren in P. übergehen sollte. Doch scheint die Annahme einer besonderen Substanz überflüssig, es gibt eben eine unwirksame und eine wirksame Form des Pepsins selbst, wahrscheinlich auf Grund einer Salzbindung (§ 102).

Die Lipase wird in den Fundusdrüsen erzeugt; ferner zeigen einige Herbivoren, auch das Schwein, noch eine geringe Sekretion von Amylase, die meist in Drüsen der Kardia gebildet wird.

§ 188. Sekretion des Magens.

Die Sekretionsbedingungen des Magens sind mit großem Eifer erforscht worden, seitdem es *Pawlow* gelungen ist, durch geniale Operationen seine Sekretion ohne jede Berührung mit der Nahrung zu studieren. Es haben sich dabei enge Beziehungen zur Art der Nahrung und zu psychischen Momenten herausgestellt, die von großer Bedeutung für die gute Verdauung und damit den inneren Wert der Nahrung sind (s. u.).

Entweder bildet man aus einem Teile der Schleimhaut einen eigenen, von Speiseröhre und Darm abgeschlossenen Blindsack, den sog. kleinen Magen, oder aber man legt eine Magenfistel und eine Ösophagusfistel an und füttert dann das Tier. Dann fällt die verschluckte Nahrung immer wieder aus der Ösophagusfistel heraus, und man kann die Magensekretion aus der Fistel messen und näher untersuchen. Diese Methode nennt man die der „Scheinfütterung“.

Die Verhältnisse der Magensekretion sind sehr verwickelt und noch nicht völlig aufgeklärt. Man kann in der Hauptsache drei Mechanismen unterscheiden, nämlich die direkte Reizung von der Magenschleimhaut her, die Reizung von der Blutbahn aus durch Hormone, und endlich Reize, die der Vermittlung des zentralen Nervensystems bedürfen. Die meisten Reize wirken gleichsinnig wie auf die Sekretion auch auf die Motilität und damit auf die Entleerung des Magens.

Der Angriffspunkt der Wirkung der direkten chemischen Reize liegt wahrscheinlich nur in der Pars pylorica. Mechanische Reize sind unwirksam. Wasser und Salze haben keinen starken Einfluß, wohl aber Eiweißabbauprodukte und die Extraktivstoffe des Fleisches, also Fleischbrühe, ebenso die der Hefe, Alkohol, schwache organische Säuren, Speichel, Galle. Die Bedeutung des Sekretionsreizes bei den gebräuchlichen Nahrungsmitteln ist aber wiederum verschieden, je nachdem man die Menge des Saftes oder seine peptische Wirkung zum Maßstab nimmt. Diese laufen durchaus nicht parallel: so gibt Fleisch mehr Saft als Brot, Brot aber stärker peptischen Saft. Diese Beziehungen entsprechen nach *Pawlow* genau den physiologischen

Anforderungen. *Arrhenius* hat versucht, die Verhältnisse zwischen zu verdauender Menge und Verdauungsfähigkeit in mathematische Formeln zu bringen.

Fett wirkt stark hemmend, aber nicht direkt vom Magen aus, sondern erst vom Duodenum; genau so wirkt Salzsäure. Hemmend wirkt auch gezuckerter Kaffee und Kakao, sowie größere Dosen Zucker u. dgl.

Die Erregung von der Blutbahn aus steht im engsten Zusammenhang mit Hormonen, die sich entweder im Körper selbst als Produkte der endokrinen Drüsen bilden, oder aber mit den Nahrungsmitteln zugeführt und resorbiert werden. Schon früher hatten *Bickel* u. a. in der Schleimhaut des Pylorus und Duodenums, sowie in pflanzlichen Nahrungsmitteln (Spinat) ein magensafttreibendes Sekretin (§ 111) gefunden, das dann *Tomaczewski* in allen Organen nachwies. Diese alkohollösliche Substanz wird nun von *Popielski* mit dem Histamin identifiziert, das ja inzwischen von *Abel* (§ 46) als normaler Bestandteil aller Organe und Produkt des Eiweißstoffwechsels nachgewiesen ist. Das Histamin steht aber wieder den spezifischen Hormonen der Hypophyse zum mindestens sehr nahe, kommt auch in ihr vor. Es ist damit also wieder eine neue Beziehung der endokrinen Drüsen zu scheinbar abseits liegenden wichtigen Lebensvorgängen aufgedeckt, und auch die Bedeutung der sog. proteinogenen Amine (§ 40), zu denen Histamin, Adrenalin und Tyramin gehören, in neues Licht gerückt worden (s. a. §§ 242ff.).

Das Gebiet der nervösen Regulation der Magensekretion schließlich hängt eng mit allgemeinen Problemen der Nervenphysiologie zusammen, so daß es hier nicht genauer behandelt werden kann. Nur einige Hinweise seien gegeben.

Der eigentliche Beherrscher dieser Regulationen ist der Vagus, wenn auch daneben noch Einflüsse des Sympathikus und der autonomen Zentren des Magens selbst mitwirken.

Die Sekretion an sich ist von allen nervösen Einflüssen unabhängig: *Bickel* hat am nervenlosen Magen Sekretion beobachtet, aber eine kontinuierliche, nicht eine zweckvoll abgestimmte. Die regulierende Funktion der Nerven beruht also z. T. jedenfalls darauf, daß sie die Abscheidung der in den Drüsenzellen gebildeten Stoffe verhindert und nur hin und wieder nach Bedarf zuläßt, wenn nämlich Nahrung in den Magen gelangt. Dagegen ist die Produktion der spezifischen Stoffe in den Zellen eine dauernde. Neben dieser allgemeinen Regulation ist aber der Vagus der Übermittler ganz spezieller Reflexe, welche eine sehr weitgehende Verfeinerung der Anpassung der Magensekretion an ihre Aufgabe, nämlich die Eiweißkörper zu verdauen, bewirken. Es gehen sekretionsbefördernde Reflexe von der Mundschleimhaut aus, die mit der Berührung der Schleimhäute, mit dem Kauakte usw. in Verbindung stehen. Diese bewirken schon vor der Berührung der Nahrung mit der Magenwand selbst eine vorbereitende Saftsekretion, die primäre Sekretion, die nach Vagusdurchschneidung nicht eintritt. Diese Reflexe können aber auch rein psychisch durch Vermittlung des Großhirns ausgelöst werden. So bewirkt Anblick und Geruch des Essens, ja der bloße Gedanke daran, bereits eine Sekretion, ebenso das Öffnen einer bestimmten Tür, ein bekannter Ton, der erfahrungsgemäß mit der Fütterung zusammenhängt usw. Andere psychische Erregungen, Schreck, Ärger, Schmerz hemmen die Sekretion. Es sind dies die „bedingten Reflexe“ *Pawlows*, die den Einfluß des „Appetits“ auf die Verdauung verständlich machen.

Große Hunde liefern dabei 5—15 cem pro Minute; die Sekretion kann 3 Stunden andauern. Diese vorwiegend an Tieren mit operierten Mägen erhobenen Befunde werden durch Experimente an Menschen mit Magen fisteln im wesentlichen bestätigt.

Es handelt sich dabei um sehr zweckmäßige Anpassungen, die eine Bereitstellung von wirksamem Magensaft dann bezwecken, wenn er zur Verarbeitung aufgenommener Nahrung gebraucht wird. Auch vom allgemein

physiologischen Standpunkt ist die exakte Feststellung der Beziehung von Appetit und regelrechter Verdauung von großer Wichtigkeit. Denn sie zieht sichere Linien vom Wohlgeschmack der Nahrung zu ihrer erwünschten Aufnahme und ihrer guten Ausnutzung (§ 182). Sie hilft also der lang vernachlässigten Psychologie der Ernährung zu ihrem Recht.

§ 189. Darmsaft.

Der Darmsaft enthält an wesentlichen Bestandteilen einige Fermente, und zwar geringe Mengen Amylase, reichlich Maltase, ferner Invertase, die in ihm als einzigem tierischen Sekret vorkommt, sowie Lipase. Laktase findet sich bei Karnivoren und Omnivoren; bei Pflanzenfressern nur bei jungen saugenden Tieren. Das wichtigste Ferment des Darmsaftes ist aber das Erypsin, das bei der Verdauung eine sehr große Rolle spielt. Echte Proteasen enthält der Darmsaft nicht, wohl aber findet sich in der Darmschleimhaut die Enterokinase, die zur Aktivierung des Pankreastrypsins unentbehrlich ist. Die sonstigen Bestandteile des Darmsaftes sind die üblichen: Salze, Eiweiß, sowie Schleim, der von den Becherzellen geliefert wird. Die Reaktion ist äußerst schwach alkalisch, mit einer Wasserstoffzahl von ca. 2×10^{-8} ; sie entspricht einer verdünnten Lösung von Natriumcarbonat mit etwas freier CO_2 und ist die beste für die Wirkung der in den Darm ergossener Fermente. Der Dünndarminhalt zeigt p_{H} von 4,1—6,5.

Die Fermente des Darmes werden von den *Lieberkühnschen* Drüsen sezerniert, die dem Dünndarm in seiner ganzen Länge eigentümlich sind. Über die Sekretionsverhältnisse ist wenig Sicheres bekannt. Jedenfalls spielen chemische Reize, der übertretende Magensaft, sowie Seifen, die sich aus den Fetten bilden, eine erregende Rolle.

Das Sekret der *Brunnerschen* Drüsen im Duodenum weicht insofern vom Dünndarmsekret ab, als es (wenigstens beim Hunde, bei Pflanzenfressern nicht) Pepsin enthält, kein Erypsin, sonst aber dieselben Fermente wie der Darmsaft.

§ 190. Pankreas.

Neben dem Magensaft spielt das Sekret des Pankreas bei der chemischen Umwandlung der Nahrung die wichtigste Rolle.

Es ist sowohl an Tieren wie an Menschen mit Fisteln in großer Reinheit erhalten worden. Bei einem Menschen betrug seine Menge etwa 700 ccm per Tag. Es enthält etwa 1% Trockensubstanz, von der etwa die Hälfte organischer Natur. Es ist schwach alkalisch. Besondere Substanzen weist der Saft nicht auf, außer den sehr wichtigen Fermenten. An diesen enthält er vor allem drei: Das Trypsin, eine Amylase inkl. Maltase und eine Lipase.

In einzelnen Fällen kommt noch eine Lactase vor; ferner finden sich auch *Peptasen*. Dagegen ist die „labende“ Funktion des P. nicht einem besonderen Labferment, sondern dem Trypsin zuzuschreiben.

Jedenfalls ist der Pankreassaft imstande, nach seinem Eintritt in den Darm sehr energisch auf alle Nahrungsstoffe einzuwirken, indem die Lipase die Fette, die Amylase die Stärke, das Trypsin die vom Pepsin vorbereiteten Eiweißkörper angreift.

Wahrscheinlich werden alle drei Fermente in der Drüse als Zymogene gebildet, am sichersten ist es beim Trypsin, das in reinem Fistelsekret ausschließlich in inaktiver Form zu finden ist. Sobald es aber mit der Darmschleimhaut

in Berührung tritt, wird es durch die Kinase des Darmes in aktives Trypsin übergeführt. Näh. über diesen Mechanismus s. § 111.

Die Sekretionsverhältnisse des P., die besonders von *Pawlow* studiert worden sind, sind sehr interessant. Nach neueren Untersuchungen verläuft die Regulation der Pankreassekretion auf zwei verschiedenen Wegen, einem nervösen und einem chemischen.

Wenn man aus der Darmschleimhaut mit schwacher HCl ein Extrakt herstellt und dieses Tieren injiziert, so tritt eine erhebliche Steigerung der Pankreassekretion ein. Dafür macht man einen besonderen Stoff verantwortlich, das Sekretin, das in der Schleimhaut vorhanden ist, und in der Norm durch den Zutritt des sauren Chymus aus dem Magen freigesetzt und zu einer erregenden Wirkung befähigt wird. Ähnlich wie HCl wirken auch Alkohol und Seifen. Seine Natur und Beziehungen zum Magensekretin (§ 188) sind fraglich; der Cholingehalt ist wohl nebensächlich. Es wäre also das Sekretin eine im Stoffwechsel entstehende, spezifische Substanz zur Regulierung der Funktionen, ein Hormon, wie auch das Adrenalin eines ist, das aber andererseits auch zu den Nutraminen (§ 134) in Beziehung steht. Je mehr also des sauren Chymus in den Darm eintritt, desto intensiver wird die Sekretion des P.; sie ist tatsächlich direkt abhängig von der h des in das Duodenum übertretenden Magensaftes. Außer dieser chemischen Regulation gibt es aber noch eine nervöse, die zum Teil auch vom Großhirn abhängig ist und in den Bahnen des Vagus und des Splanchnicus verläuft.

Neben diesen die Sekretion im allgemeinen fördernden Reizen, von denen also der saure Chymus die Hauptrolle spielt, hat aber *Pawlow* noch viel weitergehende Anpassungen aufgedeckt, die sich auf die Qualität des P., speziell seinen relativen Gehalt an den einzelnen Fermenten erstrecken. Wenn *Pawlows* Ergebnisse in vollem Umfange richtig wären, was allerdings heftig bestritten wird, so wäre das Pankreas beinahe einem denkenden Wesen gleichzusetzen. Denn es produziert, um es kurz zu sagen, immer gerade das an Fermenten, was für den speziellen Zweck, die Nahrung zu verdauen, am nötigsten gebraucht wird. Ist die Nahrung sehr fettreich, steigt der Gehalt an Lipase, ist sie reich an Stärke, der an Amylase, und enthält sie viel Eiweiß, so treten reiche Trypsinmengen auf. Und diese relativen Mengen sollen sich fast sklavisch genau an die relativen Mengen der einzelnen Nahrungsstoffe anpassen. Wie gesagt, werden diese Ergebnisse nicht in vollem Umfange anerkannt, aber jedenfalls steht fest, daß die Sekretion des P. in einem sehr hohen Maße die Gebote der Zweckmäßigkeit erfüllt, die für die Verdauung nötigen Fermente zu liefern. Und das Resultat ist jedenfalls das, daß in sehr kurzer Zeit eine sehr energische Aufspaltung der Nahrungsstoffe im Darm eintritt, so daß sie fast restlos resorbiert werden können.

Daß dem Pankreas außer dieser sekretorischen Funktion noch eine zweite wichtige Rolle beim Zuckerumsatz zukommt, werden wir § 248 sehen.

§ 191. Galle.

Die Galle ist ein Sekret der Leberzellen, das in der Gallenblase ein Reservoir hat. Diese sezerniert nur Schleim, der sich dem Lebersekret beimengt. Das reine Lebersekret ist also nur aus Gallengangfisteln zu gewinnen, nicht aus der Gallenblase.

Die Galle des Menschen enthält etwa 3% feste Stoffe, und zwar neben verschiedenen Salzen zahlreiche organische Stoffe, so Cholesterin, Lecithin, Schleim, Fett usw. Die charakteristischen Substanzen der Galle sind die Gallenfarbstoffe (§ 56), welche als Derivate des Blutfarbstoffes aufzufassen sind, und die Gallensäuren (§ 45), die aus Cholesterin entstehen.

Die Bedeutung der Galle für die Darmverdauung ist kompliziert und noch nicht in allen Punkten geklärt. Eine direkte verdauende Tätigkeit entfaltet

sie nicht, da sie von Fermenten, wenn überhaupt, nur eine geringe Menge Amylase enthält.

Eine ihrer Wirkungen ist klar, und auch wohl die wichtigste. Sie bezieht sich auf verschiedene Stadien der Fettverdauung. Sobald sich geringe Mengen von Fettsäuren gebildet haben, geben diese mit gallensauren Salzen Seifen, die nun wieder mit Fetten eine sehr feine Emulsion bilden, also die Fette in den zur Spaltung günstigsten Zustand versetzen. Die gallensauren Salze, wie auch andere im Verdauungskanal vorkommende Salze, haben auch bei vielen anderen Substanzen die Fähigkeit, deren Unlöslichkeit in Wasser in eine scheinbare Löslichkeit (Hydrotropie nach *Neuberg*) zu verwandeln, die sie zur Resorption geeignet macht. Auch die Fähigkeit der Gallensäuren, Fettsäuren direkt zu festen Komplexen (Choleinsäure § 45) zu binden, hat wohl sicher mit der leichteren Resorption der Fette zu tun. Ferner aber sind die gallensauren Salze ein Mittel, um die Lipase sehr energisch zu aktivieren, sie aus dem Zymogenzustand in aktive Form überzuführen und ihre Wirkung mächtig zu steigern. So ist also die Galle für die Fettverdauung wesentlich. Endlich wirkt die Galle noch direkt erregend auf die Peristaltik des Dickdarmes.

Wichtig ist aber, daß die Galle nicht nur als ein die Verdauung unterstützendes Sekret aufgefaßt werden darf. Sie ist vielmehr auch ein Exkret, indem sie die Produkte, welche in der Leber entstanden sind, in den Darm ausscheidet, soweit diese nicht direkt in die Blutbahn abgegeben werden. Die Leber hat auch die Funktion, körperfremde Stoffe zu entgiften, und diese Substanzen werden z. T. mit der Galle in den Darm ergossen und mit dem Kote entfernt. Auf diese Weise erklärt sich die sehr komplizierte Zusammensetzung der Galle.

Die Sekretion der Galle ist ungenügend untersucht. Nervenreize haben kaum eine Bedeutung. Sicher ist, daß Galle selbst bei Einbringung in den Darm die Lebersekretion anregt, und daß Verdauungsprodukte der Nahrung denselben Effekt haben. Namentlich Fleischnahrung steigert die Gallensekretion, wobei die Albumosen die Hauptrolle spielen; ferner Fette, Seifen. Die Reize gehen nur vom Duodenum aus. Indessen wird die Galle im Gegensatz zu allen anderen Sekreten kontinuierlich, wenn auch mit gewissen Verstärkungen einige Stunden nach Nahrungsaufnahme, abgegeben, was mit ihrer Bedeutung als Exkret zusammenhängt. Für diesen dauernden Fluß bietet eben die Gallenblase das Reservoir dar. Ein Teil der Galle wird vom Dünndarm her wieder resorbiert, und regt dann ihrerseits die Lebersekretion wieder an.

B. Verdauung.

§ 192. Übersicht.

Die Verdauung an sich ist ein chemischer Vorgang, die Veränderung der Nahrung, um sie zur Resorption vorzubereiten. Indessen spielen sich diese Vorgänge nicht nur an verschiedenen Schauplätzen ab, sondern auch auf demselben Terrain muß die Nahrung hin und her bewegt werden, um mit den Verdauungssäften in möglichst intensiver Weise in Berührung zu kommen.

Es spielen also bei der Verdauung auch eine ganze Reihe mechanischer Momente mit, die an sich sehr wichtig sind. Es handelt sich dabei in der Hauptsache um den Kauakt, den Schluckakt, die Magenbewegungen und die Darmperistaltik. Über diese Fragen s. Grundriß der Biophysik.

Die Verdauung der Nahrung hat zwei wichtige Veränderungen zum Ziel. Sie soll einerseits aus den unlöslichen Bestandteilen lösliche resp. resorptionfähige bereiten, und soll außerdem, vor allem bei den Eiweißkörpern,

durch weitergehende Spaltung die Spezifität der Nahrung aufheben (§ 135). Die chemischen Vorgänge, um die es sich hierbei handelt, sind ausschließlich solche einer hydrolytischen Spaltung, einer Zertrümmerung der größeren Moleküle unter Aufnahme der Elemente des Wassers. Weitergehende Veränderungen, wie z. B. Oxydationen, finden durch die Kräfte des Darmes selbst nicht statt: dagegen bewirken die Bakterien des Darmes vom Ileum abwärts höchst komplizierte Umsetzungen, die insofern auch für die eigentliche Verdauung von Bedeutung werden können, als ein Teil der durch diese Gärungen gebildete Stoffe ebenfalls noch resorbiert wird, und diese teils als Nährstoffe, teils als Giftstoffe in den Stoffwechsel gelangen. Bei Tieren mit mehrhöhligem Magen (z. B. Wiederkäuer) finden solche Gärungsprozesse in großem Umfange im Pansen statt.

Durch das Zusammenwirken der verschiedenen Fermente des Darmtraktes erleiden die Nahrungsstoffe in großen Zügen folgende Umwandlungen:

Die Kohlehydrate werden durchweg bis zu den Monosen gespalten, soweit sie überhaupt den Säften des Darmes zugänglich sind. Sowohl Stärke, als auch Rohr- und Milchzucker werden in dieser Weise verändert, die übrigen Kohlehydrate, wie Zellulose, Pentosane usw. werden ausschließlich durch Gärungsvorgänge im Dickdarm abgebaut.

Die Fette werden zum kleinen Teil nur emulgiert, und als solche resorbiert, zum größeren Teil in Glycerin und Fettsäuren gespalten. Von der Verdauung der Phosphatide wissen wir sehr wenig.

Die Nukleoproteide werden wahrscheinlich hauptsächlich als Nukleotide (§ 60) resorbiert, z. T. werden aber auch diese noch etwas, vielleicht bis zu den Nukleosiden gespalten.

Die umfanglichsten Veränderungen gehen an den Proteinen vor sich. Diese werden in einer Reihe von Stufenreaktionen schließlich bis zu den einfachen Bausteinen gespalten. Diese sind im Darm ohne Zweifel vorhanden; in welchem Maße daneben auch noch höhere Komplexe, Polypeptide oder Peptone erhalten bleiben, können wir zahlenmäßig nicht festlegen.

Die Salze, die bei der Aufnahme in Bindung an den Proteinen usw. sind, werden bei diesen Spaltprozessen losgelöst und in freier Form resorbiert, ebenso wie die direkt aufgenommenen. Chemische Änderungen weitergehender Art werden an ihnen nicht vorgenommen. Auf die einzelnen Abschnitte des Verdauungsschlauches verteilen sich die Abbauprozesse wie folgt:

§ 193. Magen.

Im **Munde** werden ganz ausschließlich Kohlehydrate, Stärke resp. Glykogen durch die Amylase und Maltase angegriffen. Es bildet sich dabei Traubenzucker. Alle sonst etwa beobachteten Veränderungen der Nahrungsstoffe sind auf geringfügige Bakterienwirkungen zu beziehen. Diese Veränderungen der Kohlehydrate setzen sich nun nach dem Verschlucken der Nahrung im **Magen** noch eine Zeitlang fort. Denn die Speichelamylase, die mit der Nahrung verschluckt wird, hält sich solange in dem Speisenbrei, als dieser noch neutral reagiert, bis also allmählich durch die Magenbewegungen der saure Magensaft ihn durchtränkt und seine neutrale Reaktion vernichtet. Dabei entstehen natürlich Alkalichloride, die nun die Fähigkeit haben, die Tätigkeit der Speichelamylase zum Schluß noch ganz wesentlich zu erhöhen.

Es findet also im Magen noch eine ganz beträchtliche Spaltung von Stärke statt. Bei einigen Herbivoren sezerniert auch der Magen eine Amylase, welche dabei noch mitwirkt¹⁾. Schließlich aber erlischt die Tätigkeit der Amylase. Die Fette werden im Magen durch die Lipase zum Teil verseift. Die Hauptwirkung aber betrifft die Eiweißkörper. Fast alle Proteine der Nahrung werden durch Pepsin in salzsaurer Lösung angegriffen. Nur einige wenige, wie z. B. Keratin, Mucin, die Protamine machen davon eine Ausnahme. Bei der Pepsinspaltung entstehen Abbauprodukte der Proteine, die noch komplexer Natur sind und im wesentlichen den Charakter der Peptone tragen. In die heutigen Anschauungen (§ 79) übersetzt, will das heißen, daß einige Eiweißkörper durch Pepsin anders, vielleicht weniger tiefgreifend gespalten werden, als durch Trypsin. Jedenfalls aber findet eine ganz tiefgehende Spaltung niemals statt: Wohl können Polypeptide bei der Pepsinwirkung entstehen, aber niemals freie Aminosäuren, da kein einziges Polypeptid vom Pepsin in seine Komponenten gespalten werden kann. Es entstehen also ausschließlich Gemische von Polypeptiden oder noch höheren Komplexen.

Da nun auch das Trypsin die meisten Eiweißkörper in der Art angreift, daß zunächst Polypeptide entstehen, so scheint auf den ersten Blick die Magenverdauung eine überflüssige Komplikation darzustellen, da ja die Darmverdauung allein dasselbe leisten könnte. Indessen ist dies doch nicht der Fall. Zwar ist die Magenverdauung in der Tat nicht unbedingt notwendig, da Tiere und Menschen mit total entferntem Magen auch noch leidlich gut verdauen können, aber unwichtig ist sie deshalb doch nicht; abgesehen davon, daß dem sauren Magensaft an sich eine nicht unbedeutende Schutzwirkung gegen pathogene und fäulniseregende Mikroben zukommt. Denn eine Reihe von Eiweißkörpern zeigen eine ziemlich erhebliche Resistenz gegen Trypsin, die ihre Aufschließung zum wenigsten in der kurzen Zeit, die zur Verdauung zur Verfügung steht, erschweren würde. Da hilft nun das Pepsin insofern, als diese Widerstände gegen seine Wirkung nicht vorhanden sind, und andererseits die Produkte seiner Wirkung ihrerseits gegen Trypsin durchaus empfindlich sind. Speziell gilt dies für das Kollagen, sowie für einige Proteine, die noch den genuinen Artcharakter tragen, wie z. B. Serumeiweiß, die gegen Trypsin ziemlich resistent sind, deren Widerstand aber schon durch eine ganz oberflächliche Pepsinwirkung gebrochen wird. Selbst dann also, wenn die Pepsinverdauung, wie dies sicher zum Teil der Fall ist, nur bis zu den Acidalbuminen geht, ist sie eine gute Vorbereitung für die weitere Verdauung im Darne. Ferner sind die durch den Magensaft gebildeten Albumosen usw. ganz besonders leicht durch Erepsin angreifbar.

Die Funktion des Labfermentes beruht auf der Gerinnung der zugeführten Milch. Mit dieser Ausflockung ist insofern eine Verbesserung der Milchverdauung verbunden, als feste Eiweißkörper ganz allgemein vom Pepsin besser angegriffen werden, als Lösungen (*Abderhalden*). Wenn die Ansicht recht hat, daß Lab und Pepsin identisch sind, so wäre die Gerinnung nur die erste Stufe der Caseinverdauung.

Bei der außerordentlich energischen Wirksamkeit des Pepsins erhebt sich nun die Frage, warum sich denn der Magen nicht selbst verdaut. Über diese Frage ist unendlich viel ohne greifbares Resultat gearbeitet worden. Sicher ist, daß die tote Magenschleimhaut ganz glatt verdaut wird, und daß dasselbe an einzelnen Stellen im Magen geschieht, wenn durch Krankheitsprozesse (Ulcus) oder durch experimentelle Schädigung einzelne Partien der Schleimhaut zur Nekrose kommen. Die Hauptsache ist jedenfalls die — gegen P. tatsächlich ganz resistente — Schleimdecke; ein Antipepsin wirkt vielleicht unterstützend.

Wichtig ist noch die Verweildauer der Nahrungsmittel im Magen, weil sie in engem Zusammenhang mit dem Sättigungswert der Nahrung steht

¹⁾ Bei roher Pflanzennahrung spielen auch die mit der Nahrung verschluckten Fermente, z. B. die Amylase und Protease der Samen, eine nicht ganz unerhebliche Rolle im Magen.

(O. Kestner). Die Sättigung hält vor, solange der Magen in — mechanischer und sekretorischer — Tätigkeit ist. Feste Stoffe wirken länger als Flüssigkeiten oder Breie, da sie im Magen zurückgehalten werden. Von festen Stoffen hat Fleisch, dann Milch, Ei und fetter Fisch den höchsten Sättigungswert, Brot, Kartoffeln viel weniger. Fett und HCl im Duodenum wirken ebenso wie auf die Sekretion (§ 188) auf die Entleerung des Magens hemmend.

§ 194. Dünndarm.

Nach Beendigung der Magenverdauung gelangt nun das Gemisch, das man als **Chymus** bezeichnet, durch den Pylorus in den Darm. Dabei ist auch die Dauer des Verweilens der einzelnen Nahrungsbestandteile im Magen sehr verschieden. Am schnellsten verläßt ihn das Wasser. Der Übertritt der verdauten Mengen geschieht nicht in kontinuierlichem Strome, sondern in einzelnen „Güssen“, weil sich nach jedem Durchtritt des sauren Breies der Pylorus durch einen Reflex schließt und sich erst wieder öffnet, wenn das Duodenum frei von saurem Chymus ist. Auch der Übertritt von Fett in den Darm bewirkt einen reflektorischen Pförtnerverschluß. Das durchgetretene Gemisch ist durchtränkt mit Salzsäure und Pepsin, enthält ferner Fett, Stärke und ihre Abbauprodukte, event. Cellulose usw., Reste unveränderten Eiweißes sowie Albumosen und Peptone. Dieses Gemisch soll nun also den Fermenten des Darmes dargeboten werden. Dazu ist es nun in dieser Form ungeeignet. Die saure Reaktion würde die Wirkung aller Darmfermente völlig aufheben.

Sollen also die Darmfermente Trypsin, Erepsin usw. in volle Wirksamkeit treten, so muß die saure Reaktion des Gemisches zunächst schwach alkalisch gemacht werden. Dazu dient die Sekretion des Darmes selbst, sowie das sehr bald hinzutretende Pankreassekret und Lebersekret, die sämtlich Karbonate enthalten und schwach alkalisch sind. Es wird dadurch die schädliche Säure neutralisiert und gleichzeitig dem Gemisch eine schwache Alkalinität verliehen, die für die Wirkung des Trypsins optimal ist, nämlich eine Wasserstoffzahl von ca. 2×10^{-8} . Nach neueren Untersuchungen soll freilich der optimale p_h für Trypsin = 6 sein und dementsprechend der Darminhalt p_h von 4—6,5 zeigen. Soweit also das Gemisch vollkommen flüssig ist, wird in ihm auch in demselben Maße, wie die Acidität verloren geht, auch die Wirkung des Pepsins aufgehoben.

Trotzdem aber läßt sich im ganzen Darmtraktus bis in den Dickdarm hin noch wirksames Pepsin nachweisen, und zwar befindet es sich anscheinend in fester Adsorption an die noch vorhandenen Stücke von Eiweiß, namentlich im Inneren dieser Stücke. Dadurch wird das Pepsin vor der Wirkung des Alkalis einerseits geschützt, während andererseits diese Einrichtung es gestattet, daß auch das Pepsin noch gerade im Innern dieser Klumpen eine dauernde Wirkung solange entfaltet, bis sie zum Teil von außen angefressen werden, zum Teil von innen her zerfallen und so schließlich auch der weiteren Auflösung unterliegen (*Abderhalden*).

Es werden also die Eiweißkörper gleichzeitig noch durch die Restwirkung des Pepsins und durch die sodann einsetzende, auch in der Lösung erfolgende Wirkung des Trypsins und der übrigen Darmproteasen angegriffen, und gleichzeitig setzt die restlose Aufarbeitung auch der anderen Nährstoffe ein. Die durch die Amylase des Speichels noch nicht abgebauten Kohlehydrate werden quantitativ in Zucker umgesetzt, wobei die Amylase und Maltase des Pankreas die Hauptarbeit leisten, die Fermente des Darmsaftes selbst sie unterstützen.

Rohrzucker wird durch die Invertase des Darmsaftes gespalten. Milchzucker durch die Laktase des Darmes und Pankreas.

Wo diese, wie bei den meisten Erwachsenen, nicht vorhanden ist, wird Milchzucker nicht resorbiert, gelangt in den Dickdarm und wird hier vergoren, so daß Milch zu Gäsärungen und Darmreizung Veranlassung gibt.

Die Fette werden von der mit Hilfe der Gallensalze energisch aktivierten Lipase zum größten Teil in Fettsäure und Glycerin gespalten. Wieweit das Lecithin der Nahrung gespalten wird, und in welcher Form es resorbiert wird, ist unbekannt. Jedenfalls enthält die Darmwand stets Cholin, das dort eine regulierende Rolle spielt und wohl durch Aufspaltung von Lecithin entsteht (vgl. bei Sekretin § 190).

Die Produkte der peptischen Vorverdauung der Proteine werden zunächst von dem durch die Enterokinase aktivierten Pankreassekret weiter verarbeitet. Dabei entstehen zunächst durch die eigentliche Tryptase (§ 111) einfachere Polypeptide, die zum Teil auch durch die Peptasen des Pankreas selbst weiter in Aminosäuren gespalten werden (namentlich die Tyrosin und Tryptophan enthaltenden Polypeptide). Ein Teil der Polypeptide ist aber gegen diese Peptasen resistent; und um auch diese zu bewältigen, greift nun das Erepsin des Darmes ein, das sämtliche hier vorkommende Polypeptide sehr schnell in freie Aminosäuren zu spalten imstande ist.

Theoretisch könnte also der Gesamtvorrat an Eiweiß, das überhaupt den Verdauungsenzymen zugänglich ist, glatt in Aminosäuren im Darm zerfallen; und in der Tat sind einfache Aminosäuren im Darminhalt nachgewiesen worden. Es ist auch dieser Modus in der Norm sicher die Hauptsache; er scheint aber nicht ganz quantitativ zu verlaufen. Es treten wohl jedenfalls auch Polypeptide noch in den Stoffwechsel über, und die Fälle, wo auch höhere Komplexe, ja sogar genuines Eiweiß übertritt, sind sicher nicht selten. Man kann dies durch übermäßige Fütterung besonders mit genuinem Eiweiß (Serum, Hühnerei) direkt mit Hilfe der Präzipitinreaktion (§ 126) nachweisen. Namentlich eine Insuffizienz der Magenverdauung bei übermäßig großer Eiweißzufuhr bedingt die Insuffizienz auch der Darmverdauung. Indessen besagen diese Resultate bei abnormen Bedingungen wenig für den regelmäßigen Ablauf.

Der Darmverdauung nach einer ausreichenden Vorverdauung mit Pepsin unterliegen die allermeisten Eiweißstoffe der Nahrung.

Gänzlich ungelöst bleiben eigentlich nur einige Keratine. Einige Eiweißkörper sind an sich gegen Trypsin ziemlich resistent, verlieren aber diese Eigenschaft nach der Vorbehandlung mit Pepsin. Dazu gehören einerseits einige Proteide, wie z. B. Glutin, Elastin, sowie einige genuine Eiweiße, vor allem Serumalbumin. Dies liegt vermutlich an einer besonderen Konfiguration dieser Substanzen, die der lebenden Substanz immerhin noch näher stehen als andere Proteine. Wenigstens findet sich diese Eigenschaft erheblich verstärkt bei wirklich lebender Substanz. Lebende Zellen sind gegen Trypsin praktisch resistent. Blutkörper, Amöben, ebenso auch das Darmepithel selbst und die Eingeweidewürmer werden vom Trypsin überhaupt nicht angegriffen. Zum Teil liegt das wohl an der Produktion eines Antitrypsins, aber ganz ausreichend scheint mir diese Annahme nicht zu sein. Komplizierte Substanzen werden teilweise gespalten, so die Nukleoproteide in Histone und Nukleinsäuren, das Hämoglobin in Hämatin und Globin; die Eiweißanteile werden dann weiter verändert. Die Phosphorproteide, wie Casein, zerfallen wie die anderen Proteine, der Phosphor wird dabei in späteren Stadien des Abbaues als Phosphorsäure freigesetzt.

§ 195. Ausnutzung der Nahrung.

Unter normalen Verhältnissen, wenn alle Fermente des Darmtraktes in voller Tätigkeit sind, erfolgt der Abbau der Nahrungsstoffe in großer Vollständigkeit. Von den in reiner Form dargebotenen Fetten, Kohlehydraten

und Proteinen werden mehr als 95₀ resorbiert, wie man sagt „ausgenutzt“, wobei zu bedenken ist, daß bei der Bewegung durch den Darm ein kleiner Teil der schon gespaltenen Stoffe selbst bei tadellosem Funktionieren der Resorption weiterbefördert wird und in den Enddarm gelangen kann. Man kann also sagen, daß die Aufspaltung solcher Stoffe im Darm quantitativ verläuft.

Das ist bei den häufig großen Mengen und der relativ kurzen Zeit eine erstaunliche Leistung der Darmfermente. Ihr Verständnis wird uns dadurch näher gebracht, daß die Bedingungen für eine maximale Wirkung sehr günstige sind. Vor allem ist es neben der Einstellung der optimalen Reaktion das schnelle Fortschaffen der sonst der Fermentwirkung so hinderlichen Abbauprodukte (§ 101), das zur Beförderung der Spaltung beiträgt.

Indessen gilt diese maximale Spaltung nur für den Fall, daß man reine Nahrungsstoffe zuführt. Man kann diesen Fall realisieren, wenn man einen Hund mit Fleisch, Fett und Zucker (oder Stärke) füttert. Dann ist in der Tat die Ausnützung der Nahrung praktisch ohne Verlust. Sobald man aber eine Kost zuführt, die unverdauliche Elemente enthält, gestalten sich die Ausnützungswerte ganz anders. Bei Carnivoren sind dies Haut, Sehnen und Knochen der verzehrten Tiere, beim Omnivoren und Herbivoren vor allem die Zellulosen, die in allen Pflanzenzellen vorkommen. Zellulose wird im oberen Dünndarm, wenn überhaupt, nur in äußerst geringer Menge gespalten. Es bleiben also die gesamten Mengen zugeführter Zellulose nach der eigentlichen Verdauung übrig und gelangen weiter in Ileum und Dickdarm.

Damit allein wäre aber die Ausnutzung der eigentlichen Nahrungsstoffe ja nicht gemindert, wenn nicht noch ein Weiteres dazu käme. Die Hüllen der Zellulose umgeben andere wertvolle Bestandteile der Pflanzenzelle, namentlich Eiweiß mit einer so festen Schicht, daß die Verdauungsekrete gar nicht herankönnen. Bestimmt man also vorher z. B. in Erbsen, Pilzen usw., das Eiweiß, und glaubt man damit dem Organismus wirklich Eiweiß zugeführt zu haben, so sieht man nachher, daß ein großer Teil dieses Eiweiß in den Samen usw. stecken geblieben und nicht ausgenutzt worden ist. Unter allen Umständen wird also die Ausnutzung der Nahrung im Dünndarm ganz erheblich durch Anwesenheit von Zellulose beeinträchtigt. Der Grad ist allerdings sehr verschieden und wird durch Kochen, feines Reiben oder Zerquetschen, gutes Kauen usw. verändert, hängt im übrigen auch von der Art der Zellulose ab usw. Das sind aber rein praktische Fragen, die man generell gar nicht beantworten kann.

§ 196. Vorgänge im Dickdarm.

Diese nicht verdauten Massen gelangen also in den unteren Teil des Ileums und den Dickdarm und vereinigen sich dabei mit den Resten der wirklich verdauten Nahrungsstoffe. Diese sind nach neueren Befunden am Menschen mit Blinddarmfistel gar nicht so unbedeutend. Es gelangen sowohl Zucker, wie Stärke und Eiweiß bis dahin. Es kommt aber noch etwas hinzu, nämlich Stoffe aus dem Darne selbst. Die Sekrete, Fermente und Galle, werden nur zum Teil wieder aufgenommen, zum Teil werden sie weiter im Darm dem Ausgange zu befördert. Namentlich gilt dies für die Galle, die ja auch als Exkret anzusehen ist. Dazu kommen abgeschilferte Epithelien des Darms, Schleim und Leukocyten. Im Ileum und Dickdarm beginnen nun Prozesse ganz anderer Art wie im Dünndarm, es treten nämlich die Bakterien auf den Plan. Sie beginnen nun, das Gemisch von Eiweiß, Resten von Fett und Stärke, sowie von unverdauten Pflanzenstoffen, namentlich Pentosanen und Zellulosen, durch Gärungen zu bearbeiten. Dabei sind vor allem zwei typische

Vorgänge zu trennen: einerseits die Eiweißfäulnis und andererseits die Gärung der Kohlehydrate, vor allem der Zellulose.

Die Eiweißfäulnis spaltet den noch vorhandenen Rest der Proteine zunächst in Aminosäuren, die dann aber sehr schnell weiter verändert werden, indem sich Fettsäuren usw., sowie aus den aromatischen Kernen Phenol, Indol usw. bilden (§ 42). Von diesen Stoffen wird ein Teil resorbiert, von diesen wieder ein kleiner Teil, die Fettsäuren, als Nährstoff verwertet; während die aromatischen Stoffe zwar in den Stoffwechsel gelangen, aber bald wieder entgiftet als Ester der Schwefelsäure (§ 42) und Glukuronsäure zur Ausscheidung kommen. Ein Teil bleibt im Darm und gelangt in den Kot.

Im ganzen ist also die Fäulnis der Stoffe im Darm keine nutzbringende Erscheinung für den Organismus und kann bei übermäßiger Entwicklung sogar Schäden verursachen. In der Norm wird ein solches Übermaß gerade durch die saure Gärung der Kohlehydrate verhindert.

Dem ganz entgegen ist die Gärung der Zellulose eine durchaus zweckmäßige Anpassung. Bei den Tieren, die große Mengen Pflanzennahrung aufnehmen, ist sie, sei es wie bei Rindern usw. im Pansen, oder bei den nicht wiederkäuenden Pferden vor allem im Coecum, eine sehr wesentliche Quelle von Nährstoffen. Die Pflanzenfresser haben einen sehr geräumigen Darmkanal, in dem die Nahrung lange verweilt und ausgiebig durch Gärungen verändert wird. Die Darmlänge ist bei Katze und Hund etwa das dreifache, beim Menschen das achtfache, bei Wiederkäuern das 27fache der Körperlänge. Es bilden sich bei diesen Gärungen zwar auch eine Menge unverwertbarer Stoffe, vor allem Wasserstoff und Methan, die mit den Darmgasen ungenützt den Körper verlassen (s. u.); es bilden sich aber auch reichlich wirklich verwertbare Stoffe. Die Bakterien spalten zunächst die Zellulose in Traubenzucker, vielleicht wird dieser z. T. direkt aufgenommen. Dann aber werden als wesentlichste Produkte Milchsäure, Buttersäure usw. gebildet, die im Stoffwechsel mit ihrem vollen Brennwert ausgenützt werden können. Auch die Leiber der Bakterien selbst werden verdaut und resorbiert.

Zu diesen direkten Wirkungen der Gärung kommt noch die ebenso wichtige indirekte, nämlich die Freilegung an sich verdaulicher Nährstoffe (Eiweiß, Stärke) durch Aufschließung der Zellwände (s. o.). Diese spielt auch beim Menschen eine Rolle.

Auf diesem Wege können immerhin mehr als 50% der Energie der zugeführten Zellulose bei Pflanzenfressern ausgenützt werden. Beim reinen Carnivoren, wo die Gärungsvorgänge im Darm äußerst geringfügig sind, ist die Zellulose nach *Rubner* in nur geringem Umfange (10–20%) verwertbar, auch beim omnivoren Menschen und Schwein von ziemlich geringem Wert, doch schwankt diese Zahl stark je nach der Natur der sog. Zellwandstoffe, die z. B. in jungen Gemüsen und Kartoffeln viel besser aufgeschlossen werden, als die eigentliche Zellulose. Auch die Pentosane werden relativ gut verwertet.

Diesen Tatsachen entsprechen die Ergebnisse von Versuchen, die man an völlig bakterienfreien Tieren angestellt hat, um die Bedeutung der Darmbakterien festzustellen. Sie haben ergeben, daß Meerschweinchen bei leicht verdaulicher Kost ganz normal gedeihen, während Hühner bei Körnerfütterung eingingen, da sie diese ohne Aufschließung der Zellwand nicht verdauen konnten.

Rubner weist neuerdings mit Nachdruck darauf hin, daß die reichlich

„Ballast“ enthaltende Nahrung für den gesunden menschlichen Darm entbehrlich und unzutraglich ist. Dies gilt besonders für stark kleiehaltiges Brot, das trotz aller Anpreisungen für den Menschen unzweckmäßig ist. Ein Ausmahlen über 82 % ist ernährungsphysiologisch sinnlos, — wenn man nicht bewußt das Kleiebrot als Abführmittel gibt.

Bei den Gärungen entstehen andererseits namentlich bei Wiederkäuern sehr erhebliche Verluste dadurch, daß die Bakterien auch leicht verdauliche Nährstoffe (Stärke usw.) vergären, und ein Teil dieser Gärprodukte nutzlos den Körper verläßt. („Nahrungsdepression“, wenn man z. B. Kühen gleichzeitig Rauhfutter und z. B. Melasse gibt.) Im übrigen gilt die gute Ausnützung nur für reine Zellulose. Die mit Lignin usw. inkrustierte Zellulose des Strohes und noch mehr die des Holzes ist auch für die Gärungsmikroben fast unangreifbar. Diese Stoffe werden also sehr schlecht ausgenützt. Daher die vielen Bemühungen, den Futterwert dieser Stoffe durch Entfernung der verholzenden Substanzen mit Alkalien oder Säuren („Aufschließung“) zu verbessern.

Beim Herbivoren hat die Symbiose mit den Darmbakterien noch einen anderen sehr interessanten Effekt. Die Pflanzennahrung, namentlich Gras usw., enthält nämlich sehr reichlich stickstoffhaltige Stoffe, die aber nicht Eiweiß sind, vor allem Asparagin. Dies ist nun bei Carnivoren nicht imstande, Eiweiß zu bilden, wohl aber bei Herbivoren. Der Grund ist der, daß sich die Darmbakterien aus diesen „Amiden“ ihr eigenes Zelleiweiß aufbauen, und daß nun tierische Körper dieses neugebildete Bakterieneiweiß als Nahrungsmittel im Darm zerlegen und seine Bruchstücke resorbieren kann. Freilich beruht diese eiweißsparende Wirkung der Amide zum anderen Teil auch darauf, daß die Bakterien es überhaupt benützen können, während sie im anderen Falle wertvolles Eiweiß angreifen würden (namentlich bei der Pansengärung). In diesem Sinne wirken bei Wiederkäuern auch Harnstoff und sogar einfache Ammonsalze eiweißsparend (*Weiske, Zuntz*).

§ 197. Kot.

Was nun nach allen diesen Umwandlungen noch übriggeblieben ist, wandert weiter nach dem Anus zu und wird zuletzt zum Kote. Es geht schon aus dem Gesagten hervor, daß dessen Zusammensetzung je nach der Nahrung eine durchaus verschiedene sein muß. Der Hungerkot und der ihm sehr ähnliche Kot bei reiner Fleischkost oder sonstiger völlig verdaulicher Nahrung enthält fast ausschließlich Substanzen des Körpers selbst, nämlich Darmsekrete, Galle, Epithelien usw., wie oben erwähnt. Der Kot bei gemischter Kost dagegen enthält Reste aller möglichen Nahrungsmittel, verändert durch allerlei Gärwirkungen usw., sowie sehr große Mengen von Bakterien.

In Prozenten der aufgenommenen Nahrung beträgt der Trockengehalt des Kotes nach *Rubner* bei durchaus verdaulicher Kost 4–5%, bei Fett, Milch, Kartoffeln 8,5–9,5%, bei Schwarzbrot 15%, bei Gemüse bis über 20%. Auch der Stickstoff der Gemüse wird sehr schlecht ausgenützt. Es erscheinen 25–60% im Kote wieder, bei Früchten oft mehr als 100%.

Wir ersehen daraus, daß die ständig geübte Methode, den Kot bei Stoffwechsellbilanzen nicht auf die Debetseite zu setzen, sondern seine Werte gleich von der Einnahme abzuziehen (§ 150), einen prinzipiellen Fehler in sich schließt. In Wirklichkeit enthält ja der Kot immer auch Körperstoffe, nimmt also einen Teil der Abnutzungsquote auf, die man sonst auf die Debetseite setzt. Und doch ist dieser Modus in der Praxis berechtigt. Bei den großen Kotmengen nach gemischter Kost wäre es ganz unmöglich, den Anteil der Körperstoffe im Kot von denen aus der verdauten Nahrung zu sondern, da geht es also gar nicht anders. Und im Hunger oder bei reiner Fleischkost kann man ohne wesentliche Fehler annehmen, daß von den zugeführten Nährstoffen eben auch dieser Verlust gleichmäßig mit den anderen Abnutzungen wieder gedeckt wird, so daß es also zahlenmäßig auf dasselbe hinauskommt, ob man ihn gleich von den Einnahmen abzieht oder nachher auf der Ausgabeseite verbucht. Dagegen begeht man bei Herbivoren einen großen Fehler, wenn man die Darmgase nicht berücksichtigt, die in sehr großen Mengen auftreten. Nach *Zuntz* kann der Methankohlenstoff bis 10% des gesamten aufgenommenen Kohlenstoffes

betragen. Der Abgang von Wasserstoff und Methan kann an Kohlenstoff und Energie ganz erhebliche Verluste bedingen, die unbedingt in der Bilanz berücksichtigt werden müssen. Diese sind aber nur im kompletten Respirationsversuch nach *Regnault* und *Reiset* (§ 150) zu analysieren. Außerdem ist noch zu beachten, daß durch Auftreten von Wasserstoff und Methan eine gewisse Menge von Sauerstoff aus den Zellulosen verfügbar wird und im Stoffwechsel den eingeatmeten O₂ vertreten kann. Es wird also durch diese Darmgärungen der RQ $\frac{\text{CO}_2}{\text{O}}$ erhöht. Auch das ist bei der Aufstellung der Bilanz zu berücksichtigen. Einen Anteil am Stoffwechsel nehmen beide Gase nicht, obwohl sie ins Blut übergehen können; sie werden dann restlos mit der Lungenluft ausgeschieden.

C. Resorption.

§ 198. Mechanismus.

Unter Resorption versteht man die Aufnahme der in den verschiedenen Abteilen des Digestionstraktus vorbereiteten Nährstoffe in die Darmwand zum Zweck der Überführung in die Blutbahn, sowie die gleichzeitig damit erfolgenden chemischen Veränderungen der Stoffe.

Die Resorption unterliegt verschiedenen Beschränkungen örtlicher und allgemeiner Natur. Örtlich können wir von einer eigentlichen Resorption fast nur von seiten der Epithelien des Dünndarms sprechen. Die Resorption vom Magen wird von vielen überhaupt bestritten, nach anderen werden nur Wasser und geringe Mengen Fett, z. B. aus Milch, ferner Zucker und Alkohol von der Magenwand aufgenommen; in jedem Falle ist eine Anteilnahme an der Resorption der eigentlichen Nährstoffe gering zu veranschlagen. Andererseits nimmt der Dickdarm bei normaler Verdauung nur noch sehr wenig, hauptsächlich Wasser auf, so daß seine Funktion im wesentlichen eine Eindickung der Reste zum Zwecke der Kotbildung darstellt. Es nimmt aber auch der Dünndarm nur gelöste Stoffe auf; sie zu bilden, ist ja einer der Zwecke der Verdauung. Nur beim Fett wissen wir nicht sicher, ob nicht auch eine Aufnahme der außerordentlich feinen Tröpfchen der durch die Galle erzeugten Emulsion ohne Lösung möglich ist.

Es handelt sich also im wesentlichen um die Aufnahme von Wasser und gelösten Stoffen an der gesamten Oberfläche des Dünndarms, die man beim erwachsenen Menschen auf etwa 8000 qcm ohne Zotten¹⁾ und 4qm mit Zotten schätzen kann. Diese gewaltige Oberfläche wird durch die zahlreiche Verästelung der Darmzotten bewirkt, die als die resorbierenden Elemente anzusehen sind. Wir finden hier also Zellen, die von einer Flüssigkeit umspült werden und nun aus dieser Stoffe aufnehmen sollen. Es gelten also hier zunächst dieselben Gesetze, wie sie für jedes Zusammentreffen von Zellen mit umgebenden Flüssigkeiten gelten, die wir erst bei der Besprechung der allgemeinen Fragen (§§ 215ff.) genauer schildern werden. Hier sei also nur angeführt, daß bei der Darmresorption erstens Filtrationsprozesse mitwirken, d. h. Eindringen von Lösungen in die Zotten durch einen höheren Außendruck, als er im Innenraum, dem Chylusraum, herrscht. Diese geforderten Druckdifferenzen können vorhanden sein.

¹⁾ Nach *v. Pirquet* gilt für alle Säugetiere ungefähr das Gesetz, daß die Darmfläche ist = Kubikwurzel aus dem zehnfachen Körpergewicht in g, ins Quadrat = (10 Gewicht)^{2/3}. Dieser Wert ist entscheidend für das Maß an Nahrungsaufnahme (vgl. § 176).

Ferner finden zweifellos Diffusions- und osmotische Vorgänge statt. Wenn der Darminhalt hypotonisch ist, kann er auf diese Weise Wasser in das Körperinnere abgeben. Es können aber auch gelöste Stoffe mit dem Diffusionsgefälle aus dem Darm ins Blut usw. herausgehen, und zwar geht ein Teil je nach dem Permeabilitätsverhältnissen der Zellen durch diese selbst hindurch oder zwischen ihnen (*Höber*). Und drittens spielen auch hier die kolloidchemischen Vorgänge der Permeabilitätsveränderungen durch Quellung und Adsorption, speziell der Ionenadsorption ihre ungemein wichtige Rolle.

Aber diese rein physikalisch-chemischen Vorgänge können die Erscheinungen bei der Darmresorption nicht aufklären. Zwei Eigentümlichkeiten sind es, die bisher allen einfachen Erklärungsversuchen trotzen und vorläufig nur auf spezifische Zellkräfte zu beziehen sind.

Die eine ist die Tatsache, daß die Darmschleimhaut ausgesprochen wählerisch in der Aufnahme ist, wie eben alle anderen lebenden Zellen auch. Sie nimmt von den im Wasser gelösten Zuckern nur die Monosen auf, die Biosen nicht; von allen Schwermetallionen nur das Eisen usw. Auch hier finden wir ferner die Bevorzugung lipoidlöslicher Stoffe bei der Aufnahme in der Zelle wieder.

Die zweite Tatsache ist die Ausbildung allein eines Flüssigkeitsstromes vom Darmlumen nach dem Körperinnern zu. In der entgegengesetzten Richtung, vom Blut in den Darm, ist der Durchgang durch die Darmwand mindestens sehr viel geringer, da die Tätigkeit des Darmes als Exkretionsorgan sich fast ganz auf den Dickdarm beschränkt. Der Darm besitzt also eine ausgesprochene „Seitigkeit“.

Diese beruht z. T. jedenfalls auf einer spezifischen Triebkraft des Epithels. Dies zeigt ein schöner Versuch von *Reid*: Wenn man eine lebende Darmwand als Diaphragma anwendet, auf dessen beiden Seiten 0,9%ige Kochsalzlösung ist, so geht doch so lange Lösung von der Epithelseite zur Serosaseite, bis das Gewebe abgestorben ist. Dabei tritt eine nachweisbare Steigerung des Energieverbrauches ein: es wird also Arbeit geleistet. Diese ist z. T. eine Pumparbeit, indem die einzelne Darmzotte abwechselnd den zentralen Chylusraum verengt und erweitert und dadurch den Inhalt des Darmes in den Chylusraum befördert (*Brücke*). Diese Erklärung scheint aber nicht allein ausreichend zu sein. Denn der Darm kann auch wie die Niere direkt Konzentrationsarbeit leisten, d. h. Stoffe gegen das osmotische Gefälle transportieren. Das ist ebenso wenig ohne weiteres durch die „Pumpe“ zu erklären, wie die elektive Aufnahme der Eisenionen. Es ist also wahrscheinlich eine Quellungsarbeit (§ 68). Indessen ganz zweifellos können wir die „Seitigkeit“ des Stromes noch nicht aufklären.

Dieser Strom von Darmlumen körperwärts führt nun alles mit sich, was gelöst und resorbierbar ist.

§ 199. Wasser, Salze, Zucker.

Zunächst wird also Wasser, und zwar mit sehr großer Schnelligkeit, resorbiert, ferner die meisten Neutralsalze.

Bei diesen zeigen sich nun schon sehr auffallende Besonderheiten, die stets ausgesprochen zweckmäßig anmuten. Daß von allen Schwermetallsalzen nur die des Eisens (schon die des nahe verwandten Mangans nicht) aufgenommen werden, weil sie der Körper braucht, ist schon erwähnt; ferner zeigt die Aufnahme auch der häufigsten Anionen auffallende Unterschiede. So wird das Cl als Natriumchlorid ganz besonders leicht resorbiert (Rückresorption der großen Mengen Chlor aus dem Magensaft!), das SO_4 (Natriumsulfat, Magnesiumsulfat) sehr schlecht, so daß es im Darm verbleibt und als Abführmittel wirkt. Auch die so wichtigen Kalksalze werden relativ schwer resorbiert, es bleibt häufig ein

Teil im Kote zurück. Freilich sind gerade hier die Verhältnisse deswegen sehr undurchsichtig, weil der Darm andererseits geradezu als Exkretionsorgan für Kalk fungiert, der aus der Blutbahn in den Darm, wahrscheinlich den Dickdarm, ausgeschieden wird. Dasselbe gilt übrigens für Eisen, das hauptsächlich in den Dünndarm abgeschieden wird, wohl auch für Magnesium und Phosphate. Hier liegen also sehr komplizierte Verhältnisse vor.

Neben den Salzen enthält nun der Darminhalt die gelösten Abbauprodukte der Nahrung.

Von Kohlehydraten werden in der Norm ausschließlich die Monosen resorbiert. Es ist sehr auffallend, daß die Disaccharide, trotzdem sie in Wasser glatt löslich und leicht diffusibel sind, durch die Darmwand nicht hindurchgehen.

Man erkennt dies am besten am Milchzucker, wenn die Lactase fehlt. Er wird nicht resorbiert, sondern bleibt im Darm und wird erst z. T. durch die Bakterien vergoren. Wir stoßen hier also auf die Spezifität der resorbierenden Kräfte, wie wir sie immer finden, wenn sich eine Zelle aus der umgebenden Flüssigkeit das Geeignete aussucht, und die natürlich eine Grundbedingung für die Ernährung der Zelle auf Kosten der Nährflüssigkeit ist. Die Nichtaufnahme der Disaccharide durch die Darmzelle hat nun ihr völliges Analogon in dem Verhalten der Gewebszellen, die auch die Disaccharide, wenn sie direkt injiziert werden, nicht aufnehmen und oxydieren können: sie sind als solche eben überhaupt keine Nährstoffe. Sie müssen also ebenso zu Monosen gespalten werden wie die unlöslichen Kohlehydrate, Stärke resp. Glykogen.

Die den Kohlehydraten physiologisch nahestehenden Substanzen, wie Alkohol, Glycerin und einige Säuren (z. B. Milchsäure) werden gut resorbiert.

§ 200. Proteine, Fette.

Die Eiweißkörper werden auf den verschiedensten Stufen des Abbaues resorbiert. Während wir an der Tatsache festhalten müssen, daß geringe Mengen genuinen oder unbedeutend veränderten Eiweißes resorbiert werden können, ist es sicher, daß die Hauptmenge in Form von Aminosäuren, die geringere in Form von Polypeptiden, sei es einfacherer oder höherer Natur, Peptonen und Albumosen, resorbiert wird.

Der größte Teil davon geht tatsächlich als solche in die Blutbahn über, ein Teil wird freilich bei dem Durchtritt durch die Zellen der Darmwand wieder zu Eiweiß regeneriert, und zwar in der Hauptsache zu den nicht organspezifischen Proteinen des Blutes selbst.

Wahrscheinlich tritt auch eine partielle Desaminierung schon in der Darmwand ein, wie das bei Fischen nachgewiesen ist.

Sehr große Schwierigkeiten hat das Problem der Resorption der Fette gemacht; es ist auch heute nicht absolut geklärt. Man findet sogleich hinter der Darmwand, in den Lymphräumen, das Fett wieder als Neutralfett vor, und zwar dasselbe Fett, wie es mit der Nahrung aufgenommen war. Man nahm deshalb früher allgemein an, daß das Fett von der Darmwand als solches, in fein verteilter Tröpfchenform, emulgiert, rein mechanisch aufgenommen und so weiter transportiert würde. In diesem Ausmaß ist das aber jedenfalls nicht der Fall. Wir wissen vor allem durch *Pflüger*, daß zum mindesten der größte Teil der Fette im Darm in Fettsäure und Glycerin gespalten wird; und beide Teile für sich, die ersteren in Form von Seifen oder in Bindung als Choleinsäure (§ 45) resorbiert werden. Es muß dann also schon innerhalb der Darmwand wieder eine Synthese zu Neutralfett erfolgen. Daß dies die Darmwand leisten kann, ist sicher; denn sogar bei der Fütterung freier Fettsäuren oder der Ester mit anderen Alkoholen (§ 18) tritt Neutralfett im

Chylus auf, wobei also noch die Darmwand selbst das fehlende Glycerin beizusteuern hat (das wohl aus Zuckern gebildet werden muß) (*O. Frank*). Die Spaltung der Fette hat also nur den Zweck, sie in Wasser löslich zu machen; eine weitere Veränderung findet nicht statt. Ob daneben überhaupt eine Aufnahme feinsten Tröpfchen durch die Darmwand erfolgt, läßt sich allerdings nicht mit Sicherheit ausschließen.

Deren Mechanismus wäre freilich wieder unbekannt. Daß nicht ohne weiteres sehr fein verteilte Emulsionen vom Darm aufgenommen werden, sondern daß der Darm zum physiologisch brauchbaren echten Fett eine besondere Affinität hat, läßt sich zeigen, wenn man Fett zusammen mit fettähnlichen aber unbrauchbaren Substanzen, wie Paraffin oder Lanolin, zusammen emulgiert. Aus solchen Gemischen wird nur das echte Fett aufgenommen.

Über die Resorption des Lecithins usw. wissen wir so gut wie nichts. Die Nukleinsäuren werden nach *Thannhauser* wohl hauptsächlich als Nukleotide resorbiert.

§ 201. Übergang in Blut und Lymphen.

Sämtliche Nährstoffe gelangen nach der Resorption und der damit verbundenen Umformungen entweder direkt in die Blutkapillaren oder zunächst in die Lymphräume hinter den Zotten. Während aber alle wirklich oder kolloidal gelösten Stoffe aus diesen sehr schnell in die Blutkapillaren übertreten, ihren weiteren Weg also in der Blutbahn nehmen, bleiben die ja wieder sofort korpuskulär gewordenen Fette in der Lymphbahn und gelangen erst durch die größeren Lymphgefäße und den Ductus thoracicus in die Blutbahn.

Im Blute finden sich also jedenfalls alle Produkte der Darmresorption wieder, neben den wirklichen Verdauungsprodukten noch andere Stoffe, die aus der Nahrung mehr oder weniger unzersetzt den Darm passiert haben, darunter auch noch wichtige Körperstoffe, wie z. B. Lecithin, ferner Cholesterin usw. Außerdem aber treten noch allerlei akzessorische Substanzen aus der Nahrung über, die keinen Zweck für den Stoffwechsel erfüllen und schleunigst wieder eliminiert werden müssen, z. T. unter Entgiftung. Solche Substanzen sind außer den Fäulnisstoffen, z. B. Phenole, Indoxyl, noch Pflanzenstoffe, wie Benzoesäure, Betain, Oxalsäure, die Basen des Fleisches, wie Kreatin und zahllose andere Stoffe, die gelegentlich in das Blut gelangen. Endlich werden auch Sekretstoffe mitresorbiert, wie das Cl' des Magensaftes, Fermente, Gallenstoffe, die dann wieder zu den entsprechenden Drüsen zurücktransportiert werden.

Das Blut ist nun das wichtige Transportmittel, das die echten Nährstoffe und die akzessorischen Stoffe im Körper verbreitet und zu den einzelnen Zellen zum Zwecke der Stoffwechselumwandlungen hinleitet.

Bevor es indessen zu den anderen Geweben hinkommt, hat das Blut noch eine sehr wichtige Station zu passieren, indem es vom Darmgebiet aus durch die Pfortader zur Leber gelangt. Hier wird nun schon eine Sichtung der Bestände vorgenommen, indem dieses Zentralorgan z. B. einerseits dem Blute Nährstoffe entnimmt, um sie zu thesaurieren (Eisen, Zucker), andererseits überschüssige Aminosäuren desaminiert und z. T. weiter abbaut, und endlich die körperfremden Stoffe auffängt, z. T. durch die Galle abgibt, z. T. entgiftet und wieder an das Blut zurückgibt. (Näheres s. bei Leber §§ 232ff.)

D. Chemie des Blutes.

§ 202. Konstante Zusammensetzung.

Wenn das Blut durch die Lebervene in den allgemeinen großen Kreislauf übergegangen ist, hat es seine normale Zusammensetzung, die es, wie § 136 bemerkt, nunmehr innerhalb engen Grenzen bei allen Zuständen des normalen Lebens beibehält. Wenn wir in Betracht ziehen, daß das Blut resp. die Lymphe das einzige Nährstoffreservoir für die Ansprüche der Körperzellen bildet; daß es aber außerdem das flüssige Medium darstellt, in dem die Zellen sich dauernd befinden, das also die für sie günstigsten Bedingungen, z. B. der Reaktion, des osmotischen Druckes usw. erhalten soll, so ist diese Konstanz der Zusammensetzung von größter Bedeutung. Sie bezieht sich sowohl auf das Wasser und die Salze des Blutes, die für seine physikalisch-chemischen Verhältnisse maßgebend sind, wie auf den Gehalt an Proteinen, Zucker usw. Das Gleichgewicht in der Zusammensetzung ist aber kein statisches, sondern ein dynamisches. In Wirklichkeit treten fortwährend in der Zusammensetzung des Blutes wesentliche Veränderungen ein; nur werden sie sehr schnell wieder ausgeglichen: diese Veränderungen rühren, um es kurz zu wiederholen, in der Hauptsache daher, daß entweder die Zellen Ansprüche an das Blut stellen, also gewisse Prozentsätze an Stoffen (Nährstoffe, Sauerstoff, bestimmte Ionen) sich vermindern, oder daß umgekehrt Sekretstoffe oder Abfallstoffe (inkl. Kohlensäure) aus den Zellen, oder Wasser aus den Geweben in das Blut gelangen. Im ersteren Falle gleicht sie sich aus durch Aufnahme von den Lungen (Sauerstoff) resp. vom Darm her oder aus den Depots, ev. auch aus lebender Substanz (§ 137) im letzteren durch Abgabe an Spezialzellen der Exkretion, hauptsächlich an Niere und Haut, sowie durch physikalische Ausgleichung an der Lungenoberfläche, soweit es sich um Gase, vor allem Wasserdampf und Kohlensäure handelt. Verschiebungen in der physiko-chemischen Konstanz werden ebenfalls durch Austausch mit den Geweben (Wasser) oder mit den Blutkörpern selbst, resp. durch Abgabe von CO_2 in den Lungen ausgeglichen. Die Menge des Blutes beträgt nach *Plesch* bei Männern in der Norm 5,3%, bei Frauen 5.1% des Körpergewichts.

§ 203. Körper und Plasma.

Das Blut stellt eine Suspension verschiedener morphotischer Elemente in einer Flüssigkeit, dem **Blutplasma** vor. Die Körperchen werden unterschieden als rote Blutkörper, weiße oder Leukocyten und endlich Blutplättchen.

Die Funktion der Blutplättchen (Thrombocyten) ist noch nicht sicher bekannt. Wahrscheinlich stehen sie in engem Zusammenhang mit der Blutgerinnung (§ 89), indem sie die Vorstufe des Fibrinfermentes, das Prothrombin, liefern.

Die **Leukocyten** stellen keine dem Blute allein zukommende Zellform vor, da sie auch sonst im Körper vielfach verbreitet sind (Lymphdrüsen, Knochenmark). Man unterscheidet unter ihnen verschiedene Formen, die auch verschiedenen Geweben entstammen, vor allem die Lymphocyten mit einfachen Kernen und die eigentlichen Leukocyten mit polymorphen Kernen. Es sind frei lebende Zellen, die eigentlich nur in Symbiose mit dem Organismus stehen, aber doch mannigfache Funktionen erfüllen. Abgesehen von ihrer hier nicht

näher zu schildernden Bedeutung als Polizeitruppe, die auf eingedrungene fremde Zellen usw. Jagd machen (Phagocyten), sind sie auch die Träger sehr wirksamer Fermente, die gelegentlich auch in das Plasma übergehen, und ebenso zahlreicher Immunstoffe (Komplemente usw.). Außerdem aber sind sie beim Transport einiger Nährstoffe, vor allem des Eisens, wahrscheinlich auch des Fettes, nicht unbeteiligt.

Am wichtigsten sind die **Erythrocyten**. Sie sind die einzigen Träger des respiratorischen Farbstoffes, des Hämoglobins, und damit die einzigen Vermittler der Sauerstoffaufnahme und des Transportes dieses wichtigen Nährstoffes in die Gewebe.

Das **Plasma** endlich ist der eigentliche Träger der Nährstoffe und der physikalisch-chemischen Grundeigenschaften des Blutes, wenn auch einige von diesen durch die Anwesenheit der Körper beeinflusst werden.

Für dieses Verhalten sei die Erhaltung der Reaktion des Blutes als Beispiel angeführt, das zugleich auf die komplizierten Mechanismen hinweist, mit denen das Blut seine physiologischen Aufgaben, bestimmte Stoffe aufzunehmen und wieder abzugeben, erfüllen kann.

§ 204. Physikalisch-chemische Konstanten.

Die Reaktion des Blutes ist äußerst schwach alkalisch. Die Konz. an Wasserstoffionen ist bei 38° ca. 5×10^{-8} , gegen eine Zahl von etwa 7×10^{-8} bei absolut reinem Wasser.

Dagegen ist die scheinbare Reaktion des Blutes ziemlich stark alkalisch. Dies zeigt erstens die blaue Reaktion auf Lackmuspapier, die daher kommt, daß das Natriumcarbonat des Blutes ein stark hydrolytisch dissoziiertes, also NaOH enthaltendes, Alkalisalz ist. Wichtiger ist, daß das Blut ebenfalls wegen seines Gehaltes an Carbonaten, vor allem Bicarbonat, eine erhebliche titrierbare Alkaleszenz besitzt, da stärkere Säuren CO₂ austreiben. Endlich kann das Blut aber auch noch erhebliche Mengen CO₂ aufnehmen und binden. Das liegt an seinem Gehalt an leicht dissoziierbaren Alkalieweißverbindungen, die durch CO₂ zerlegt werden, wobei Natriumcarbonat entsteht (§ 211) (*Zuntz, Hamburger*).

Diese Fähigkeit, CO₂ aufzunehmen, die Alkalireserve, ist natürlich wichtig in Anbetracht der Notwendigkeit, daß das Blut dieses Gas aus den Zellen aufnimmt und zur Lunge hinbefördert, um es dort abzugeben. Bei der Abgabe von CO₂ in den Lungen werden dann die Alkaliproteine wie der restituiert. Der Quotient $\frac{\text{CO}_2}{\text{NaHCO}_3}$ bleibt fast stets völlig konstant (*Henderson*).

Eine sehr merkwürdige Erscheinung ist, daß beim Einleiten von CO₂ in Blut die titrierbare Alkaleszenz des Plasma, also der Gehalt an Bicarbonat noch zunimmt. Dies läßt sich folgendermaßen erklären: Wenn in den Körpern durch CO₂ das Alkalieweiß zerlegt wird und HCO₃'-Ionen entstehen, so wandern diese in das Plasma aus und dafür treten äquivalente Mengen Cl'-Ionen in die Körper. Suspensiert man die BK. in Sulfat oder Nitrat, so können auch diese Anionen als Ersatz für HCO₃' in die Körper eintreten. Bei Abgabe von CO₂ kehrt sich die Wanderung wieder um. Der Grund für diese Ionenwanderung liegt in osmotischen Verhältnissen, weil die BK. mehr Alkalieweiß enthalten als das Plasma und infolgedessen in ihnen bei der Aufspaltung ein Diffusionsgefälle für HCO₃' in das Plasma hinein entsteht.

Es sind also die BK. für diese und wie es scheint auch für andere Anionen permeabel. Davon abgesehen aber gelten für den Austausch zwischen Blutzellen und Plasma ganz

genau dieselben Prinzipien, wie wir sie (§§ 215ff.) allgemein für den Austausch zwischen Zellen und Flüssigkeiten besprechen werden; im wesentlichen sind die BK. auch nur für lipoidlösliche Substanzen permeabel, für Salze nicht. Diese diffundieren also nicht zwischen BK. und Plasma, wie daraus hervorgeht, daß die BK. oft einen viel höheren Gehalt an Kalium zeigen als das Plasma (s. u.).

Der Gehalt des Blutes an NaHCO_3 (und der ähnlich als schwache Säuren wirkenden Proteine) verleiht dem Blut die sehr wichtige Eigenschaft, seine pH dann konstant zu erhalten, wenn durch Säurebildung im Stoffwechsel (§ 8) oder bei Vergiftung mit Mineralsäuren mehr H^+ -Ionen ins Blut gelangen. Diese werden dann vom Bicarbonat nach der Reaktion:



aufgenommen und als CO_2 entfernt. Erst wenn die Alkalireserve des Blutes erschöpft ist, tritt wahre „Acidosis“ auf. Diese Regulierung der pH durch Bicarbonate und andere Salze schwacher Säuren nennt man „Pufferwirkung“ (Sørensen).

Vom Gehalt an BK. sind ferner wenigstens z. T. die wichtigsten Konstanten des Blutes abhängig. Sein Sp. G. beträgt im Mittel 1055. Seine Viskosität oder innere Reibung wird bestimmt durch die Zeit, in der ein Volum durch eine enge Kapillare austropft, sie ist beim Gesamtblut ca. fünfmal so groß als die des dest. Wasser; beim Plasma wesentlich geringer.

Eine sehr wichtige Größe ist die Molekularkonzentration des Blutes, die durch die Erniedrigung des Gefrierpunktes gemessen wird. Dieser Wert (Δ) schwankt unbedeutend um $0,56^\circ$ herum. Von dem so gemessenen Gesamtwert an gelösten Molekülen kommt der allergrößte Teil auf Elektrolyte, speziell NaCl , das allein etwa 60% dabei ausmacht. Die anderen Stoffe, namentlich aber die Eiweißkörper, nehmen daran nur einen geringen Anteil. Denn die Gefrierpunktserniedrigung ist abhängig von der Zahl der Moleküle in echter Lösung, sie ist nur ein Ausdruck für den osmotischen Druck, den man auch direkt bestimmen kann. Er beträgt für Blut etwa 7 Atmosphären, davon $\frac{3}{4}$ auf Rechnung der Elektrolyte. Es haben zwar die Proteine einen kleinen osm. D., der aber gegen den gewaltigen Anteil der Elektrolyte ganz in den Hintergrund tritt. Um also den normalen — und für den Ablauf der Zellvorgänge notwendigen — osm. D., die **Homoiosmie**, aufrecht zu erhalten, werden nur Wasser und die Elektrolyte hin und her geschoben. Sinkt der osm. D. im Blut zu stark, wird also das Plasma hypotonisch, so nimmt es Salze aus den umgebenden Geweben auf und gibt Wasser an sie ab; erhöht er sich über das Maß, so gehen Salze in die Gewebe über und Wasser wird aufgenommen. Andererseits ist nach *Ellinger* auch der Quellungsdruck der Eiweißsole im Blut und sein Verhältnis zum Quellungsdruck der Gewebe ein sehr wesentliches Mittel des Ausgleiches zwischen Blut und Geweben (§ 220).

Ein Faktor, der ebenfalls von der Konz. abhängt, ist die elektr. Leitfähigkeit. Während aber der osm. D. ziemlich derselbe ist, ob wir Gesamtblut oder Plasma untersuchen, ist die L. des Blutes viel niedriger als die des Plasmas, weil sich die Körper so gut wie gar nicht an der Stromleitung beteiligen. Die el. L. ist ebenfalls eine in der Norm völlig konstante Größe.

§ 205. Erythrocyten.

Wenn wir Blut unter Ausschluß der Gerinnung sedimentieren oder besser zentrifugieren, so setzen sich die Körper zu Boden und trennen sich vom Plasma.

Die Unterschiede im spez. G. zwischen Plasma und BK. und damit die Sedimentierungsgeschwindigkeit sind nach der Tierart verschieden: Pferdeblut sedimentiert sehr schnell, Rinderblut sehr langsam. Menschenblut steht in der Mitte; jedoch schwankt dessen Absetzung, ist bei einigen abnormen Zuständen stark erhöht (Schwangerschaft, Fieber).

Die Verteilung beider Elemente ist so, daß, nach dem Volum gerechnet, ungefähr $\frac{1}{3}$ auf die Körper, $\frac{2}{3}$ auf das Plasma entfallen. Von den Körpern überwiegen zahlenmäßig die Erythrocyten außerordentlich: während sich im mm^3 Blut beim Manne etwa 5 Millionen rote finden (beim Weibe $4\frac{1}{2}$ Millionen), sind es der weißen nur etwa 10000.

Die Gesamtoberfläche der roten BK. beträgt etwa 3500 Quadratmeter, das 2000fache der Körperoberfläche. Von dieser gewaltigen Oberflächenentwicklung hängt die Funktion ab: Gasbindung und Gastransport.

Über die Chemie der roten BK. ist an dieser Stelle nur wenig zu sagen. Ihr Wassergehalt ist ca. 60%. Ihr Hauptbestandteil, beim Menschen ca. 35% resp. über 90% der Trockensubstanz, ist das Hämoglobin, an das ihre wesentlichste Funktion geknüpft ist. Daneben enthalten sie noch Phosphatide, Cholesterin und Salze, von denen bei vielen Tieren besonders der reiche Gehalt an K auffällt, während Na ganz fehlt (Schwein, Pferd) oder sehr zurücktritt (Mensch). Ob sie Zucker enthalten, ist zweifelhaft, es wird neuerdings wieder bestritten.

Die Salze sind in freier Form vorhanden (*Höber*); daß sie trotzdem aus der lebenden Zelle nicht herausgehen, hängt mit der Impermeabilität der Plasmahaut zusammen.

Wegen der Undurchlässigkeit ihrer Wand für Salze sind die Blutkörper sehr geeignet, die osmotischen Verhältnisse zu demonstrieren. Verdünnt man das Blut, so nehmen die Blutkörper Wasser auf: sie quellen; und erhöht man seine Konzentration durch Zusatz von Salzen, so wird ihnen Wasser entzogen, sie schrumpfen, nehmen die sog. Stechapfelform an.

Erst wenn man die Zellstruktur der roten Blutkörperchen zerstört, sei es durch stark hypotonische Flüssigkeiten oder durch chemische Mittel, tritt die sog. Hämolyse auf. Der Zellinhalt mit dem Farbstoff tritt vollständig in die Flüssigkeit aus, und es bleiben nur farblose Gerüste, die Stromata, übrig, die im wesentlichen aus Eiweiß, Lipoiden und Salzen bestehen.

Man nennt diesen Vorgang auch Lackfarbenmachen des Blutes, weil der ausgetretene Farbstoff sich klar und durchscheinend in Wasser löst, während das Blut bei intakten Zellen ein undurchsichtiges, „deckfarbiges“ Rot aufweist.

Die Hämolyse ist von den verschiedensten Seiten her mit großem Interesse untersucht worden. Es bietet dieser so leicht verfolgbare Vorgang des Farbaustritts ein bequem auch quantitativ verfolgbares Mittel dar, um den Einfluß verschiedener Stoffe der umgebenden Lösung auf eine Zelle zu studieren. Er führt direkt in die interessanteste aller Zellfragen, nämlich die Permeabilität der Zellwand hinein. Man mußte dazu Stellung nehmen, welche Umstände denn in der Norm den Farbstoff in der Zelle festhielten, welche Umstände die Struktur der Grenzschicht so verändern, daß nun der Farbstoff austreten kann.

Die Untersuchung führte zu der Annahme, daß diese Zellen umgeben sind von einer feinen Membran, die zum Teil aus Lipoiden bestehe, und zwar soll Cholesterin dabei vor allem beteiligt sein. (Näh. § 219).

In der Tat zeigen die meisten Mittel, mit deren Hilfe man Hämolyse erzielen kann, Eigenschaften, die eine Beeinträchtigung resp. Zerstörung einer lipoidhaltigen Membran

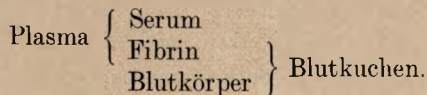
als wahrscheinlich anerkennen lassen. Außer einigen fettlösenden Stoffen (Äther, Gallensäuren, Seifen usw.) finden sich solche Hämolytine in pflanzlichen und tierischen Giften, z. B. bei Schlangen, ferner bei vielen Bakterien und endlich in dem Blutserum, und zwar sowohl im normalen als auch besonders in dem durch Injektion fremder BK. entstandenen Immunsrum. Letztere sind streng spezifisch, wirken nur auf die BK., die vorher injiziert waren, nicht auf die anderer Spezies¹⁾. Es hat sich nun herausgestellt, daß in diesen Stoffen entweder fettsplaltende Fermente oder Seifen usw. vorhanden sind, kurz Stoffe, denen man wohl eine Einwirkung auf eine Lipoidmembran rein chemisch zutrauen darf. Über diese Hämolytine s. § 126.

Indessen hängen diese Veränderungen der Permeabilität nicht allein mit der „Lipoidmembran“ zusammen. Auch hier treten vielmehr, wie bei allen Zellen, vor allem Adsorptionsvorgänge hinzu (§ 216).

§ 206. Blutplasma, Proteine.

Chemie der Blutflüssigkeit. Die Blutflüssigkeit hat je nachdem eine verschiedene Zusammensetzung, ob man sie vor oder nach der Gerinnung untersucht. Wenn man die Fl. nach Abzug der geformten Elemente, das **Blutplasma**, betrachtet, so enthält dieses einen Eiweißkörper, das Fibrinogen, das bei der Gerinnung sich als Fibrin abscheidet, also in der nach der Gerinnung übrig bleibenden Fl. nicht mehr vorhanden ist. Diese Fl., die man als **Blutserum** bezeichnet, kann man also so erhalten, daß man Blutplasma, das vorher von dem BK. befreit ist, zur Gerinnung bringt.

Man kann aber auch das ganze Blut zur Gerinnung bringen, indem man es nach dem Austritt aus den Gefäßen z. B. mit einem Holzstäbchen schlägt, defibriniert. Dann scheidet sich auch das Fibrin ab, nimmt aber die gesamten geformten Elemente mit in den Niederschlag hinein, den man dann als Blutkuchen bezeichnet. Wir haben also folgendes Schema:



Über die chemischen Hauptvorgänge bei der Gerinnung s. § 89.

Innerhalb der Gefäße erfolgt die Gerinnung nicht, weil nicht alle Komponenten der Thrombinbildung vorhanden sind. Es fehlt ein Agens, das erst beim Berühren der Wundränder durch das Blut hinzutritt. Die Gerinnung des Blutes an Wunden ist ein biologisch wichtiger Vorgang, da anderenfalls das Blut ungehemmt aus jedem kleinen Aderriß ausströmen würde. Bei einigen Menschen, bei denen diese Fähigkeit stark herabgesetzt ist, kommen solche Erscheinungen mit bedrohlichem Charakter vor (Hämophilie, Bluterfamilien). Die eigentliche Ursache dieser Anomalie ist trotz lebhafter Bemühungen noch nicht aufgeklärt.

Man kann auch die Blutgerinnung außerhalb der Gefäßbahn aufheben, wenn man Substanzen zusetzt, die die Bildung des Fibrinfermentes hemmen. Als solche benutzt man namentlich kalkfällende Stoffe, wie z. B. Oxalsäure, Fluoride usw. Aus solchen Lösungen kann man durch Zentrifugieren die BK. entfernen und reines Plasma gewinnen, das dann nach Zusatz von Thrombin in typischer Weise gerinnt. Auch durch Injektion einiger Gifte in den Körper selbst kann man die Gerinnbarkeit des ausströmenden Blutes aufheben, so z. B. durch Peptone und den Extrakt des Blutegels, das Hirudin. Die Ursachen dieser Veränderung sind noch nicht völlig aufgeklärt, wahrscheinlich wirken Antithrombine mit.

¹⁾ Diesen Umstand haben wir (§ 129) als Beleg für die Spezifität der lebenden Substanz angeführt.

Bei einigen Blutarten kann man Plasma auch dadurch erhalten, daß man das Blut sehr sorgfältig unter Vermeidung jeder Berührung mit den Geweben, mit Staub usw. auffängt. Dies gelingt bei Vogelblut und ermöglicht die Gewinnung völlig reinen Plasmas. Die Gerinnungsfähigkeit ist überhaupt etwas verschieden, so gerinnt auch Pferdeblut ziemlich langsam.

Die Hauptmenge der Eiweißkörper des Serums wird von den beiden Gruppen der Serumalbumine und Serumglobuline gebildet, und zwar überwiegt meist die Albuminfraktion.

Beide lassen sich durch Fraktionieren mittels Ammonsulfat usw. wieder in mehrere Untergruppen teilen, doch ist es sehr zweifelhaft, ob es sich dabei wirklich um chemisch verschiedene Proteine oder nicht vielmehr um kolloidchemische Unterschiede, z. B. im Dispersitätsgrad handelt. Ebenso wenig ist über die biologische Bedeutung der beiden Gruppen irgend etwas Sicheres bekannt, vor allem über die wichtigste Frage, welche sich etwa vorwiegend aus den Nährstoffen bildet und wieder zur Ernährung der Zellen dient. Wahrscheinlich sind sie von annähernd der gleichen physiologischen Dignität. Der Gesamtgehalt des Serums an diesen Proteinen beträgt 8—10%.

Außerdem findet sich noch ein Nukleoprotein im Serum, das aber wahrscheinlich im Plasma fehlt, und erst bei der Gerinnung aus Leukocyten oder Blutplättchen entsteht.

Endlich findet sich noch ein Glykoprotein im Serum, das Seromucoid.

Die Bluteiweißkörper zeigen wieder die absolute Konstanz, die allen wesentlichen Blutbestandteilen eigen ist. Sie bilden sich immer in gleicher Art und Menge aus den resorbierten Nährstoffen neu, selbst dann, wenn man Eiweißkörper verfüttert, die eine ganz abweichende Zusammensetzung zeigen.

So hat *Aberhalden* an Pferde große Mengen Gliadin verfüttert, einen an Glutaminsäure außerordentlich reichen pflanzlichen Eiweißstoff, und dann die Bluteiweißkörper dieses Pferdes hydrolysiert. Es fand sich nicht die geringste Abweichung vom normalen Gehalt an Glutaminsäure.

Ferner enthält das Blut Aminosäuren, nach neueren Angaben normal etwa 7 mg N auf 100 cm³ Blut. In pathologischen Seren (gesteigerter Eiweißzerfall), z. B. bei Phosphorvergiftung, akuter Leberatrophie (*Neuberg* und *Richter*) finden sich Aminosäuren usw. in erheblichen Mengen.

Einige andere stickstoffhaltige Substanzen des Serums sind ohne Zweifel Stoffe der Dissimilation auf dem Wege zur Ausscheidung. Als solcher „Reststickstoff“ kommen in erster Linie vor Harnstoff, etwa 0,1%, ferner Harnsäure, Kreatin, Kreatinin (ca. 1 mg auf 100 cm³), Hippursäure, Ammoniak in sehr geringen Mengen, sowie Indoxyl.

Wenn die Ausscheidung oder der weitere Abbau gestört sind, häufen sich diese Schlacken an, so Harnstoff bei Nierenstörungen, die Harnsäure bei Gicht (§ 61) usw.

§ 207. Blutplasma, sonstige Stoffe.

Genau dieselben Überlegungen gelten natürlich auch für die stickstofffreien Substanzen des Serums. Es handelt sich immer um geringe Mengen, die entweder als auf dem Wege zu den Zellen begriffene Nährstoffe oder auf dem Wege zur Ausscheidung begriffene Abfallstoffe anzusehen sind. Es kommen also geringe Mengen (0,04%) Fett und Glycerin, ferner Lipide, Cholesterin und seine Ester (0,1 resp. 0,15), sowie Glukuronsäure usw. im Serum vor. Alle diese Stoffe haben wohl keine Funktion in der Blutbahn, wenn auch ihre Messung bei manchen Stoffwechselkrankheiten wichtig ist, wenn sie auffällig vermehrt oder vermindert auftreten. Eine Ausnahme davon macht in gewissem Sinne der Zucker, insofern, als er ebenso wie die Proteine nicht als eine nebensächliche, sondern als eine essentielle Substanz des Blutes anzusehen ist, deren Gehalt in der Norm streng aufrechterhalten wird. Die Menge

des Traubenzuckers, der frei im Serum und auch in den roten BK. vorkommt, beträgt etwa 0,1% des Gesamtblutes.

Es unterliegt gar keinem Zweifel, daß dieser Zucker neben den Zwecken des Baustoffwechsels dazu bestimmt ist, den ersten Anforderungen der Zellen für Energieleistungen Genüge zu tun, und zwar auf dem Wege des anoxybiontischen Verbrauches (§ 39). Der Vorrat an Blutzucker ist so wichtig, daß er bei Kohlehydratmangel durch Umwandlung von Eiweiß in Zucker wieder ersetzt wird, die dann auch die Glykogendepots wieder auffüllt. Bei schweren Anomalien des Zuckerstoffwechsels entsteht er wahrscheinlich auch direkt aus Fett in der Leber (§ 18). Gleichzeitig mit seinem Verbrauch setzt dann die Mobilisierung der Glykogendepots ein, die ihn ständig wieder ergänzt. Als Produkt dieses Zuckerverbrauches erscheint zunächst Milchsäure als intermediäres Produkt, die sich denn in der Tat auch im normalen Blut in Mengen von 0,1—0,2 p. m. findet. Bei starken Anstrengungen steigt dieser Wert sehr erheblich. Dann kann die Milchsäure auch in den Harn übergehen. Neben Glukose kommen noch andere Zucker, anscheinend auch eine Pentose, sowie Glukuronsäure in sehr geringer Menge vor.

Der Salzgehalt des Plasmas ist ebenfalls in der Norm sehr konstant. Es ist dies ja auch zu erwarten, da einerseits von dem Elektrolytgehalt die Homoiosmie abhängt; andererseits aber das die Zellen umspülende Blut diesen das äquilibrierte Ionengemisch (§ 131) darbieten muß. Es enthält natürlich vor allem Na⁺, als das unentbehrliche Ion der Umgebungsflüssigkeit (etwa 0,3%), und 0,2% K⁺, denen 0,37% Cl⁻ entsprechen; ferner Ca⁺⁺ (ca. 0,1%), Mg⁺⁺ (0,03). Ferner finden sich noch kleine Mengen Phosphorsäure, Silicium, Fluor, Mangan usw.

Ein Wort sei noch den Fermenten des Blutes gewidmet. Es findet sich im Blut ein Ferment, das in sehr geringem Maße Fette spalten kann; ob es aber irgendwelche Funktionen im Fettstoffwechsel vollzieht, ist sehr fraglich.

In den roten BK. findet sich das sog. glykolytische Ferment (§ 121), das bewirkt, daß der Zucker des Blutes beim Stehenlassen verschwindet und zwar unter Milchsäurebildung. Ferner findet sich im Blut eine Amylase, eine Maltase und eine Protease. Auch die roten BK. und die Plättchen enthalten Fermente, besonders Peptasen.

Diese Fermente sind nicht ohne Bedeutung. Sie können Nährstoffe, die den verdauenden Kräften des Darmes entgangen sind, noch nachträglich abbauen, und dasselbe auch dann leisten, wenn solche abbaufähigen Stoffe direkt unter Umgehung des Darmes, parenteral, eingeführt werden. Es gibt also eine Art Verdauung noch in der Blutbahn. Diese Fermente können in ihrer Menge nach *Aberhalden* steigen, wenn man Nährstoffe parenteral einführt: Injektion von Eiweiß führt zur Neubildung von (sogar spezifischen, vgl. Abwehrfermente § 105) Proteasen, solche von Rohrzucker zur Neubildung der sonst nicht vorkommenden Invertase usw. Diese Anpassungen an die jeweiligen Bedürfnisse sind sehr interessant. Wo die neu auftretenden Fermentmengen herkommen, ist noch unsicher, wahrscheinlich stammen sie aus den Geweben.

Außerdem kommen noch zahlreiche Stoffe von Antigen- oder Antikörpurnatur in den Seren vor: Antifermente, Hämolsine, Agglutinine usw. Auf diese für die Immunitätsforschung wichtigen Dinge ist im Kap. Antigene (§§ 122ff.) eingegangen worden.

§ 208. Lymphen.

Als Transportmittel der Nährstoffe kommt außer dem Blute noch eine weitere Flüssigkeit in Betracht, die Lymphe. Man versteht darunter entweder nur die in größeren Gefäßen fließende, oder ganz allgemein die Gewebsflüssigkeit, zwischen denen chemisch kein prinzipieller Unterschied besteht. Die Gewebsflüssigkeit sammelt sich aus den Lymphkapillaren in vorgebildeten

Gefäßbahnen, die schließlich alle durch den Ductus thoracicus in die venöse Blutbahn einmünden.

Die Lymphe ist demnach das eigentliche Medium, in dem die Zelle lebt, mit ihr vollziehen sich die wichtigen Austauschprozesse der Zelle. Soweit es sich also um die eigentliche Gewebslymphe handelt, gehorcht ihre Bildung den Gesetzen für den Austausch zwischen einer Zelle und der sie umspülenden Flüssigkeit, auf die wir später (§§ 215ff.) eingehen werden. Auch die Bildung der gesammelten Lymphe, ihr Übergang in die Kapillaren als Gefäßlymphe, folgt ähnlichen Gesetzen, nämlich einerseits der Filtration, die vom hydrostatischen Drucke abhängt, der Diffusion und Osmose, die vom osmotischen Drucke abhängen, und kolloidchemischen Vorgängen.

Die letzte entscheidende Ursache des Lymphabflusses ist jedenfalls die Zunahme des Turgescenzdruckes, des hydrostatischen Druckes in den arbeitenden Organen (*Asher*). Diese füllen sich bei der Tätigkeit prall mit Wasser und pressen es in die Kapillaren ab. In diesen fließt es dann weiter, und der hydrostatische Druckunterschied wird dadurch gewahrt, daß in den Lymphbahnen für verschiedene Vorrichtungen gesorgt ist, welche die Flüssigkeit immer weiter dem Herzen zutreiben (Klappen, Konzentrationsmuskeln an den Lymphknoten, die Zottenpumpe am Darm (§ 198), bei einigen Tieren eigene Lymphherzen).

Es fragt sich nun, auf welche Weise bei der Organarbeit diese Wasseraufnahme zustande kommt. Sie kann osmotisch sein: denn im Stoffwechsel findet ständig durch spaltende Vorgänge eine Vermehrung der Moleküle und damit eine Zunahme des osmotischen Druckes (§ 218) in den Organen statt. Außerdem aber ist auch reichlich Gelegenheit zu Quellungsvorgängen gegeben, die wieder Wasser in die Organe hineinschaffen, wenn z. B. Säuren (CO₂, Milchsäure) im Stoffwechsel entstehen.

Im einzelnen sind die Verhältnisse noch nicht genügend geklärt, so auch nicht die Wirkung der verschiedenen sog. Lymphagoga. So ist wohl die Wirkung der *Heidenhainschen* Lymphagoga II. Ordnung (z. B. konz. NaCl- oder Zuckerlösung) vorwiegend eine Wirkung direkter Filtration und Osmose, während die Wirkungen der Lymphagoga I. Ordnung (in der Hauptsache Albumosen usw.) zum Teil auf eine Reizwirkung auf die Organe, speziell die Leber, zu beziehen sind.

Von der Chemie der Lymphe ist wenig zu sagen. Die Hungerlymphe ist im wesentlichen dem Blutplasma analog zusammengesetzt, nur daß sie als Filtrat etwas weniger Eiweiß enthält. Sie hat ein spezifisches Gewicht von 1,02 und einen Gehalt von ca. 4–5% Trockensubstanz. Gehalt an Aminosäuren und Glukose etwas höher als im Blut. Die Lymphe, die während der Verdauung von den Darmzellen gebildet wird, führt natürlich reichere Mengen von Nährstoffen mit sich.

Der **Chylus**, wie man diese Lymphe nennt, zeichnet sich vor allem durch einen reichen Fettgehalt (bis 15% der Trockensubstanz) aus, das in fein emulgierter Form in ihr enthalten ist und ihr ein milchähnliches Aussehen verleiht. Dagegen ist der Eiweißgehalt des Chylus gegenüber der Hungerlymphe kaum erhöht: die Lymphe ist eben fast ausschließlich Transportweg für Fett vom Darm zum Blut.

Ganz kurz sei schließlich noch erwähnt, daß der Lymphe sehr ähnlich sind die Flüssigkeiten, die von den serösen Häuten abgesondert werden. Es sind dies die Zerebrospinalflüssigkeit sowie die des Perikards, der Gelenke, der Augen und des

Gehörorganes. Diese Fl. sind im wesentlichen Filtrate und weisen dementsprechend ein niedriges Sp. G. von ca. 1,01 und einen meist geringen Eiweißgehalt auf. In pathologischen Zuständen, wenn die Durchlässigkeit der Serosawände erhöht wird, können viel größere Eiweißmengen sowie Leukocyten und auch rote BK. in diese Transsudate übertreten, sie werden dann zu den Exsudaten der Entzündungen, die u. U. sehr reichlich abgesondert werden. Neben den normalerweise vorhandenen Filtraten des Blutplasmas können sich unter abnormen Bedingungen auch anderweitig solche Transsudate bilden, so an der Pleura, dem Peritoneum, der Haut usw. Auch diese können dann unter besonderen Umständen wieder in eiweißreichere Exsudate übergehen. Die Zusammensetzung dieser pathol. Fl. kann namentlich an Eiweiß in weiten Grenzen schwanken. So enthält Pleuratranssudat etwa 3, Ödemfl. nur $\frac{1}{2}$ % Eiweiß. Exsudate weisen mehr als 3% Eiweiß auf.

E. Aufnahme der gasförmigen Nährstoffe, die Blutgase.

§ 209. Lungenatmung.

Die Aufnahme des gasförmigen Nährstoffes, des Sauerstoffes, erfolgt in der Hauptsache durch die Lungenatmung, dort findet auch die Abgabe des wichtigsten gasförmigen Stoffwechselproduktes, des Kohlendioxyds, statt. Diese beiden Vorgänge sind für die Behandlung nicht zu trennen.

Neben der Lungenatmung spielen andere Atmungsprozesse bei den Warmblütern eine sehr geringe Rolle. Die Hautatmung beträgt beim Menschen bei gewöhnlicher Temp. nur etwa $1\frac{1}{2}$ % der Gesamtatmung, steigt allerdings bei Erhöhung der Temp. und starkem Schwitzen bis auf das Doppelte und mehr. Bei Fröschen kann bei niedriger Temp. der dabei geringe Gasumsatz völlig durch die Hautatmung gedeckt werden. Sie können dann auch den Sauerstoff aus dem Wasser durch die Haut aufnehmen und die CO_2 ebendahin abgeben, wie dies bei den Fischen, welche durch Kiemen atmen, die Regel ist. Auf diese Formen der Atmung, auf das seltene Phänomen der Darmatmung bei einigen Fischen (*Cobitis*) sowie auf die Atmung der Wirbellosen kann ich hier nicht näher eingehen.

In den Lungen wird das Blut in sehr großer Oberflächenausdehnung mit der atmosphärischen Luft in Kontakt gebracht. Nach der einfachsten, bisher geltenden Annahme enthält nun das venöse Blut, das in die Lungenkapillaren eintritt, den Sauerstoff in einer geringeren, die Kohlensäure in einer höheren Spannung als die dort zutretende Luft. Infolgedessen erfolgt eine Aufnahme von Sauerstoff in das Blut, eine Abgabe von CO_2 nach Maßgabe der physikalischen Absorptionsverhältnisse. (Näh. § 213.)

Es ist also die ausgeatmete Luft ärmer an O_2 und reicher an CO_2 als die eingeatmete. Während diese (trocken) 21% Sauerstoff und etwa 0,04% CO_2 enthält (Rest = Stickstoff), enthält die Expirationsluft etwa 15% O_2 und 3—4% CO_2 . Diese Größen hängen natürlich von dem Umfange der Atmung (Lungenventilation) und dem Maße des Verbrauches an O_2 und Produktion an CO_2 in der Zeiteinheit ab. Der Stickstoff wird ebenso ausgeatmet wie eingeatmet, er nimmt am Stoffwechsel nicht teil (*C. Oppenheimer, Krogh*).

Wenn wir uns nun die Mechanismen der Aufnahme und Abgabe von Gasen durch das Blut klarmachen wollen, müssen wir folgende Grundlagen festhalten:

§ 210. Bindung des O_2 im Blut.

Das Blut enthält zunächst wie jede andere Flüssigkeit einen Teil der Gase einfach physikalisch absorbiert. Dabei unterscheidet sich das Blut in bezug auf die absorbierten Mengen nur unbedeutend vom reinen Wasser. Diese Absorption hängt bei gleicher Temp. ab von dem Druck, der Spannung

des Gases: je größer der Partialdruck des betr. Gases, desto mehr wird bei Berührung mit dem Blut davon aufgenommen. Mit der Erhöhung der Temp. sinkt die absorbierte Menge.

Diese Mengen (in Volumen gemessen) sind für Sauerstoff recht gering (bei 0° 5%, bei 40° 2,3%), für Kohlensäure erheblich größer (bei 0° 170%, bei 40° 53%). Immerhin könnten die so aufgenommenen Mengen für den Umsatz beider Gase im tierischen Organismus nur eine völlig ungenügende Rolle spielen; in der Tat enthält das Blut das Vielfache beider Gase.

Die Hauptmengen der Blutgase sind also chemisch gebunden, und zwar ist der Träger des Sauerstoffes allein das Hämoglobin; für das CO₂ kommt vorwiegend die Bindung als Natriumbicarbonat NaHCO₃ in Betracht (§ 211).

Der Sauerstoff bindet sich an das Hb in Form einer lockeren dissoziablen Verbindung, über die § 53 das Nötige gesagt ist. Je größer also der Partialdruck des O₂ in der Umgebung ist, desto größere Mengen werden vom Hb

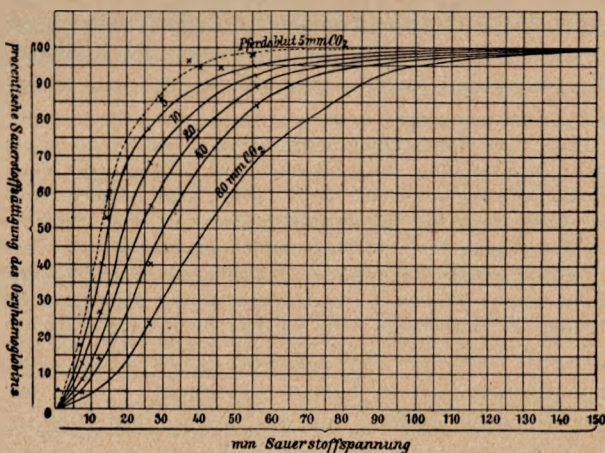


Abb. 7.

Verlauf der Sauerstoffdissoziation bei verschiedenem CO₂-Gehalt. (Hundeblut bei 38°) nach Bohr.

aufgenommen; und wenn dieser Druck sinkt, wird ein Teil davon wieder abgegeben. Immerhin ist die Affinität des Hb zum O₂ so groß, daß schon bei einer Sauerstoffspannung, welche der der Atmosphäre entspricht, also etwa 150 mm ($\frac{1}{5}$ von 760), das Hb zu etwa 90%, und auch schon bei der Spannung in der Lungenalveolenluft von etwa 100 mm praktisch genügend gesättigt ist (s. u.). Da auch bei niederen Spannungen die Sättigung zuerst nur langsam absinkt, so reicht selbst bei erheblichen Verdünnungen der Partialdruck des O₂ noch zu einer allenfalls ausreichenden Sättigung hin. Selbst auf dem Monte-Rosa-Gipfel sind noch 70—90% der normalen Bindung bei Atmosphärendruck gefunden worden. Was den relativen Gehalt der Atmungsluft an O₂ anlangt, (bei Atmosphärendruck), so müssen ca. 9% O₂ vorhanden sein. Bei 3% tritt schon schnelle Erstickung ein (*Speck*).

Kommt also das venöse Blut mit einer ungenügenden Sättigung an O₂ in den Lungen mit Luft in Berührung, so genügt die dort vorhandene Spannung an O₂, um das Hb praktisch vollkommen mit O₂ zu versorgen. Das Blut geht

also mit fast voller Sättigung aus den Lungen heraus, um nun das lebenswichtige Gas zu den Geweben zu bringen. Dort wird ein Teil des O_2 zu den vitalen Oxydationen verbraucht, wobei die Sättigung des Hb durch Dissoziation der lockeren Verbindung absinkt; und andererseits belädt sich das Blut mit CO_2 , das bei der Oxydation entstanden ist; dann kehrt das Blut zu den Lungen zurück, wo es seine Kohlensäure abgibt und sich von neuem mit O_2 belädt.

Diese Verhältnisse der Sauerstoffaufnahme in Abhängigkeit von der Hb-Menge werden nun im lebenden Körper dadurch kompliziert, daß sich das Blut in bezug auf seine Fähigkeit der Sauerstoffaufnahme und die Dissoziation des O_2 -Hb etwas anders verhält als reine Hb-Lösungen. Während bei Hb die Kurve genau dem Massengesetz, resp. der Gleichung $\frac{[O_2Hb]}{[Hb] \cdot p} = K$ (p = Sauerstoffspannung) entspricht, wird im Blute die Kurve durch chemische Einflüsse verändert. Die wichtigste Tatsache ist, daß bei Anwesenheit von CO_2 , und zwar steigend mit ihrem Partialdruck, die Dissoziation des O_2 -Hb erheblich gesteigert wird. Diese Steigerung ist freilich merklich nur bei geringen Sauerstoffspannungen; kaum bei den Spannungen, wie sie in der Lungenluft vorkommen (vgl. Kurve). Gerade also im Gewebe, wo die O_2 -Spannung sehr gering wird, würde die Anwesenheit des CO_2 dazu beitragen, noch etwas mehr O_2 freizusetzen, und um so mehr, je mehr CO_2 vorhanden ist, je intensiver also das Gewebe gearbeitet hat. Dieser Einfluß ist kein spezifischer; er beruht auf der von der Anwesenheit schwacher Säuren und deren Salzen stark abhängigen Wasserstoffzahl: eine Steigerung der Dissoziation beim Anwachsen der Wasserstoffzahl bis auf $h = 10^{-6}$ ist von *Rona* experimentell erwiesen worden. Es handelt sich nach *Hill* um eine Zusammenballung des kolloiden Hb zu größeren Aggregaten, die weniger O_2 binden können. Es ist noch von Bedeutung, daß nach *Henderson* O_2 -Hb saurer ist als Hb. Deswegen nimmt das basische Hb das CO_2 der Gewebe schneller auf; und andererseits ändert sich bei der Reoxydation in den Lungen die h weniger, als es sonst der Fall wäre. Diese eigenartige Differenz der Säurekonstante ist also wichtig für die Konstanz der h im Blute.

Das verschiedene spezifische Gasbindungsvermögen in verschiedenen Fällen, z. B. bei verschiedenen Tierarten, beruht also nicht auf Verschiedenheiten des Blutfarbstoffes, sondern auf der Wirkung des verschiedenen Milieus an Ionen, resp. CO_2 .

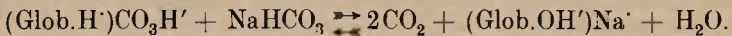
§ 211. Bindung der Kohlensäure.

Die Kohlensäure ist im Blute im Gegensatz zum Sauerstoff nicht nur in den Körpern, sondern auch im Plasma gebunden. Es herrschen dort Gleichgewichte, die eine große Beweglichkeit im Gesamtgehalt an Kohlensäure ermöglichen. Ein Teil ist stets als einfach gelöstes CO_2 , resp. als freie Kohlensäure, H_2CO_3 , ein anderer Teil als undissoziiertes $NaHCO_3$ enthalten; die Hauptmenge findet sich als dissoziiertes Ion HCO_3' , und zwar sowohl in Alkalibindung, wie auch an Proteine (Säureglobulin) (§ 70). Dies gilt für beide Teile des Blutes, während in den Körpern außerdem noch eine Bindung an Hämoglobin in Frage kommt (Carbohämoglobin) (§ 55), dessen Menge allerdings bei normaler h nur sehr gering sein kann (nach *Henderson* höchstens 2% der gesamten CO_2).

Die sonstigen Mengenverhältnisse lassen sich nach *L. Michaelis* aus der h des Blutes dahin berechnen, daß im Gesamtblut vorhanden sind: rund 8% als CO_2 , 73,5% als HCO_3' , 18,5% als undissoziiertes $NaHCO_3$.

Nach *Loewy* sind vom Bicarbonat etwa 35% im Plasma an Proteine gebunden; die Blutkörperchen enthalten insgesamt etwa 30%, davon die Hälfte organisch gebunden.

Wird nun (in der Lunge) CO_2 abgegeben, so wird mit sinkendem Partialdruck immer mehr CO_2 aus diesen dissoziablen Verbindungen frei; es wird damit Na' verfügbar und bindet sich an die Globuline unter elektrischer Umladung zu Alkaliglobulin. Wird dann aus den Geweben wieder CO_2 ins Blut abgegeben, so wird die Alkalieweißverbindung wieder zerlegt: es entsteht wieder NaHCO_3 und Globulincarbonat. Wir haben also ein Gleichgewicht



Dabei wird auch das Alkalieweiß der Körperchen mit in Anspruch genommen, indem CO_2 auch in die Körper übertritt und dort ebenfalls die Alkalieweißverbindung zerlegt. Die dabei frei werdenden HCO_3' -Ionen wandern dann in das Plasma aus, und dafür gehen Chloranionen in die BK. hinein (§ 204). Bei Abgabe von CO_2 kehrt sich diese Wanderung wieder um.

Das undissoziierte Bicarbonat des Blutes dient als Reserve, (Alkalireserve), vor allem um eine Säuerung des Blutes, eine bedrohliche Steigerung der h. hintanzuhalten, wenn nichtflüchtige Säuren ins Blut gelangen, z. B. β -Oxybuttersäure im Diabetes; dann wird also die Reserve mehr oder weniger aufgezehrt. Damit ist aber der Kohlensäure eine geringere Bindungsmöglichkeit gegeben: die Kohlensäure des Blutes nimmt bei der „Acidosis“ ab, was man als Hypokapnie bezeichnet.

Nach *Henderson* ist für das Gleichgewicht des Blutes („Basen-Säurengleichgewicht“) von entscheidender Wichtigkeit das konstante Verhältnis von $\text{H}_2\text{CO}_3/\text{NaHCO}_3$, das 1:20 ist. Dies wird mit allen Mitteln festgehalten. Enthält das Blut zuviel freie Kohlensäure, wird Alkali aus den Geweben angezogen; wird durch primäre Steigerung der Lungenventilation CO_2 aus dem Blute entfernt, so wird Alkali ins Gewebe abgegeben.

Dies soll z. B. bei Sauerstoffmangel — entgegen der früheren Ansicht — der Fall sein. Ein unbekanntes Gift — nicht Milchsäure — erregt primär die Atmung, CO_2 wird abgegeben, das Gleichgewicht gestört; Alkali wandert ins Gewebe ab.

§ 212. Mengen und Spannungen.

Wie aus dem Gesagten hervorgeht, muß das arterielle Blut reicher an Sauerstoff sein, als das venöse, während für die Kohlensäure es umgekehrt steht.

Der O_2 -Gehalt des Arterienblutes schwankt selbst bei denselben Tierarten in ziemlich weiten Grenzen, wie ja auch die Zahl der BK und Hb-Gehalt schwanken. Als Mittelzahl kann man beim Menschen und Hunde etwa 20 Vol. %, bei Vögeln und Herbivoren etwa 10 bis 15% ansehen. Der Gehalt an CO_2 beträgt im Arterienblute etwa 30—40 Vol. %. Im venösen Blute ist der Sauerstoffgehalt um etwa 8% verringert, der CO_2 -Gehalt bei Vermeidung von Stase um etwa 5%, in der Regel um 10—20% vermehrt; die CO_2 -Kapazität (inkl. Bicarbonat) um ca. 15% (ohne Stase). Jedoch sind die Schwankungen im Gasgehalt des Venenblutes sehr viel stärker als die des arteriellen, sie hängen in weitem Maße von dem Verhältnis der oxydativen Prozesse in dem betr. Venengebiete und seiner relativen Durchblutung ab. Im Erstickungsblute fand man bis 70% CO_2 und nur noch 0—2% Sauerstoff.

Wichtiger noch als diese Bestimmung der Gasmengen im Blute ist es aber noch, zu wissen, welche Spannungen die Gase aufweisen; d. h. zu bestimmen, welchen äußeren Teildruck des betr. Gases der Gasdruck in der

Flüssigkeit genau die Wage hält. Denn nach den Spannungen der Gase in Blut und Lungenalveolen einerseits, in Blut und Geweben andererseits richtet sich das Maß der Bewegung der Gase.

Die Spannungen sind außer von der Menge abhängig von der Temperatur, mit der sie wachsen, und vom Dissoziationsgrad der reversiblen Verbindungen sowohl des O_2 wie des CO_2 . Auch dieser folgt einerseits der Temp., andererseits chemischen Einflüssen, besondres der h.

Die Spannung der Blutgase kann man im Prinzip in der Weise bestimmen, daß man eine Gasmischung ausprobiert, an welche das Blut weder Gas abgibt, noch von ihr Gas aufnimmt. Dann ist die Spannung der Gase im Blute gleich der Spannung derselben Gase im überstehenden Gasgemisch, die durch die Analyse des Gemisches festgestellt werden kann (Aerotonomie).

Auf diese Weise hat man für die Spannungen im Blute unter verschiedenen Verhältnissen usw. eine Reihe von Werten ermittelt.

Aus diesen Feststellungen geht hervor, daß der mittlere Wert der O_2 -Spannung im Arterienblute etwa 80 mm Hg, im Venenblute etwa 20—35 mm Hg beträgt. Demgegenüber steht nun die Sauerstoffspannung in der Luft der Lungenalveolen, die bei Seehöhe etwas über 100 mm Hg (gegen etwa 150 in der Umgebungsluft) beträgt. Diese ist also stets erheblich höher als die mittlere Sauerstoffspannung im venösen Blut, nach *Bohr* durchschnittlich um etwa 53 mm Hg.

§ 213. Diffusion oder Sekretion?

Es besteht also ein Druckgefälle für Sauerstoff von der Alveolenluft zum Blute, dem folgend eben der Sauerstoff durch die Lungenoberfläche diffundierend ins Blut eindringt, dort erst absorbiert und dann chemisch gebunden wird, worauf neue Gasmengen eintreten und gebunden werden, bis schließlich der Spannungsausgleich erfolgt ist: das Blut sich (annähernd) mit O_2 gesättigt hat und nun als arterielles Blut durch die Lungenvene abgeführt wird. Seine O_2 -Spannung beträgt dann etwa 80 mm. Umgekehrt ist die Spannung an CO_2 im venösen Blut meist etwas höher als die der Alveolenluft (ca. 45 mm), so daß ein Druckgefälle vom Blut zur Luft sich einstellt, und CO_2 ausgeschieden wird.

Im wesentlichen kann man also die Aufnahme von genügenden Mengen O_2 und die Abgabe von CO_2 in den Lungen auf Grund einfacher physikalischer Diffusion der Gase erklären.

Wenn man nämlich berechnen will, welche Mengen von Sauerstoff maximal von den Lungen überhaupt aufgenommen werden können, muß man kennen: 1. die gesamte resorbierende Oberfläche der Lungen. Diese beträgt beim Menschen mindestens etwa 100 qm. 2. die Menge O_2 , die in der Zeiteinheit durch die Oberflächeneinheit passieren kann. Diese hängt wieder ab von der spezifischen Durchlässigkeit der Lungenoberfläche, die etwa doppelt so groß ist als die des Wassers, zweitens von der Dicke der zu passierenden Schicht, ferner von der Spannungsdifferenz und der speziellen Diffusionsgeschwindigkeit des Gases. So haben *Zuntz* und *Loewy* berechnet, daß in Seehöhe mindestens 6 Liter Sauerstoff pro Minute durch die ganze Lunge aus der Luft hindurchgehen können, wenn die Ventilation ausgiebig genug Luft heranschaffen kann. Das ist aber mehr als doppelt soviel, als die allergrößten Arbeitsleistungen beanspruchen. *Krogh* fand aus der direkt gemessenen Diffusion von Kohlenoxyd durch die Lunge auf Sauerstoff umgerechnet etwas niedrigere Zahlen, aber auch diese Werte noch für mehr als ausreichend. Die Lunge als solche ist also auf jeden noch so großen Anspruch vorbereitet, wenn ihr nur die — verstärkte und beschleunigte — Atmung genügend Luft zuführt (s. u.).

Die Kohlensäure wird noch leichter abgegeben, weil ihre Diffusionsgeschw. etwa 20mal größer ist als die des Sauerstoffes.

Trotzdem also diese Berechnungen ausreichen würden, ist doch die Meinung aufgetreten (*Bohr*), daß außerdem in der Lunge, namentlich bei Sauerstoffmangel infolge starker Inanspruchnahme (Muskelarbeit in großen Höhen), echte Sekretionsprozesse statthaben, daß einerseits die Lunge durch spezifische Zellkräfte Sauerstoff in das Blut hineinzerniert, andererseits CO_2 aus dem Blut nach außen. Daß es echte Sekretion von Gasen in der Tat gibt, zeigt das Studium der Schwimmblase der Fische, bei der aus dem Blute Sauerstoff gegen einen sehr viel stärkeren Partialdruck unter Nerveneinfluß sezerniert wird. Da *Bohr* nun auch im arteriellen Blute bisweilen höhere Partialdrucke an O_2 als in der Alveolarluft gefunden zu haben glaubt, und dasselbe umgekehrt bei der CO_2 , so nahm er auch hier Sekretionsprozesse an. Die Frage ist noch unentschieden.

§ 214. Versorgung der Gewebe.

Umgekehrt wie in den Lungen wandern nun die Gase in den Geweben. In dem Maße, wie diese ihren Sauerstoff verbrauchen, sinkt sein Partialdruck; dann strömt aus dem Blute zunächst der im Plasma absorbierte Sauerstoff dem Druckgefälle nach; dadurch aber steigt wieder die Dissoziation des O_2Hb , die noch durch die neugebildete Kohlensäure verstärkt wird (§ 210), und es wird wieder Sauerstoff verfügbar; das geht solange, bis der O_2 -Bedarf des Gewebes gedeckt ist und Gleichgewicht eingetreten ist. Und umgekehrt geht aus den Geweben mit hoher CO_2 -Spannung solange CO_2 in das Blut über, bis auch hier Gleichgewicht vorhanden ist.

Nun kann natürlich das Blut diese Funktion, die Gewebe immer wieder mit neuem O_2 zu versorgen, nur dann erfüllen, wenn es erstens in genügender Menge in die verbrauchenden Gewebe geleitet wird, wenn es andererseits in den Lungen mit genügenden Mengen Luft in Berührung kommt. Dazu dienen nun automatische Regulationen. Durch Reize, die von den arbeitenden Muskeln ausgehen, werden die Gefäße erweitert, die zirkulierende Blutmenge also vermehrt; eine noch feinere Regulierung erfolgt durch die Anordnung der Kapillaren. Diese stehen so dicht, daß im ganzen Organ auch bei der Tätigkeit die Sauerstoffspannung gleich groß ist. Bei lebhafter Tätigkeit des Organs geschieht diese Regulierung dadurch, daß sich zahlreiche, sonst leere Kapillaren mit Blut füllen (*Krogh*).

Regulierungsreize wirken auch auf das in dem verlängerten Mark liegende Atemzentrum, so daß die Lungenventilation gesteigert wird. (Näh. s. Grundriß der Biophysik). Die Hauptrolle spielt dabei die entstehende CO_2 selbst, die als ein auf die Nervenzentren wirkender Reizstoff erkannt ist; nach *Winterstein* ist dies eine reine Säurewirkung durch Vermehrung der Wasserstoffzahl des Blutes, keine spezifische Wirkung der Kohlensäure. Diese wirkt dadurch automatisch regulierend auf die richtige Zusammensetzung der Blutgase, und zwar bei der ungemeinen Empfindlichkeit des Atemzentrums sehr schnell und sehr genau. Eine Änderung des CO_2 -Gehaltes der Lungenluft um 0,3% kann schon eine Verdoppelung der Atmungsgröße herbeiführen (*Haldane*). Je mehr CO_2 bei intensiver Verbrennung in den Muskeln entsteht, desto schneller wird durch Erhöhung der Lungenventilation für ihre Fortschaffung und den Ersatz des verbrauchten Sauerstoffes gesorgt. Treten an den arbeitenden Muskel plötzlich starke Anforderungen heran, so kann u. U. diese Art der Regulation nicht schnell genug arbeiten, dann tritt der (§ 39) erwähnte sauerstofflose Stoffwechsel in Funktion, der einerseits die Energie-

leistungen für eine kurze Zeit ermöglicht, bei dem sich aber andererseits noch wirksame Reizstoffe, z. B. Milchsäure, bilden, die ihrerseits wieder zu einer schnelleren Regulation beitragen. Infolgedessen wirkt auch Sauerstoffmangel an sich, durch diese sauren Stoffwechselprodukte, steigernd auf die h des Blutes, auch wenn sich die Kohlensäure nicht vermehrt: die so wichtige Funktion der Atmung hat eine doppelte Regulierung, die namentlich dann wichtig wird, wenn bei starker Muskelarbeit die Kohlensäure sehr schnell wegventiliert wird; dann erfolgt die h-Vermehrung hauptsächlich durch Aufnahme saurer Stoffwechselprodukte aus den Geweben (*Höber*). *Henderson* hält sogar grundsätzlich diesen Weg der Regulierung für den wichtigeren (vgl. § 211). *Winterstein* unterscheidet zwei Arten der Atmungsregulierung, die beide auf der h beruhen: 1. der des Blutes (hämatogene Hyperpnoe), 2. der des Atemzentrums selbst bei direkter Säuerung durch Stoffwechselprodukte (centrogene Hyperpnoe).

Bei sehr großen Anforderungen kommt es zu einer gewaltigen Steigerung der Lungenventilation, und damit zu großen Anforderungen an die Atemmuskulatur, die sich in forciertem Atmen, resp. wirklicher Dyspnoe äußern.

Eine gewisse Anpassung an das Sinken der O₂-Spannung soll andererseits dadurch erfolgen, daß diese eine Reizung des Knochenmarkes und dadurch eine Vermehrung der Erythrocyten herbeiführt.

Alle diese Regulationen sind natürlich nur bis zu einer gewissen Grenze wirksam. Bei übergroßen Anforderungen kann es zur Anhäufung von ungenügend abgebauten Stoffen im Körper kommen, die dann als Gifte wirken. Besonders ist dies der Fall, wenn die Lungenventilation trotz größter Anstrengung nicht in der Lage ist, genügende Mengen Sauerstoff in die Lungen zu bringen, wie dies in großen Höhen der Fall ist, wo die Sauerstoffspannung der Außenluft für Arbeitsleistung zu gering ist. Es treten dann Störungen auf, die jedenfalls die Hauptursache für das Zustandekommen der Bergkrankheit sind.

Wenn durch irgendwelche Umstände, wie z. B. mechanische Verlegung der Atemwege, allzu geringen Sauerstoffdruck in sehr großen Höhen (Ballonfahrten) usw. die Lungenventilation dauernd nicht mehr imstande ist, genügende Mengen Sauerstoff in die arbeitenden Gewebe zu leiten, so kommt es zur Erstickung der Gewebe, deren Sauerstoffspannung auf Null sinkt. Gleichzeitig bilden sich übergroße Mengen von ungenügend verbrannten giftigen Stoffen, so daß schließlich unter schweren Erscheinungen seitens des Zentralnervensystems der Tod durch Erstickung erfolgt.

F. Austausch zwischen den Gewebszellen und den Körperflüssigkeiten.¹⁾

§ 215. Einleitung; Filtration.

Wir haben bisher den Weg der Nährstoffe vom Darm resp. den Lungen her durch die Blutbahn verfolgt. Es fehlt noch der wichtige Akt der Zuführung der Stoffe an die Zelle und die Aufnahme ins Zellinnere. Dem ganz entsprechend verläuft aber ein umgekehrter Weg aus dem Zellinneren zum Abtransport der Stoffwechselprodukte der Zellen in die Nährflüssigkeit, sei es, daß diese Stoffe noch einmal Bestandteile der lebenden Substanz werden sollen, oder daß sie zur Ausscheidung bestimmt sind. In jedem Falle müssen sie auch dann noch einmal

¹⁾ Von diesen Fragen kann hier nur das Allernötigste in großen Umrissen gegeben werden. Für näheres Studium verweise ich auf das klassische Werk von *R. Höber*, *Physikal. Chemie der Zelle und Gewebe*, Leipzig 1914, und das bei aller Kürze gründliche und reichhaltige Buch von *A. v. Tschermak*, *Allg. Physiol.*, Berlin 1916; ferner auf *H. J. Bechhold*, *Kolloide in Biologie*, Dresden 1919.

den Weg von der Nährflüssigkeit in die Gewebszellen zurücklegen, denn auch die definitive Ausscheidung im Harn oder irgendeinem Sekret setzt wieder den Durchgang durch eine Zelle voraus.

Wir haben also ununterbrochen eine Passage der Stoffe vom Blut zur Zelle, von der Zelle zum Blut. Zwischen beide schiebt sich als Bindeglied das Gewebswasser (Lymphe im weiteren Sinne) ein. Denn das Blut ist von dem Endothel der Gefäße eingeschlossen, und die Zelle hat auch ihren Abschluß. Sie ist suspendiert in einer Flüssigkeit, die ihr geeignete physikalisch-chemische Lebensbedingungen verbürgt, und aus der sie nun nach Bedarf ihre Nährstoffe und Reizstoffe schöpft, in die sie nach Bedarf ihre Sekretstoffe abgibt. Die Gesetze aufzusuchen, nach denen sich dieser Austausch zwischen den Zellen und der sie umgebenden Flüssigkeit vollzieht, ist eine der reizvollsten, aber auch schwierigsten Aufgaben der physiologischen Chemie. Einen Teil der verwickelten Erscheinungen hat man auf Grund der physikalisch-chemischen Gesetze unter Annahme einer bestimmten Bauart der Zelle zu erklären vermocht, im wesentlichen auf Grund der Filtration, der Diffusion und der Osmose durch eine semipermeable Membran, sowie der kolloidchemischen Vorgänge an Oberflächen, vor allem der Quellung und der Adsorption (§§ 68 ff.), und der dabei entstehenden elektrischen Ströme; aber Vieles bleibt noch aufzuklären übrig. Die Zellen weisen in der Auswahl der einzelnen Stoffe in Aufnahme und Abgabe so strenge Spezifitäten auf, daß man immer noch mit spezifischen Zellkräften rechnen muß, in der Hoffnung, daß die Fortschritte in der Erkenntnis der Kolloide usw. dieses unbekanntes Gebiet immer mehr verkleinern werden.

Die **Filtration** ist wohl die am einfachsten verständliche der Kräfte, die eine Bewegung von Stoffen bewirken können. Wenn eine Membran für einen Stoff, z. B. Wasser und Salze, durchgängig ist, und wir setzen auf der einen Seite der Membran einen größeren hydrostatischen Druck als auf der anderen, so wird eine gewisse Menge der permeablen Stoffe durch die Membran hindurchgedrückt werden, und zwar wird die Menge abhängen einerseits von der Höhe der Druckunterschiede, andererseits von der Durchlässigkeit der Membran. Sind die „Poren“ dieser Membran sehr eng, so werden nur Wasser und Salze passieren können, werden sie weiter, so werden schließlich auch Kolloide, wie Eiweiß, hindurchgehen.

Solche Filtrationsprozesse kommen im Tierkörper zweifellos beim Übergang von und in die Blutkapillaren vor, wo wir in dem von der Herzarbeit abhängigen Blutdruck in den Kapillaren einen wirklich variablen Faktor des hydrostatischen Druckes haben. Der Gegendruck ist die Turgescenz der Organe, die um so größer wird, je mehr Wasser aus den Kapillaren in sie hineingedrückt wird, und so dem Filtrationsdrucke das Gleichgewicht hält. Normalerweise finden also solche Filtrationsprozesse statt beim Übertritt vom Wasser in die Gewebe und umgekehrt; unter pathologischen Verhältnissen entstehen so die Transsudate, wenn der Abfluß durch die Nieren gestört ist oder die Kapillarwand abnorm durchlässig wird; und dies kann sich bei weiterer Erhöhung der Durchlässigkeit bis zum Austritt von reichlich Eiweiß (Exsudate) und sogar Blutkörpern steigern.

Inwieweit aber Filtrationsvorgänge schon bei diesen einfacheren, z. B. beim Ödem, geschweige denn bei den komplizierteren Austauschvor-

gängen wesentlich mitwirken, so schon bei der Lymphbildung, vor allem aber bei der Milch- usw. Sekretion, bei der Darmresorption und vor allem bei der Nierentätigkeit, das sind die umstrittensten Fragen in der Zellphysiologie. Es hat aber doch den Anschein, als ob die Filtrationslehre allmählich aus einer ihrer Positionen nach der anderen hinausgeworfen würde: die scheinbar so einfache Ansicht führt bei genauerer Erkenntnis der Tatsachen zu solchen Schwierigkeiten, daß ihr jedenfalls nicht die Hauptrolle zukommt. Wir wollen annehmen, daß bei allen diesen Vorgängen eine Filtration mitwirkt, daß aber die Hauptaufgabe anderen physikalisch-chemischen Kräften zufällt.

Nur wenn wir den Begriff der Filtration erweitern, wenn wir die Ultrafiltration *Bechholds*, also den Durchgang von Stoffen durch die Poren kolloidaler Häute, in diesen Bereich einziehen, gelangen wir zu neuen Möglichkeiten, die auch den Eintritt von Stoffen in die Zelle mit umfassen. Wieweit diese Möglichkeit wirklich vorhanden ist, ist zurzeit noch fraglich. Die Ultrafiltration hängt jedenfalls eng mit den anderen spezifischen Auswirkungen des kolloidalen Zustandes zusammen, die — außer der Osmose und Diffusion — die wichtigsten Grundlagen der Zellphysiologie darstellen. Sie beruhen auf der allgemeinen Struktur der Zelle selbst.

§ 216. Kolloidchemischer Bau der Zelle.

Der morphologische Aufbau der Zelle aus Protoplasma und Kern soll uns hier nicht beschäftigen, ebensowenig die Frage der Abgrenzung der Funktionen auf diese beiden Komponenten. Hier soll nur der physikalisch-chemische Bau der Zellsubstanz in seinen Grundzügen geschildert werden.

Nach der vielfach angenommenen Ansicht von *Bütschli* hat die Zellsubstanz den Bau eines Schaumes oder von Waben. Sie besteht aus einem Gerüstwerk von Kolloiden, die sich in gequollenem Zustande befinden, jenem Zwischenstadium zwischen fest und flüssig, das für die Kolloide charakteristisch ist (vgl. §§ 62 ff.).

In den von diesem Gerüste gebildeten Hohlräumen befinden sich nun Flüssigkeiten, die Lösungen der Zellstoffe darstellen. Ferner auch feste Niederschläge, Zelleinschlußsubstanzen, die am direkten Austausch nicht unmittelbar teilnehmen. Diese kleinen Hohlräume besitzen nun eine gewisse Selbständigkeit insofern, als die Zusammensetzung ihres Inhaltes zeitweilig von dem der Nachbarräume verschieden sein kann. Es ist also möglich, daß sich in den verschiedenen Abteilen der Zelle zu gleicher Zeit Reaktionen verschiedener Art abspielen können. Diese Möglichkeit, daß die Zelle zu gleicher Zeit verschiedene chemische Funktionen erfüllen kann, erhöht natürlich ihre Elastizität in der Anpassung an Stoffwechselforgänge ganz außerordentlich.

Ganz grob kann man sich dies so vorstellen, daß etwa in der einen Zellkammer ein Glykogenmolekül durch ein Zellferment zu Zucker abgebaut wird, in einer anderen der vorher gebildete Zucker gerade ausgeschieden wird, in einer dritten Natriumionen aufgenommen werden, in einer vierten schließlich der Prozeß der Neubildung von Eiweiß sich vollzieht.

Aber diese Selbständigkeit ist natürlich nur eine beschränkte. Die Wände, welche die Zellkammern trennen, sind nur bis zu einem gewissen Grade trennend; sobald die Differenzen in den einzelnen Kammern gewisse Grenzwerte über-

steigen, oder umgekehrt der Widerstand der Trennungsflächen durch irgendwelche Änderung des Zustandes herabgesetzt wird, z. B. durch Ionenwirkung, tritt wieder ein Ausgleich in der Zusammensetzung ein.

Dieselben Kräfte nun, welche diesen Ausgleich innerhalb der Zelle bewirken, sind es auch, die im Prinzip den Ausgleich zwischen Zelle und Außenflüssigkeit zu vollziehen haben, denn im wesentlichen sind die Wände, welche die Zelle nach außen hin absperren, aus demselben Material gebildet, wie die Wände im Zellinnern.

Die Struktur dieser protoplasmatischen Wandschichten und ganz besonders die der sog. Membran oder besser der Plasmagrenzschicht (denn eine wirkliche Membran ist bei tierischen Zellen kaum vorhanden) ist nun ausschlaggebend für alle Umsetzungen, die sich in der und um die Zelle abspielen. Wissen wir doch dank den Forschungen insbesondere von *Warburg* und *Meyerhof*, daß auch die Hauptreaktion der lebenden Substanz, die oxydative Atmung, ganz wesentlich vom Erhaltenbleiben der Struktur abhängt. Insbesondere sind die Oxydationen der lebenden Zelle nach *Warburg* Oxydationskatalysen (§ 98, 142), die aufhören, wenn man die große Oberfläche der adsorbierenden Zellsubstanz schädigt; oder durch Narkotika die Adsorption hemmt (§ 222). Dabei spielt das Eisen als Katalysator noch eine besondere Rolle.

Physikalisch-chemisch betrachtet, sind alle Grenzschichten des Protoplasmas zunächst einmal kolloidale Emulsionen. Es sind Teilchen verschiedener chemischer Natur, Eiweißkörper, Lipide in wechselnder Dispersität (§ 63) in dem Dispersionsmittel verteilt, das aus Wasser und gelösten Stoffen, hauptsächlich Elektrolyten, besteht. Es kann dabei zu Emulsionen kommen, in denen z. B. die Lipide als disperse Phase in einer Eiweißlösung als Dispersionsmittel verteilt sind; es kann aber auch umgekehrt die Eiweißlösung die disperse Phase, das lipide Sol das Dispersionsmittel sein, gerade wie solche Gleichgewichte zwischen Öl und wässrigen Lösungen herzustellen sind. Je nachdem, welche chemischen Stoffe als die zusammenhängende Phase anzusehen sind, ändert sich der ganze Charakter der Emulsion. Die Tatsache ferner, daß eine große Zahl fein verteilter Körper in einem Dispersionsmittel verteilt sind, ergibt, daß von einer kontinuierlichen festen Schicht keine Rede ist: es handelt sich vielmehr um ein Mosaikgebilde mit zahllosen Poren von sehr verschiedener Weite, um die Ausbildung eines Systems von Kapillaren, die, mit dem Dispersionsmittel gefüllt, zwischen den Teilchen der dispersen Phase einherziehen.

Die kolloidalen festen Stoffe dieses Emulsionsgebildes befinden sich fast alle in einem Zustande der Quellung, der von der Natur des sie umspülenden Dispersionsmittels abhängt, und demzufolge labile Gleichgewichte bildet. Ferner kann eine Ultrafiltration durch die Poren stattfinden; weiterhin treten Verschiebungen der Oberflächenspannung je nach der Art der in den Wirkungsbereich der Kolloide tretenden Substanzen ein, mit darauffolgenden Änderungen der Adsorption, z. B. infolge Verdrängung bisher adsorbierter Stoffe. Die Adsorption kann bei den Eiweißkörpern als Ampholyten (§ 70) ihrerseits wieder einen erheblichen Einfluß auf den Quellungszustand haben, durch Hydratation der Eiweißionen. Zu diesen kolloidchemischen Vorgängen treten noch solche allgemein physikalisch-chemischer Natur, die Verteilung gelöster Stoffe zwischen mehreren Lösungsmitteln, sowie Diffusion und Osmose.

Endlich treten bei allen diesen Vorgängen noch elektrische Erscheinungen auf: Diffusionspotentiale, Konzentrationspotentiale, wenn die Plasmagrenzschicht auf beiden Seiten von verschiedenen Elektrolytlösungen bespült wird, und besonders dann, wenn die elektrischen Spannungen sich nicht durch Ionenwanderung ausgleichen können, wenn also Hemmungen der Permeabilität vorhanden sind. Namentlich, wenn durch Adsorption (elektrochemische, Ionenaustauschadsorption, *Michaelis*) einzelne Ionen festgehalten werden, wenn z. B. eine Schicht zwar für Anionen, aber nicht für Kationen durchgängig ist, treten Potentiale auf. Damit entstehen elektrische Ströme, die wiederum durch Bewegung von Wasser und Salzen (Elektroosmose, Katakaphorese) Stoffbewegungen und Stoffänderungen und damit neue Gleichgewichtsverschiebungen verursachen.

So ergibt sich ein ungemein kompliziertes Bild zahlreicher mit- und gegeneinander laufender Vorgänge, das bis jetzt nicht völlig enträtselt ist. Es sind uns auch noch nicht alle wesentlichen Grundbedingungen im Prinzip bekannt, so daß wir auch bis hierher nicht einmal grundsätzlich ohne „spezifische Eigenkräfte“ der Zelle auskommen, was natürlich nichts weiter als vorläufigen Verzicht auf eine Erklärung bedeutet.

Wir wollen nun im einzelnen sehen, wie weit wir mit den vorhandenen Erklärungsmöglichkeiten kommen. Es sei nochmals betont, daß von dem gewaltigen Material nur das Allernötigste in Umrissen wiedergegeben werden kann.

§ 217. Verteilungssatz.

Bringen wir in ein Gefäß zwei Flüssigkeiten, die sich nicht (oder wenig) mischen, z. B. Wasser und Benzol, und fügen eine Substanz zu, die in beiden löslich ist, so wird sich die Substanz in beiden Mitteln auflösen. Die Menge der gelösten Substanz in den beiden Medien hängt natürlich ab von der relativen Menge beider Stoffe: je mehr des einen vorhanden, desto mehr Substanz wird sich darin lösen. Sie hängt aber ebensowohl ab von der spezifischen Löslichkeit der Substanz in den Medien. Nehmen wir z. B. NaCl, so bleibt dies ganz im Wasser, nehmen wir Fett, so geht es ganz in das Benzol. Zwischen diesen Grenzfällen wird sich die Substanz in den beiden Medien verteilen nach der Maßgabe ihrer relativen Löslichkeit, in der Art, daß das Verhältnis der Konzentrationen immer das gleiche bleibt, welche verschiedenen Mengen zweier Lösungsmittel man auch anwendet. Dieses Gesetz, das für alle Lösungen gilt, nennt man den Verteilungssatz.

Für den Austausch der Zelle wichtig wird dieser Satz dadurch, daß auch quellungsfähige Emulsionskolloide für manche Stoffe und ganz besonders für Salze als Lösungsmittel dienen können. Wir haben also hier eine Verteilung der Salze zwischen dem Wasser als dem einen Lösungsmittel, und den Kolloiden als dem anderen. Da die Lösungsfähigkeit für die einzelnen Salze und die einzelnen Kolloide an sich verschieden ist und durch Änderungen der Bedingungen (Temperatur, Reaktion usw.) weiter beeinflußt wird, so wird sich für jedes Salz und jedes Kolloid jeweils ein Gleichgewichtszustand mit der umgebenden Flüssigkeit nach dem Verteilungssatz einstellen.

Wächst nun die äußere Konzentration des Elektrolyten, so geht mehr Salz in das Quellungswasser des Kolloids über: es wird also Salz in die Zelle, zu-

nächst in die Plasmagrenzschicht aufgenommen; sinkt die äußere Konzentration, so gibt die Zelle den betr. Elektrolyten an die Umgebung ab. Außer für Salze gilt dies auch für andere Stoffe, wie Zucker und Alkohol.

Es steht also die Aufnahme von Substanzen in eine Zelle im engsten Zusammenhang mit der Löslichkeit der Stoffe in der kolloiden Grenzschicht. Wenn also umgekehrt engere Beziehungen zwischen den aufzunehmenden Stoffen und der kolloiden Grenzschicht nicht existieren, so ist eine Aufnahme nach diesen einfachen Prinzipien nicht möglich. Dieser Fall liegt aber nach einer vielfach angenommenen Meinung für die meisten einer direkten Untersuchung zugänglichen Zellmembranen vor. Die Grenzschicht besteht aus Kolloiden, die zu Salzen, aber auch z. B. zu Zucker eine äußerst geringe Affinität besitzen, es handelt sich um Lipoide, vor allem Phosphatide, während das kaum quellungsfähige Cholesterin eine andere noch wenig bekannte Rolle spielt. Dann gestaltet sich die Verteilung so ungünstig, daß Elektrolyte, ferner Zucker usw. praktisch überhaupt nicht aufgenommen werden, sondern nur solche Stoffe, die eine Affinität zu den Grenzlipoiden haben, wie z. B. Fette, Alkohole, Harnstoff.

Soweit also eine „Lipoidmembran“ wirklich vorhanden ist, spielt die einfache Verteilung für die wichtigsten Stoffe nur noch eine untergeordnete Rolle (§ 219). Viel wichtiger werden dann die Diffusion und Osmose.

§ 218. Diffusion und Osmose.

Die Moleküle eines Stoffes, der sich in einer verdünnten Lösung befindet, haben das Bestreben, innerhalb der Lösung einen möglichst großen Raum einzunehmen, genau wie dies die Gase tun. Sie werden sich also zunächst in dem gesamten ihnen zu rVerfügung stehenden Raum, eben dem Lösungsmittel, gleichmäßig verteilen. Darauf beruht die sog. Diffusion. Schichtet man also eine Lösung von z. B. Kupfersulfat auf Wasser, so wird nach einiger Zeit sich das Salz gleichmäßig verteilt haben. Der treibende Faktor der Diffusion heißt „osmotischer Druck“; er ist das Analogon des Gasdrucks. Gerade so wie die Druckdifferenzen in einem Gasraum Bewegungen verursachen, die schließlich zu einer gleichmäßigen Verteilung des Gases führen, so bewirken osmotische Druckdifferenzen das Verschwinden von Konzentrationsdifferenzen in einer Lösung.

Trennen wir eine Lösung, etwa von Kupfersulfat, von reinem Wasser durch eine tierische Membran, dann besteht auf beiden Seiten dieser Membran ein Druckunterschied, der das Salz dazu bringt, nunmehr in größerer oder geringerer Geschwindigkeit durch die Membran durchzudiffundieren. Zu dieser einen Art, die Druckunterschiede auszugleichen, tritt aber im gedachten Falle eine zweite, die schneller wirkt, es geht nämlich das Wasser, das leichter durch die Membran passiert, von der anderen Seite hindurch zum Kupfersulfat. Diese Bewegung des Wassers nennt man Osmose. Es dringen also solange Salzmoleküle von der einen Seite, Wassermoleküle von der anderen Seite durch die Membran, bis Gleichgewicht, d. h. Konzentrationsgleichheit hergestellt ist. Dabei hat sich aber die Menge an Flüssigkeit auf der Kupfersulfatseite vermehrt, auf der Wasserseite vermindert. Bei jedem Durchgang durch Membranen strömt also Wasser nach der Seite des höheren osmotischen Druckes (Osmose), das Salz nach der Seite des

niederen osmotischen Druckes (Diffusion). Nun braucht aber auf der einen Seite der Membran durchaus nicht reines Wasser zu sein. Es kann auch eine andere Salzlösung sein. Dann übt diese auch einen osmotischen Druck in entgegengesetzter Richtung aus und wird ebenfalls die Membran entgegengesetzt zu der Richtung des Kupfersulfats passieren.

Dann hängt aber der Grad des Übertrittes beider Salze sowohl von ihrem osmotischen Druck und von ihrer Diffusionsgeschwindigkeit, als auch von der relativen Durchlässigkeit der Membran ab, es gibt also komplizierte Verhältnisse. Einfacher gestalten sich die Dinge, wenn man Membranen anwendet, die für Wasser durchlässig, für den gelösten Stoff aber undurchlässig sind, die sog. semipermeablen Membranen. Solche kann man künstlich herstellen, als solche sind aber für die physiologisch wichtigsten Stoffe, z. B. Salze, auch viele lebende Zellmembranen anzusehen. Dann liegt also die Sache so, daß alle osmotischen Druckunterschiede nicht durch Bewegungen des gelösten Stoffes (Diffusion), sondern ausschließlich durch Bewegungen von Wasser (Osmose) ausgeglichen werden können: ist in der Zelle ein höherer osmotischer Druck als in der Gewebsflüssigkeit, so strömt Wasser von außen in die Zelle hinein, ist er draußen größer, so muß die Zelle Wasser abgeben. In letzterem Falle ist die umgebende Flüssigkeit für die Zelle hypertonisch, in ersterem hypotonisch. Ist der osmotische Druck drinnen und draußen gleich, so bleibt der Wassergehalt der Zelle unverändert, dann ist die Flüssigkeit isotonisch.

Diesen Zustand der Isotonie und damit den osmotischen Druck in den Zellen kann man nun leicht bestimmen. Denn durch Abgabe oder Aufnahme von Wasser ändert sich das Zellvolumen: wenn man also eine Lösung findet, in der sich das Volum einer bestimmten Menge von Zellen, z. B. Blutkörpern, nicht ändert, so ist diese Lösung isotonisch und hat denselben osmotischen Druck wie die Zelle selbst. Auch dadurch, daß schon bei der geringsten Hypertonie die Schrumpfung einiger Pflanzenzellen sich durch Ablösung des Protoplasma von der Wand kundgibt (Plasmolyse), kann man die isotonischen Lösungen auffinden.

Bei semipermeablen Membranen läßt sich leicht die physiologisch wichtige Tatsache zeigen, daß Filtration und Osmose des Wassers entgegengerichtet sein müssen. Nehmen wir eine semipermeable Membran (Zelle), die innen salzhaltig und außen von Wasser umgeben ist. Dann will das Wasser von außen nach innen der osmotischen Strömung folgen, kann dies aber nur, wenn der osm. D. größer ist als der hydrostatische Druck im Innern, und tut dies so lange, bis die Steigerung des hydrostatischen Druckes innen seiner weiteren Bewegung Stillstand gebietet. Soll aber Wasser von innen nach außen filtriert werden, so muß der Innendruck, der hydrostatische Filtrationsdruck, größer werden als der osmotische Druck von außen nach innen, sonst geht kein Wasser heraus. Filtration und Osmose sind also hier geadeswegs Antagonisten.

Dabei ist natürlich ganz gleichgültig, welcher chemischen Natur die gelösten Stoffe drinnen und draußen sind, wenn nur die Membran für sie nicht durchgängig ist. Denn die Größe des osm. D. hängt ja, wie aus den einleitenden Worten hervorgeht, nur von der Anzahl der Moleküle in der Lösung ab. Es kann also eine Rohrzuckerlösung in der Zelle mit einer NaCl-Lösung draußen isotonisch sein, wenn beide gleichviel Moleküle in der Volumeneinheit enthalten, wobei natürlich für Elektrolyte noch der Zerfall in osmotisch ebenfalls nach ihrer Anzahl wirksame Ionen in Rechnung zu stellen ist.

§ 219. Lipoldmembran.

Für jede Bestimmung des wirklichen osm. D. einer Mischung von gelösten Stoffen gegen eine Membran ist es unumgänglich, daß die Membran tatsächlich

für sämtliche gelöste Stoffe völlig impermeabel ist. Sobald ein Teil der Stoffe eine Möglichkeit besitzt, durch die Membran zu passieren, so wird dies geschehen und damit der osm. D. allmählich absinken.

Es fragt sich nun, ob in den lebenden Zellen es Membranen gibt, die wirklich für bestimmte Stoffe absolut impermeabel sind. Einige Pflanzenzellen scheinen es für Zucker, Farbstoffe und Salze tatsächlich zu sein, wenigstens spricht dafür die Tatsache, daß bei Wasserpflanzen, wo also die Zellen dauernd in einem Milieu von ganz anderem osmotischen Druck leben müssen, der Inhalt der Zellen an Salzen ganz von der Individualität der Zelle und scheinbar gar nicht vom Milieu abhängt. Ebenso zeigen die altberühmten Versuche von Pfeffer usw., daß Zucker und Farbstoffe auch nicht spurenweise aus den Pflanzenzellen herausgehen, wenn diese gegen Wasser diosmiert werden. Mit dem Tode der Zelle hören alle diese Zustände auf. Dagegen zeigt sich eine Permeabilität für eine große Gruppe von Stoffen, die bei der Verteilung zwischen Äther und Wasser eine größere Affinität zum Äther haben, und zwar steigt die Permeabilität ungefähr proportional mit dem Grade dieser Verteilung. Solche Stoffe sind z. B. Fette, Alkohole, eine Reihe von Farbstoffen und viele andere. Alle diese Stoffe zeigen aber auch eine große relative Löslichkeit in Lipoiden. Da nun die Permeabilität einer Membran davon abhängt, ob sie in chemische Beziehungen zu dem betr. Stoffe treten kann, in welchem Maße sie ihn lösen kann, so drängt diese an einer ungeheuren Zahl von Beispielen erhärtete Tatsache dahin, anzunehmen, daß die trennende Membran, welche das Protoplasma von der Umgebung abschließt, wenigstens zum Teil aus Lipoiden bestehen muß, und zwar kommen dafür in erster Linie Cholesterin und Phosphatide (Lecithine) in Betracht. Damit verstehen wir also die Wichtigkeit des Verteilungssatzes auch für die osmotischen Verhältnisse.

Für tierische Zellen gilt ungefähr dasselbe, nur sind die Verhältnisse hier schwieriger zu untersuchen als an Pflanzenzellen, weil die semipermeable Plasmagrenzschicht leichter geschädigt wird als die geschützte Membran der Pflanzen, und dann natürlich andere osmotische Verhältnisse eintreten als bei intakter Membran. Die einzelnen Zellarten verhalten sich auch nicht durchweg gleich, so zeigen die roten Blutkörper einige Abweichungen.

Immerhin kann man feststellen, daß bei den meisten untersuchten Zellen, wie Blutkörpern, Leberzellen, Muskelzellen, annähernd dieselben Permeabilitätsverhältnisse obwalten wie bei den Pflanzen. Sie sind leicht durchgängig für die „lipoidlöslichen“ Stoffe: Alkohole, Aldehyde, Ester, Alkylchloride, schwerer schon für Glycerin und Harnstoff; sehr langsam permeieren Aminosäuren und Zucker, je mehr Hydroxyle, desto schwerer. Menschliche Erythrocyten sind für einfache Zucker permeabel, für Biosen nicht (*Masing*). Salze permeieren im allgemeinen sehr schwierig.

Bei den an Kalium reichen Blutkörpern folgt dies z. B. einfach daraus, daß die Zellen sich dauernd in einem an K armen, an Na reichen Milieu befinden, dem Plasma, ohne daß irgendein Ausgleich dieser Differenz eintritt. Indessen ist auch bei den B. K. die Impermeabilität für Elektrolyte keine unbedingte, sie sind wenigstens für einige Anionen, z. B. Cl', durchlässig (§ 204). In hypertonische Lösungen gehen sowohl aus Blutkörpern, wie aus Seeigeleiern Salze hinaus.

§ 220. Permeabilität der Membranen.

Ergibt schon die Tatsache, daß auch solche Stoffe, die in Lipoiden kaum löslich sind, in die Zelle eindringen können, den Schluß, daß jedenfalls die Zell-

außenschicht nicht nur aus Lipoiden bestehen kann, so spricht dafür ferner, daß das Wasser in die Zellen eindringen kann. Wasser kann durch eine reine Lipoidhülle nicht permeieren, es müssen also die (§ 216) beschriebenen Strukturen angenommen werden, die aus Mosaiken von lipoiden Stoffen und Eiweißkörpern bestehen.

Wie vorsichtig man in jedem Einzelfalle wieder den Anteil der „Lipoide“ an den Grenzflächenerscheinungen prüfen muß, dafür nur ein Beispiel: *Boas* hat angegeben, daß „lipotrope“ Stoffe, wie Saponine, Gallensäuren, die Hefegärung durch Erhöhung der Zellpermeabilität steigern; *Neuberg* fand aber dieselbe stimulierende Wirkung in zell- und lipoidfreien Systemen.

Aber ganz abgesehen von der Schwierigkeit, die Permeabilität selbst zu erklären, erwächst die viel größere, zu erklären, auf welchem Wege denn der Austausch der nicht (oder nur sehr wenig) permeablen Stoffe geschieht. Denn permeabel sind gerade die allerunwichtigsten Stoffe (außer Wasser); die wichtigen Nährstoffe (Zucker, Aminosäuren) kaum.

Nun finden wir allerdings ganz zweifellos eine Permeabilität bei tierischen Membranen. Es ist festgestellt, daß sowohl die Darmwand als auch die Kapillarwände und ebenso die Wände der serösen Höhlen für die osmotisch wirksamen Stoffe permeabel sind. Sowohl die Erscheinungen der Resorption aus den serösen Höhlen als auch der Übergang von gelösten Stoffen aus den Kapillaren in die Gewebsflüssigkeit, und umgekehrt, sind fast restlos unter Zuhilfenahme von Filtrationserscheinungen und Quellung durch Diffusion und Osmose zu erklären.

Eine wichtige Rolle spielen beim Austausch zwischen Kapillaren und Gewebsflüssigkeit die Eiweißkörper, für welche die Wand nicht permeabel ist, und die deshalb dauernd einen geringen osmotischen Überdruck innerhalb der Blutbahn aufrechterhalten, auch wenn der Partialdruck der Salze sich durch Diffusion ausgeglichen hat (*Starling*). So kann also Wasser aus den Geweben ins Blut kommen, während es umgekehrt wohl unter Beihilfe der Filtration übergeht. *Ellinger* weist aber neuerdings nachdrücklich darauf hin, daß dabei nicht nur der osm. Druck, sondern auch die Quellung der Proteine in den Gefäßen wasseranziehend wirkt. Nicht nur Gele, sondern auch Sole können Wasser anziehen. Bei Umkehrung der Verhältnisse kann aber auch das Gewebe auf demselben Wege Wasser aus dem Blut anziehen, so daß diese Fragen bedeutsam für die Entstehung der Ödeme werden, wenn nämlich der Quellungsdruck der Gewebe größer wird, als der der Proteine im Blut. Dabei können Säuerung des Gewebes (*M. H. Fischer*), Gifte usw. eine Rolle spielen.

Indessen sind diese Befunde für das Problem der Zelldurchlässigkeit nicht ausschlaggebend, da wir nicht wissen, inwieweit sich dieser Austausch durch die Zellen oder zwischen den Zellen vollzieht.

Für den Darm hat *Höber* sicher nachgewiesen, daß die auf Wasser und lipoidlösliche Stoffe beschränkte Permeabilität der Zellen auch hier zu Recht besteht, und daß die nicht permeierenden Stoffe, wie Salze usw., nicht durch die Zellen, sondern zwischen den Zellen passieren können. Es sind also die Zwischensubstanzen permeabel, Eiweißstoffe, welche Salze usw. nach Maßgabe des Verteilungssatzes passieren lassen. Für die Kapillarwand ist dieselbe Idee aufgestellt worden, jedoch nicht ohne Widerspruch geblieben.

§ 221. Physiologische Permeabilität der Zelle.

Was aber bei diesen Membranen noch auf diese oder andere Weise vielleicht umgangen werden kann, stellt sich uns unweigerlich in den Weg, wenn wir nun auf das Kernproblem stoßen, wie denn nun die Zelle selbst gelöste Stoffe aufnimmt und abgibt.

Hier kommt man nun mit Verteilung und Osmose nicht weiter, es treten die (§ 216) angedeuteten ungemein komplizierten kolloidchemischen Verhältnisse der Zellstruktur in den Vordergrund. Die nähere Untersuchung befindet sich in vollem Fluß, sie hat schon manche schönen Ergebnisse gezeitigt, aber ein voller Erfolg ist ihr noch nicht beschieden.

Eins ist zunächst sicher: die Plasmagrenzschicht ist keine reine Lipoidmembran, und damit tritt der Verteilungssatz wieder mehr in den Vordergrund. Die Strukturemulsionen ändern sich während der Zellvorgänge: Unter dem Einfluß der Umgebung selbst, der Reaktion, des Quellungsgleichgewichtes usw. ist bald die lipoide, bald die Eiweißnatur vorherrschend, und damit ändert sich eben auch die Permeabilität. Auch die Ultrafiltration spielt an den Poren der Plasmamosaikien eine wenngleich quantitativ kaum abzuschätzende Rolle. Wenn z. B. die Emulsion sich so verteilt hat, daß das Lipoid die disperse Phase, die wässrige Lösung das zusammenhängende Dispersionsmittel darstellt, so ist kein Grund vorhanden, warum nicht Wasser und Elektrolyte hindurchfiltrieren sollten. Ein weiterer wichtiger Faktor ist die Oberflächenspannung. Die leicht permeierenden Stoffe, die lipoidlöslich sind (Alkohole usw.), haben eine starke Neigung, die O.S. ihrer Lösungen zu erniedrigen, sind oberflächenaktiv. Stoffe, welche die Oberflächenspannung erniedrigen, also nach *Traube* einen geringen „Haftdruck“ in ihrer eigenen Lösung besitzen, drängen aber an die Oberfläche, also an die Kolloide heran und werden von ihnen adsorbiert (§ 64). Dabei verdrängen sie häufig vorher adsorbierte andere Stoffe, namentlich Ionen. Dabei gleichen sie wieder die elektrischen Ladungen aus, weil die oberflächenaktiven Stoffe auch eine sehr kleine Dielektrizitätskonstante haben, also der Ausgleichung nur wenig Widerstand entgegensetzen; und dadurch entstehen wieder neue Gleichgewichte.

Die Adsorption an die disperse Phase der Plasmagrenzschicht spielt eine überragende Rolle, insbesondere, wenn man die Adsorption einzelner Ionen heranzieht, und zwar kann diese Adsorption sowohl vom Innern der Zelle her, wie auch aus der umgebenden Flüssigkeit die Grenzschicht beeinflussen. So ist hier der Antagonismus K^+ (innen) gegen Na^+ (außen) wichtig, ferner die Adsorption einzelner anderer Ionen, der Antagonismus zwischen den einwertigen, die Quellbarkeit erhöhenden und den mehrwertigen, entquellenden Kationen (§ 71); die Permeabilität wird durch diesen Antagonismus in regulatorischer Weise beeinflusst, wobei die wechselnde Ionisierung der Eiweißkörper der Zellgrenzschicht bei Änderung der h durch ihre verschiedene Adsorptionswirkung eine wesentliche Rolle spielt. Bei diesen isolierten Ionenbindungen müssen aber natürlich elektrische Potentialdifferenzen auftreten, Ströme entstehen, die wiederum zum Stofftransport durch Elektrosmose und Kataphorese beitragen können. Zur Ausbildung dieser elektrischen Energien, ebenso aber auch zur Rückbildung freiwillig vor sich gegangener kolloidchemischer Prozesse, zur Entquellung, wird chemische Energie verbraucht (§§ 68, 163) und so finden wir auch tatsächlich bei Zellaustauschprozessen u. U. erheblichen Arbeitsaufwand, z. B. bei Sekretionsprozessen.

§ 222. Narkose und Erregung, elektrische Ströme.

Diese Dinge bilden heute schon eine Wissenschaft für sich, so daß ich auf Einzelheiten nicht eingehen kann, um so weniger, als sie wiederum mit

weiteren physiologischen Problemen von Belang, so der Wirkung von Reizen, also der „Erregung“ und der Narkose zusammenhängen. Beide stehen mit den Permeabilitätsfragen in engstem Konnex.

So beruht die moderne Theorie der narkotischen Lähmung auf der reversiblen Herabsetzung der Permeabilität infolge einer Adsorption der stark oberflächenaktiven Narkotika an die Zellkolloide (s. o.). Sie verdrängen dabei andere adsorbierte Stoffe, sowohl abbaureife Zellstoffe und Ionen, wie auch die Fermente des Zellinnern und bringen so das ganze Getriebe in Unordnung (*Winterstein*). Namentlich heben sie nach *Warburg* durch Verdrängung von abbaureifen Stoffen die Oxydation durch Adsorptionskatalyse (§ 98, 142) auf, so daß die Narkose mit Aufhören der Oxydation parallel geht, nicht aber, wie manche annehmen, durch letztere bedingt ist. Die Narkotika bedecken die ganze Zelloberfläche, verdrängen die adsorbierten Substanzen; Blausäure dagegen verdrängt z. B. die Aminosäuren nur von den eisenreichen Oxydationsorten der Zelloberfläche, so daß dazu winzige, etwa dem Eisengehalt entsprechende Mengen genügen. Analog liegen die Dinge nach *W. Lipschitz*, wenn die Zelle nicht mit freiem Sauerstoff oxydiert, sondern ihn durch Reduktion sauerstoffreicher Stoffe, z. B. Nitrobenzolen, gewinnt.

Was andererseits den Zusammenhang zwischen Permeabilität und Erregung betrifft, so kann hier nur ganz allgemein vermerkt werden, daß die erregten, also tätigen Zellen eine Erhöhung ihrer Permeabilität aufweisen. Dann kann eine Ausgleichung der adsorbierten Ionen eintreten, die Potentialdifferenzen werden geringer, die Erregung hat automatisch Unerregbarkeit zur Folge, bis die elektrischen Ungleichgewichte der adsorbierten Ionen wieder aufgebaut sind. Dabei scheint (wenigstens für den Muskel) das K^+ eine besondere Rolle zu spielen, das im Ruhezustand nicht, wohl aber bei Erregung permeiert. Daß diese elektrischen Vorgänge in der *Nernstschen* Theorie der Erregung und der *Bernsteinschen* über die Entstehung der bioelektrischen Ströme ihre weitere Verwertung gefunden haben, sei hier nur angedeutet. Wichtig an dieser Stelle ist, daß eben diese Vorgänge notwendig auch mit Stofftransporten (Elektroosmose) verbunden sein müssen, zum mindesten von Wasser und Elektrolyten, und dadurch wieder neue Gleichgewichtsbedingungen der Quellung, Oberflächenspannung usw. ausgebildet werden, die für unser Thema, den Austausch zwischen Zelle und Umgebung von Belang sind.

§ 223. Speicherung; Arbeitsleistung der Zelle.

So sind wir schon ein erhebliches Stück weiter in das dunkelste Gebiet der allgemeinen Physiologie eingedrungen. Wir wissen, welche Grundprinzipien in Betracht kommen, und haben Arbeitshypothesen, mit denen wir messen können. Wir können als sicher annehmen, daß die „Permeabilität“ keine starre Größe ist, sondern dauernd mit den Anforderungen wechselt, von physiologischen Vorbedingungen, Differenzen zwischen dem Zellmilieu innen und außen beeinflußt wird, die wieder von der aktuellen Reaktion, den relativen Konzentrationen an gelösten Stoffen usw., also wieder von Ergebnissen des Zellstoffwechsels abhängig ist. Die „Reize“, welche die Permeabilität beeinflussen, sind also Regulationsreize, funktionelle Anpassungen feinsten Art. Die Zelle nimmt eben tatsächlich in Qualität und Quantität nur das auf, was sie braucht, und gibt nur das Überflüssige ab; und diese wählende, physiologische Permeabilität ist sehr nützlich; denn wäre die Zelle für alle möglichen Stoffe in verschiedenster Menge zu jeder Zeit zugänglich, wäre sie von einer durchaus permeablen Grenzschicht umgeben, so könnte sie diese Auswahl nicht treffen und ihre Ökonomie nicht aufrechterhalten.

Indessen — wir sehen wohl einen Weg, aber das Ziel ist noch weit. Das, was wir notgedrungen „physiologische Permeabilität“ nennen, bietet noch unendlich viele Rätsel. Zwei Dinge sind es insbesondere, die einer genaueren Erklärung noch gewaltige Schwierigkeiten bieten, die Stofftransporte seitens der Zelle durch Arbeitsaufwand, und die Speicherung von Stoffen aus unendlich verdünnten Lösungen in die Zellen hinein.

Arbeit wird geleistet, wenn Stoffe in einer Richtung bewegt werden, die dem freiwilligen Diffusions- oder osmotischen Gefälle entgegenläuft. Das bekannteste Beispiel ist die Harnbildung, bei der aus dem Blute Salze, wie NaCl, gegen die Diffusion aus dem ärmeren Blut in den reicheren Harn abgeschieden werden müssen; solche Beispiele liefert auch die Sekretion anderer Drüsen, bei der Stoffe, die in geringer Konzentration im Blut vorhanden sind, in der Drüsenzelle gespeichert und in höherer Konz. (eventl. chemisch verändert) wieder ausgeschieden werden.

Aber auch bei allen nicht sezernierenden Zellen begegnen wir diesem Speichervorgang. Wie z. B. kommt das K in so hoher Konz. in die roten Blutkörper hinein, oder gar, wie verschafft sich die Thyreoidea ihr Jod, das in den Nahrungsmitteln meist analytisch überhaupt nicht zu finden ist? Solche Speichervorgänge finden sich sehr häufig.

Dieses ausgesprochene Selektionsvermögen der Zelle, das sich ja bei jeder einzelnen Zellart im Aufbau ihrer spezifischen Substanz aus der gleichförmigen Nährflüssigkeit deutlich dokumentiert, ist das schwierigste aller Probleme.

Nun läßt sich ein Teil immer wieder auf einfachere Prinzipien zurückführen. Dafür nur ein Beispiel von vielen. Wenn Zucker überhaupt in eine Leberzelle hineinkommen kann, so wäre sein Eindringen ohne weiteres auf Grund der Diffusion verständlich, wenn die Zelle zuckerfrei ist, also das Gefälle von der Nährflüssigkeit zur Zelle ginge. Das Gefälle bleibt aber dauernd erhalten, denn der Zucker wird nun in eine osmotisch unwirksame Modifikation, in Glykogen, übergeführt, so daß immer neuer Zucker nachtreten kann. Dieselbe Überlegung gilt für den Fall, daß der betr. eingedrungene Stoff sofort wieder zerstört wird, auch dann bleibt ja seine Konz. in der Zelle dauernd Null und es können neue Mengen nachdringen.

Aber selbst nach weitherzigster Deutung der Befunde ergibt sich noch keine einfache Lösung. Bei den komplizierten Vorgängen der Sekretion, Resorption usw. kommt man ohne die Annahme spezifischer Eigenkräfte der Zelle nicht aus. Diese Vorgänge gehen einher mit einem Verbrauch von Energie, indem die Zelle Stoffe gegen die spontan verlaufenden Strömungen bewegt: sie hebt gleichsam Gewichte, da es gleichgültig ist, ob man eine Masse gegen das Gefälle der Schwerkraft oder gegen ein Diffusionsgefälle hebt. Zu diesen Vorgängen verbraucht also die lebende Substanz chemische Energie und setzt sie in physikalisch-chemische Energie (§ 163) um, und in der Tat hat man nachweisen können, daß alle drüsigen Organe, in denen lebhafte Resorptions- und Sekretionsvorgänge sich entfalten, einen erheblichen Verbrauch an Sauerstoff haben, der z. B. bei der Niere etwa 8% des gesamten Ruheverbrauches ausmacht.

In welcher Weise diese Arbeit auf Kosten der chemischen Energie geleistet wird, davon wissen wir nur wenig. Im Großen betrachtet, tragen sicherlich die Prozesse der Quellung, der Aufnahme von Stoffen in kolloide Systeme gegen den osmotischen Druck dieser Stoffe dazu bei. Bei solchen Prozessen

wird die osmotische Arbeit tatsächlich auf Kosten der Quellungsenergie geleistet: Stoffe gegen ihr Diffusionsgefälle transportiert. Dann tritt unter Aufwand von Energie die Entquellung ein: die Stoffe werden wieder frei und können ihrem natürlichen Gefälle folgen. Ferner tragen zu solchen Stofftransporten unter Arbeitsaufwand die mehrfach erwähnten elektrischen Energien bei, Ströme, die sich aus Potentialdifferenzen durch kolloidchemische Gleichgewichtsstörungen bilden, und zweifellos Arbeit leisten: direkte Transportarbeit durch Kataphorese und Elektroosmose, dazu vielleicht indirekte durch Elektrolyse, die neue chemische Gleichgewichte schafft. Auch die Arbeit der Zelle geht also nicht prinzipiell über unser Verständnis, nur im Einzelfalle können wir den Wert der verschiedenen Möglichkeiten nicht abschätzen.

Wie aber das Elektivvermögen der Zelle zustandekommt, sich aus einem Vorrat von Stoffen in der Umgebung nur bestimmte auszusuchen und ebenso aus ihrem eigenen Bestande bestimmte abzugeben, davon wissen wir sozusagen nichts.

Wir können uns also dahin resümieren:

Bei allen Austauschprozessen zwischen Blut und Geweben, zwischen Gewebsflüssigkeit und Zelle, zwischen Drüsenzelle und Sekret, kurz bei allen Ernährungsprozessen der Zelle, bei allen Abgaben der Zelle an Sekreten und Exkreten, also bei Speichel, Harn, Schweiß, bei der Bildung der Lymphe und der Transsudate, bei der Resorption im Darm und aus den serösen Höhlen, finden wir stets ein Ineinandergreifen von drei Mechanismen, wobei der Einfluß eines jeden von ihnen für jeden einzelnen dieser Prozesse als weitgehend verschieden angenommen sei. Zwei davon verlaufen ohne Energieaufwand auf dem Wege der Ausgleichung vorhandener Druckunterschiede: die einfache Verteilung zwischen zwei flüssigen resp. kolloiden Phasen und die Diffusion resp. Osmose. Der dritte ist ein Arbeitsvorgang der Zelle und verläuft mit Verbrauch von Energie: der Transport von Stoffen gegen dieses Gefälle und damit also die Bildung neuer Ungleichgewichte.

Dabei spielen die oft erwähnten kolloidchemischen Vorgänge: Quellung und Adsorption die Hauptrolle direkt oder indirekt mit Hilfe der durch ihre Wirkung entstandenen elektrischen Energien. Wir finden also nach diesen Ausführungen ein wenigstens in Umrissen klares Bild von dem Verbrauch an chemischer Energie bei der Zellarbeit, den wir (§ 163) ganz im Allgemeinen besprochen haben: Die Bildung von Ungleichgewichten, bei deren Aufbau ebensowohl wie beim Ausgleich zwecks Arbeitsleistung durch irreversible Anteile Wärme entsteht. So gewinnen wir die Synthese vom Stoffwechsel der einzelnen Zelle zum Energiewechsel des Organismus.

IV. Sekretion und Exkretion.

§ 224. Harnbildung.

Haben wir im Vorangegangenen schon den Schluß ziehen müssen, daß die einfachen osmotischen Vorgänge selbst bei dem Austausch zwischen Blut und Gewebeflüssigkeit, bei Resorption und Lymphbildung nicht ausreichen, sondern daß spezifische Zellkräfte anzunehmen sind, so treten diese in ganz überragender Weise in den Vordergrund, wenn wir die wirklichen Absonderungsvorgänge betrachten. Hier gehen Lösungen aus dem Körper heraus, die ganz anders zusammengesetzt sind als das Blutplasma, aus dem sie entstanden sind; ihre Entstehung ist ohne Eigenarbeit der abscheidenden Zellen überhaupt nicht zu erklären, während Filtration, Diffusion und Osmose stark in den Hintergrund treten.

Am klarsten zeigt sich dies bei der **Harnbildung**, die den Typus solcher Prozesse darstellt, und am eingehendsten untersucht ist, ohne daß man freilich auch nur über die Grundlagen eingeworden wäre.

Daß hier die aktive Zelltätigkeit vorherrscht, geht schon aus den elementarsten Betrachtungen hervor. Der Harn ist an sich viel konzentrierter als das Plasma, zu seiner Bereitung ist also ein erheblicher Energieaufwand nötig, um diesen Zuwachs an Konzentration herzustellen: die nötige osmotische Arbeit zu leisten. Weiter aber ist die Auswahl der einzelnen Bestandteile des Harnes absolut nicht von der relativen Konz. im Plasma abhängig. Während z. B. der Kochsalzgehalt des Harnes zweimal so groß ist als der des Blutes, also eine Konzentrierung um das Doppelte ergeben würde, wenn man annimmt, daß der Harn durch einfache Wasserentziehung aus dem Blute entstünde, beträgt die Vermehrung des Harnstoffes etwa das 40–50fache. Und umgekehrt gehen einige konstante Blutstoffe, wie Zucker und Eiweiß nur in Spuren in den normalen Harn über. Nur in einer Beziehung ist die Harnbildung noch relativ einfacher als die der Sekrete; es findet nämlich keine qualitative Umformung, keine Neubildung von spezifischen Stoffen statt: alle sind im Blute bereits vorhanden, mit einziger Ausnahme der Hippursäure (§ 9). Es handelt sich also nur um einen physikalisch-chemischen Arbeitsaufwand der Niere.

Daß also eine aktive Zelltätigkeit in großem Maßstabe stattfindet, ist nicht zu bezweifeln; es geht auch schon aus dem (bezogen auf das Nierengewicht) enorm hohen Sauerstoffverbrauch (etwa 8% des Gesamtverbrauches) (§§ 163, 223) hervor.

Da gibt es nun zwei Anschauungen, beide seit einem Menschenalter verteidigt und bekämpft, ohne daß ein Entscheid bis heute möglich wäre.

Die Filtrations- und Rückresorptionslehre beruht auf einer Weiterentwicklung der reinen von *Ludwig* 1844 aufgestellten Filtrationslehre, die an sich die Harnbildung nicht erklären konnte, da sie nur mit Filtration und Osmose rechnete. Sie nimmt an, daß der erste Akt der Harnbildung die Filtration eines dem Blutplasma ganz analogen Filtrates in den Glomerulus ist. Um nun daraus Harn zu machen, muß alles Überflüssige, also vor allem Wasser, dann aber auch Zucker, ein Teil der Salze usw. in den Zellen der Harnkanälchen, hauptsächlich den *Henleschen* Schleifen, durch aktive Zelltätigkeit wieder resorbiert werden. Dann bleibt eben Harn übrig.

Die Sekretionstheorie (*Heidenhain*) nimmt demgegenüber an, daß die Nierenepithelien durch einen direkten Akt der Auswahl diejenigen Stoffe aus dem Blute aufnehmen, die zur Ausscheidung bestimmt sind, und diese in den Harn weitergeben. Diese Leistung vollbringen vor allem die Epithelien der Tub. contorti.

Für beide Mechanismen lassen sich experimentell Gründe und Gegen Gründe anführen, ohne daß eine endgültige Klärung erzielt ist. Wahrscheinlich kommen tatsächlich beide vor. Daß eine Filtration stattfindet, geht daraus hervor, daß bei starkem Absinken des Blutdruckes auch die Harnsekretion absinkt, bei lokaler Drucksteigerung in den Nierenkapillaren die Harnmenge steigt. Ein scheinbarer Widerspruch läßt sich aufklären: Wenn man den Blutdruck durch Bluttransfusion stark allgemein erhöht, tritt kaum eine Mehrausscheidung auf. Das liegt aber wohl daran, daß ein großer Teil dieses Blutes aus den Kapillaren in die Gewebe abgegeben wird, so daß ein stark eingedicktes Blut zurückbleibt; dies hat also einen stark erhöhten osmotischen resp. Quellungsdruck (§ 220) in bezug auf die Proteine und gibt deshalb schwerer eiweißfreies Filtrat in die Glomeruli ab, als normales Blut. Der stärkere hydrostatische (Filtrations-) Druck wird also durch entgegenstehenden osm. D. (*Starling*) resp. Quellungsdruck (*Ellinger*) kompensiert. Umgekehrt kann bei geringem Quellungsdruck der Proteine (verdünntes Blut bei Hydrämie) schon ein geringer Filtrationsdruck genügen. *M. H. Fischer* drückt dies grundsätzlich so aus, daß die Filtrationsmenge abhängt vom Filtrationsdruck einerseits, von der Menge des freien (nicht an Kolloide gebundenen) Wassers andererseits. So wirken denn auch gewisse Salze diuretisch, weil sie entquellend auf das Blutplasma wirken. Auch Coffein wirkt nach neuen Versuchen von *Ellinger* entquellend und deshalb diuretisch, wenn hier wohl auch noch andere Ursachen, so eine Gefäßerweiterung in der Niere, also eine Erhöhung der Blutmenge (*Loewi*) mitwirken.

Die Einführung dieser kolloidchemischen Gesichtspunkte eröffnet also der Filtrationslehre neue Bahnen; daneben ist aber die Sekretionstheorie doch nicht zu entbehren. Denn sobald Fremdstoffe infolge der Injektion im Blut sind, setzt sofort die spezifisch sortierende Arbeit der Nieren ein, welche diese aus dem Körper zu entfernen trachtet. So wird bei Anwesenheit von SO_4 -Ion dieses unter Steigerung des Sauerstoffverbrauches, also Arbeitsaufwand, schnell eliminiert, und Cl' entsprechend zurückgehalten, während bei Injektion des dem Körper gewohnten NaCl die Ausscheidung von Cl' dem Blutgehalt parallel geht und dabei keine Gaswechselsteigerung auftritt (*Magnus*).

Es kommt dazu, daß überhaupt der erste Akt nicht Filtration einer blutisotonischen Lösung, sondern Abscheidung von fast reinem Wasser in den Glomeruli zu sein scheint, zu der eine große osmotische Arbeit nötig wäre. Die spezifische Zellarbeit beginnt also schon hier. Ob dann im weiteren Verlauf der Harnkanälchen die erforderliche Konzentration durch Rückresorption von Wasser oder durch Sekretion fester Bestandteile erfolgt, das eben ist die Frage.

So wird z. B. der Zucker wohl in der Norm zuerst mit dem Filtrat ausgeschieden und dann in den *Henleschen* Schleifen zurückresorbiert. Wenn aber das Blut mehr Zucker als normal enthält, so hört die Rückresorption auf, und der ganze Mehrzucker wird ausgeschieden, so daß nun der Harn viel zuckerreicher wird als das Blut. Das ist auf eine echte Sekretion zu beziehen.

Auch die an sich sehr interessanten Versuche mit Farbstoffen geben keine klare Entscheidung: sie beweisen nur die aktive Mitarbeit der Zellen der Tubuli contorti, aber

nicht in welcher Richtung sie sich bewegt. Wenn man Farbstoffe, die sonst nicht in lebende Zellen eindringen, also nicht vitale Farbstoffe, z. B. indigschwefelsaures Natrium, in die Blutbahn injiziert, so sammeln sie sich in den genannten Zellen an (*Höber*). Das könnte eine Sekretion bedeuten; die Tatsache aber, daß die Farbstoffansammlung in den Epithelien an ihrem nach dem Lumen der Harnkanälchen gerichteten Abschnitt beginnt, spricht eher für eine Rückresorption.

Andererseits deuten aber die im Prinzip analogen Befunde von *Leschke* wieder eher auf eine direkte Sekretion durch die Tub. contorti. Er konnte in deren Zellen mit mikrochemischen Methoden eine Ansammlung der wichtigsten Harnbestandteile feststellen (Chloride, Phosphorsäure, Harnstoff, Harnsäure) und nimmt an, daß diese auf dem Wege der Ausscheidung in den in die Glomeruli abgegebenen verdünnten Harn begriffen sind.

Im ganzen bietet also der Mechanismus der Harnbildung noch manche Rätsel.

Die Regulierung der Nierenfunktion erfolgt jedenfalls in der Hauptsache durch automatische Anpassung an die physiologischen Bedürfnisse. Sie hat die Aufgabe, aus dem Blut Alles zu entfernen, was qualitativ (fremde Ionen, Gifte) oder quantitativ nicht hineingehört und hält dadurch die strenge Geschlossenheit der Blutzusammensetzung im rein chemischen und physikochemischen Sinne (Homoiosmie usw.) aufrecht. Die Reize gehen also hauptsächlich vom Blut selbst aus, physikalisch vom Druck, chemisch von seiner Zusammensetzung. Daneben spielen nervöse Regulationen und Hormonwirkung (Hypophyse, § 242) eine relativ geringe Rolle. Die experimentelle Beeinflussung (*Diuretica*) geht ebenfalls fast durchaus über den Blutweg (*Salzdiurese*, *Digitalis*, nach *Ellinger* nun auch *Coffein* s. o.). Ob es eine spezifisch die Drüsenzelle reizende Nierenwirkung (*Purinbasen*) gibt, ist nicht sicher.

§ 225. Sekrete.

Über den Bildungsmechanismus der eigentlichen Drüsensekrete ist noch weniger bekannt. Bei ihnen tritt die neue Schwierigkeit auf, daß sie auch wahre chemische Zellarbeit leisten, spezifische Stoffe durch Umbau und Synthese herstellen. Eine Filtration ist z. B. beim Speichel ausgeschlossen, da diese Sekretion vom Blutdruck gänzlich unabhängig ist. Sie ist zweifellos auf eine fast reine aktive Zelltätigkeit zu beziehen. Bei allen anderen Sekreten finden wir immer dasselbe Bild: ihre Zusammensetzung ist absolut spezifisch und absolut unabhängig von der Blutzusammensetzung. Ob bei der Galle und Milch, die etwa denselben osmotischen Gesamtdruck wie Blut bei total verschiedenen Partialdrucken haben, Filtration mitspielt, ist nicht zu entscheiden, allein erklärt sie unter keinen Umständen die chemische Verschiedenheit. Schweiß ist oft stark hypertonisch, kann also kein Filtrat sein. Es gelten also annähernd dieselben Anschauungen wie beim Harn.

Alle Sekretionsprozesse gehen ebenso wie die Harnbildung mit einer sehr lebhaften Steigerung der Blutzufuhr einher. Nicht nur, daß das Blut natürlich das Material für die chemischen Umwandlungsprozesse heranschaffen muß, es besorgt auch das Heranföhren der erheblichen Mengen an Sauerstoff, dessen die arbeitenden Zellen für den großen Verbrauch an Energie zum Zwecke ihrer Sekretionsarbeit bedürfen. Wir haben schon mehrfach erwähnt, daß der Anteil der Drüsenarbeit am Gesamtumsatz ein beträchtlicher ist, für die Niere etwa 8%, für die Leber etwa 12%. Die bei diesen

oxydativen Vorgängen frei werdende Wärme kann man direkt messen, sowohl am Lebervenenblut, wie am Speichel. Der Unterschied beträgt etwa 1° C gegenüber dem zufließenden Blut (*Cl. Bernard, Ludwig*).

Neuere Untersuchungen (an Speicheldrüsen) haben ergeben, daß die eigentliche Sekretion ohne wesentlichen Aufwand von Sauerstoff, also von chemischer Energie verläuft, während der Hauptverbrauch kurz danach einsetzt. Es scheint hier also ganz analog wie bei der Muskelarbeit zuzugehen: der eigentliche arbeitsleistende Prozeß ist die Ausgleichung eines vorhandenen Ungleichgewichtes, und der Verbrauch von chemischer Energie dient dazu, das Ungleichgewicht dann wieder aufzurichten, die Feder neu zu spannen (vgl. bei Muskel § 255).

Die chemische Zusammensetzung der Sekrete haben wir z. T. schon (§§ 185 bis 191) besprochen; hier folgen noch kurze Angaben über die sonstigen Abscheidungen.

§ 226. Chemie des Harns.

Der normale Harn hat in seiner Eigenschaft als Abfuhr der Stoffwechselschlacken eine qualitativ ziemlich gleichmäßige Zusammensetzung, die sich auch bei einzelnen Säugetierarten nur wenig unterscheidet. Vogel- und Reptilienharn haben wegen des Vorwiegens der Harnsäure an Stelle des Harnstoffes eine andere Zusammensetzung. Dagegen braucht nicht erwähnt zu werden, daß die quantitativen Verhältnisse in weiten Grenzen eben aus denselben Gründen schwanken können. Zahlenangaben haben also nur einen geringen Wert.

Allgemeine Eigenschaften: Klare, durchsichtige, leicht gelblich gefärbte Fl., bei den Carnivoren von schwach saurer, bei den Herbivoren alkal. R. Die h des normalen Menschenharns ist 10⁻⁵ bis 10⁻⁷. Sp. G. im Mittel etwa 1,02, schwankt zwischen 1,002 und 1,04. $\Delta = 0,8 - 2,7^{\circ} \text{C}$.

Produkte des Eiweißabbaus: Am wichtigsten der Harnstoff, der gewöhnlich mehr als 90% des Harnstickstoffs bei Carnivoren und Menschen ausmacht.

Daneben finden sich einige Prozent Ammoniak, vielleicht auch Carbamidsäure als Zwischenprodukt der Harnstoffsynthese. Ferner Glykokoll, das namentlich bei Herbivoren in großer Menge als Hippursäure auftritt, bisweilen auch andere Aminosäuren. Ein charakteristischer Bestandteil ist das Kreatinin. Ferner finden sich (beim Hunde) Kynurensäure und einige wenig bekannte Basen (§ 14). Als Produkte der Fäulnis finden sich in Harn Phenol, Kresol, Indoxyl usw. als gepaarte Schwefelsäuren und Glukuronsäuren.

Endlich finden sich noch höhere Komplexe, nämlich die sog. Oxyproteinsäuren, vielleicht Polypeptide, sowie Spuren unveränderten Eiweißes und ein Mucin.

Umwandlungsprodukte der Nukleine: Als solche finden wir alle Stufen vertreten: In sehr geringer Menge Adenin, Hypoxanthin, Xanthin, daneben einige Methylxanthine als Abbauprodukte der Tee- und Kaffeepurine (§ 58). In größerer Menge Allantoin, das wichtigste Endprodukt bei einigen Tieren, und vor allem Harnsäure, ca. 1 g in 24 Std. beim Menschen. Sie ist in der Hauptsache als Salz mit Alkalien im Harn vorhanden. Bei den Vögeln ist sie das Hauptprodukt der Eiweißzersetzung.

Von Kohlehydraten finden sich Spuren von Traubenzucker, daneben gelegentlich ein nicht kristallisierender, der sog. *Leosche* Zucker, vielleicht eine Heptose, sowie gepaarte Glukuronsäuren. Ferner finden sich gelegentlich geringe Mengen Milchsäure im Harn, die als Produkte des Zuckerabbaues anzusehen ist, sowie Ameisensäure, die vielleicht aus Glycerin im Stoffwechsel entsteht. Auch Oxalsäure findet sich fast ständig,

auch im Hungerharn, so daß sie im Stoffwechsel entstehen kann (§ 4). Meist wird sie indessen aus pflanzlicher Nahrung stammen.

Die Harnfarbstoffe sind z. T. Abkömmlinge des Blutfarbstoffes: Porphyrine, sowie Urobilin (§ 56); z. T. Indolderivate, z. T. unbekannter Struktur (§ 47). Die *Ehrlichsche* Diazoreaktion beruht wahrscheinlich ebenfalls auf einem Indolkörper.

Der natürliche Geruchsstoff des H. ist Uronod genannt worden; er ist als C_8H_8O , in geringer Menge dargestellt worden, soll ein zyklisches Keton sein.

Ferner finden sich einige Fermente im Harn, so Amylase, Pepsin, vielleicht Trypsin.

Salze des Harns: An Anionen kommen normalerweise im H. vor Cl, hauptsächlich an Na gebunden (mehr als alle anderen zusammen), ferner Phosphorsäure als primäre und sekundäre Phosphate. Sie stammen meist aus der Nahrung, nur zum geringen Teil aus dem Stoffwechsel der Nukleine. Phosphatide und ev. des Caseins. Dagegen stammt die Schwefelsäure fast ausschließlich aus dem Eiweiß der umgesetzten Nährstoffe. Sie ist nur zum Teil in ionisierter Form, zum Teil in den Ätherschwefelsäuren (s. o.) vorhanden.

Ein weiterer Teil des Gesamtschwefels des Harns ist als sog. neutraler Schwefel vorhanden, vor allem in den eiweißähnlichen Produkten des Harns, den Oxyproteinsäuren.

Bei Pflanzennahrung findet sich außerdem noch CO_2 als Karbonat im H., die hauptsächlich bei der Verbrennung der Alkalisalze der Pflanzensäuren (Weinsäure, Zitronensäure usw.) im Stoffwechsel entsteht; sie ist die Veranlassung der alkal. R. des Harns. Bei Carnivoren nur geringe Mengen.

Von Kationen finden sich vor allem K und Na, gewöhnlich im Verhältnis 3 zu 5.

Ammoniak ist bereits erwähnt, es ist als ein Rest des bei der Desaminierung der Aminosäuren gebildeten NH_3 anzusehen, das der Synthese zu Harnstoff entgangen ist, und zwar spielt dabei hauptsächlich der Umstand eine Rolle, daß es bei Überschuß von Säuren im Stoffwechsel zur Neutralisierung verbraucht wird; infolgedessen ist das Harnammoniak bei Zufuhr von Säuren vermehrt.

Calcium und Magnesium sind konstant im H., meist als Phosphate. Ferner finden sich geringe Mengen Eisen.

§ 227. Abnorme Stoffe, Sedimente, Harnsteine.

Es finden sich im H. weiter die verschiedensten Stoffe vor, die aus accessorischen Bestandteilen der Nahrung stammen. Namentlich die Pflanzennahrung ist reich an Stoffen, die unverändert oder im Stoffwechsel umgeformt im H. erscheinen. Ein Beispiel ist die Hippursäure aus der Benzoesäure und ähnlichen Stoffen der Nahrung, ferner Pentosen, sowie flüchtige niedere Fettsäuren, aromatische Stoffe wie Brenzcatechin usw.

Schließlich finden sich im H. bei pathologischen Veränderungen abnorme Stoffe. Entweder sind es normale Körpersubstanzen, wie Fett, Eiweiß, Blutfarbstoff, Gallenfarbstoff, Zucker usw., die nur in der Norm die Niere nicht passieren können, wozu auch geformte Elemente, Nierenepithelien, Blutkörper usw., zu zählen sind, oder es treten intermediäre Stoffwechselprodukte auf, die in der Norm weiter abgebaut werden. So können namentlich bei Störungen der Leberfunktion einerseits Aminosäuren, andererseits Ammoniak in größeren Mengen im H. erscheinen, ferner bei anderen Störungen Cystin, Diamine (§ 11) und Homogentisinsäure, bei Störungen der Fettverbrennung die Acetonkörper (§ 8), und endlich Milchsäure und Acetaldehyd. Ganz unaufgeklärt ist das Auftreten von Arabinose im Harn als Anomalie (Pentosurie).

Eine große Reihe von künstlich zugeführten Stoffen (Giften usw.) wird im Stoffwechsel umgeformt und erscheint dann im Harn. Eine besondere Rolle dabei spielt die Entgiftung durch Kuppelung an Schwefelsäure oder Glukuronsäure.

An Sedimenten im Harn finden sich Harnsäure selbst und in Uraten, ferner oxalsaurer Kalk; kohlenaurer Kalk bei Pflanzenfressern; im alkalischen Harn finden sich Calciumdiphosphat und Ammoniummagnesiumphosphat (Tripelphosphat), beide leicht löslich in Säuren. Ferner weiße und wenig rote Blutkörper, Epithelien und Schleim.

Die Harnsteine bestehen meist aus Harnsäure, häufig aus Calciumoxalat, sowie aus Gemengen von Phosphaten der Erdalkalien. Selten sind Steine aus Cystin, Xanthin und Cholesterin.

§ 228. Schweiß, Hauttalg.

Das von den Schweißdrüsen abgesonderte Sekret ist in seiner Zusammensetzung sehr schwankend. Schon die Reaktion ist bald schwach sauer, bald alkalisch. Sp. G. 1001 bis 1010. $\Delta = 0,1 - 0,48^{\circ} \text{C}$.

Die anorg. Bestandteile machen etwa die Hälfte der Trockensubstanz aus, es ist hauptsächlich NaCl, daneben KCl und Spuren von Sulfaten und Phosphaten.

Von organ. Stoffen findet sich Harnstoff. Bei Ruhe ist die Menge sehr gering, bei starkem Schwitzen infolge von Muskelarbeit aber gehen doch so große Mengen Harnstoff durch die Haut, daß sie bei der N-Bilanz nicht vernachlässigt werden dürfen, bis 0,5 g in 24 g. Der Schweißstickstoff ist nicht allein auf Harnstoff zu beziehen, es kommen noch andere N-haltige Substanzen, wahrscheinlich Harnsäure vor.

Die normale Menge eines erwachsenen Mannes bei mittlerer Temperatur ist auf etwa 700 g in 24 h. zu schätzen. Die Erregung geht entweder von direkten Drüsenreizen aus (Pilocarpin) oder durch Wärmereiz der Medulla oblongata über den Sympathicus.

Es gibt eine ganze Reihe von Drüsen, die fettige Sekrete produzieren. Beim Menschen sind es die überall verstreuten Hautdrüsen, ferner die Meibomschen Drüsen, die Ohrdrüsen, die der Glans penis usw. Die einzelnen Sekrete sind einander ähnlich, z. T. noch mangelhaft untersucht. Sie enthalten hauptsächlich Cholesterin und Oxycholesterin. Mit den Drüsensekreten auf der Haut mischt sich noch die Abschilferung des Epithels, die ebenfalls fettähnliche Stoffe, vor allem Cholesterin enthält. Daneben treten echte Fette auf. Die Bürzeldrüse der Vögel enthält als spezifischen Bestandteil Octadecylalkohol.

§ 229. Milch.

Die Milch ist neben den Verdauungssekreten das wichtigste aller Sekrete. Sie wird in der Norm nur beim weiblichen Tier während und nach der Gestation produziert. Sie ist ein echtes Sekret insofern, als ihre Zusammensetzung von der des Blutes völlig abweicht, und die in ihr enthaltenen Stoffe einen durchaus spezifischen Charakter tragen. Sie werden innerhalb der Drüse selbst gebildet, wie man beim Milchzucker experimentell feststellen kann (s. u.).

Die Zusammensetzung der einzelnen Tiermilchen ist in bezug auf die Quantität der einzelnen Stoffe sehr wechselnd, sie zeigt, wie (§ 138) erwähnt, einen Zusammenhang mit dem Aufbau des jungen Tieres, das sie ernähren sollen. (Tabelle s. u.).

Die wesentlichen Bestandteile der Milch sind folgende:

Eiweißkörper: Vor allem Casein, das nur in der Milch vorkommende Hauptprotein, ferner Laktalbumin und Laktoglobulin, das vielleicht mit dem Serunglobulin identisch ist. Das Casein ist in einer komplizierten Verbindung als Kalksalz in der Milch enthalten; wird durch Säure ausgefällt (Milchsäure, Dickwerden der Milch); durch Labferment erfolgt die „süße“ Gerinnung der Milch (§ 94). In geringer Menge findet sich noch ein gliadinähnliches Protein.

Fett: Das Milchfett findet sich in Form sehr feiner Tröpfchen, die von eiweißähnlichen Hüllen, den sog. Serumhüllen umgeben sind.

Das Milchfett ist von sehr komplizierter Zusammensetzung, es enthält neben großen Mengen Palmitinsäure und Ölsäure noch Myristinsäure und niedere Fettsäuren. Es hängt sehr von der zugeführten Nahrung ab. Auch Jodfette gehen nach Fütterung in die Milch über.

Kohlehydrate: Fast ausschließlich Laktose, die sonst nirgend vorkommt, also ein absolut spezifisches Drüsenprodukt ist. Ihre Bildung vollzieht sich aus Monosen, nach *Röhm* mit Hilfe eines spezifischen Fermentes. Daneben vermutlich Spuren von Glukose und ein Dextrin.

An sonstigen organ. Stoffen enthält die M. geringe Mengen Zitronensäure, Cholesterin, mehrere Phosphatide, davon ein dem Lecithin mindestens nahestehendes; ein Nukleon, sowie Spuren von Farbstoffen. Ferner reichlich Vitamin A, das in die Butter übergeht. Außerdem einige Fermente, vor allem eine Peroxydase und die Oxydoreduktase der *Schardinger*-Reaktion (§ 118). Andere aufgefundenen „Milchfermente“ rühren von Bakterien her.

Aschenbestandteile: Außer den überall vorhandenen Elementen, und zwar Kalium mehr als Na, enthält die Milch reichlich Phosphate des Ca und Mg, sowie wenig Eisen. Ein Teil der Kationen ist an Casein, ein anderer an Zitronensäure gebunden.

Aus der Tabelle sei besonders das Verhältnis von Zucker, Eiweiß und Asche bei Kuh- und Frauenmilch hervorgehoben. Die verschiedenen Caseine scheinen etwas verschieden zu sein. Die Frauenmilch gerinnt schwerer, weil sie etwas stärker alkalisch ist. Ferner enthält sie einen noch ungenügend charakterisierten Eiweißkörper, das *Opalisin* sowie relativ erheblich mehr Lactalbumin, nämlich im Verhältnis zu Casein 1 : 1, während Kuhmilch 1 : 6 enthält. Dies ist im Hinblick auf die anscheinend wesentliche Rolle des Lysins wichtig (§ 158), das im Lactalbumin reichlich vorhanden ist.

Zusammensetzung der wichtigsten Milchen:

	Wasser	Trockens.	Fett	Eiweiß	Zucker	Asche
Frauen	87,58	12,42	3,74	2,01	6,37	0,30
Kuh	87,80	12,20	3,40	3,40	4,70	0,70
Ziege	86,30	13,70	4,00	4,60	4,30	0,80
Schaf	81,50	18,50	7,00	5,60	5,00	0,90
Esel	90,12	9,88	1,37	1,85	6,19	0,47
Hund	77,00	23,00	9,26	9,72	3,11	0,91
Delphin	48,67	51,33	43,76	—	—	—
Kolostrum (Kuh) .	74,67	25,33	3,59	17,64	2,67	1,56

Das Kolostrum, das vor und kurz nach der Entbindung abgesondert wird, enthält weniger Zucker, erheblich mehr Albumin als Milch (ca. 10%). Es ist deshalb hitzeagulabel.

§ 230. Sperma, Eier.

Das Sp. ist eine dickflüssige, milchige Fl., die etwa 10% feste Stoffe enthält.

Diese setzen sich zusammen aus einigen Salzen, Nukleoproteiden, Albumin und Spuren von Mucin, ferner Lecithin und Cholin; Sp. enthält als spezifischen Bestandteil das Spermin, eine Base $C_5H_{14}N_2$, die als Phosphat die charakteristischen *Böttcherschen* Kristalle im Samen bildet. Ihre Konstitution ist noch nicht aufgeklärt.

Die Spermatozoen der Warmblüter enthalten keine Protamine, aber reichlich Nukleoproteide; ferner große Mengen Lecithin, sowie Fett und Cholesterin.

Von den Eiern der Säugetiere weiß man chemisch so gut wie nichts. Am besten untersucht ist das Hühnerei, ferner das anderer Vögel, und das der Amphibien, Reptilien und Fische.

Das Hühnerei besteht im wesentlichen aus zwei Teilen, dem Dotter und dem Weißer.

Der Dotter besteht hauptsächlich aus dem Eigelb, einer dicken Emulsion, deren charakteristische Bestandteile sind: Vitellin, Lecithin (10%), Cholesterin und Fett. Daneben Salze (1% der Asche Eisen) und geringe Mengen von Zucker und Purinbasen, sowie ein Farbstoff Lutein.

Ein Hühnereidotter wiegt 12—18 g, von denen etwa die Hälfte Wasser ist.

Das Weißei ist eine Eiweißlösung, die in einem Netzwerk von dünnen Häuten (Chalazen) eingeschlossen ist. Diese bestehen aus einem keratinähnlichen Protein (§ 91).

Die klare Lösung enthält etwa 10% Eiweiß, und zwar Ovalbumin, Ovoglobulin und Ovomuroid, ferner ca. 0,5% Glucose.

Ferner Salze, vor allem Eisen (0,5% der Asche), und Kieselsäure, die für die Federn gebraucht wird.

Die Eierschalen bestehen fast ausschließlich aus kohlensaurem Kalk.

Das Ei enthält also alle zur Entwicklung nötigen Substanzen. Zum Aufbau wichtig sind die Proteine, Phosphorproteide und Lecithin, sowie das Eisen; das Fett dient als Energiequelle.

V. Regulierung der Funktionen.

§ 231. Allgemeines.

Wir haben in dem Vorangegangenen ein skizzenhaftes Bild der Vorgänge im lebenden Organismus zu entwerfen versucht. Wir haben die Nährstoffe vom Eintritt in den Verdauungskanal an durch die Blutbahn zu den Zellen und weiter bis zur Ausscheidung verfolgt, und auch die Sekrete kennengelernt, mit deren Hilfe die Nährstoffe verarbeitet werden.

Was zu einem Gesamtbilde noch fehlt, sind die Kräfte, die diesen ganzen komplizierten Betrieb in Ordnung halten: die regulatorischen Funktionen ausüben.

Welche Mechanismen sind es, die bei der Verdauung immer gerade die benötigten Fermente auf den Plan rufen, die den Ersatz des Zellstoffwechsels besorgen, welche die Atemarbeit, die Herzarbeit usw. immer gerade so regulieren, daß Blutmenge und Blutdruck im richtigen Ausmaß gehalten werden, die immer gerade die benötigten Reservestoffe mobilisieren und hundert andere Dinge mehr? Von allen diesen Fragen läßt sich vorderhand nur der kleinste Teil beantworten.

Wir sehen die Zweckmäßigkeit des Arbeitens an allen Orten im Organismus, aber erklären können wir bisher nur recht wenig. Ein großer Teil aller dieser Anpassungen vollzieht sich auf dem Nervenwege: es gehen bestimmte Reizungen zum Zentralorgan hin, und werden durch bestimmte zentrifugale Reizungen nach den ausführenden Organen hin beantwortet. Dabei können die zentripetalen Reize in dem Organ selbst entstehen und auf dem Nervenwege zum Zentralorgan gelangen; es können aber auch chemische Reize direkt dorthin gelangen und bestimmte Zentren anregen. Als wichtigstes Beispiel sei dafür die Regulation der Atmung erwähnt. Die Kohlensäure des Blutes regt direkt das Respirationszentrum in der Medulla an, das je nach der Stärke dieses Reizes die Atembewegungen innerviert und durch die Lungenventilation die Entfernung des CO_2 reguliert. Sehr häufig finden wir einen Antagonismus zwischen diesen Anordnungen des Zentralorgans mit Wirkungen, die vom Sympathicus ausgehen. Indem die im wesentlichen chemischen Reize, welche von den Organen ausgehen, bald das Zentralorgan, bald den Sympathicus reizen, wird ein feines Widerspiel der Kräfte herbeigeführt, das den normalen Funktionszustand der Organe bewirkt. Einen solchen Antagonismus haben wir z. B. (§ 186) bei der Speichelsekretion kennengelernt, vor allem aber finden wir ihn bei den Bauchorganen, bei denen meist der Vagus der Gegenspieler des Sympathicus ist. Das allermeiste an diesen komplizierten

Wechselwirkungen ist noch recht unklar, und auch abgesehen davon läge es nicht im Plane dieses Buches, auf die nervösen Regulationen des näheren einzugehen. (S. Grundriß der Biophysik.)

Was an dieser Stelle allein Platz finden kann, sind die rein chemischen Feststellungen, die man auf dem Gebiete der Regulation der Funktionen hat erzielen können.

Dies Problem zerfällt in zwei theoretisch wohl, praktisch aber kaum trennbare Teile:

Erstens wäre zu untersuchen, in welcher Weise die Zellen einzelner Organe einen speziellen Anteil an solchen Vorgängen nehmen, die in dem Umsatz der Nährstoffe im allgemeinen eine besondere Rolle spielen, Prozesse der Oxydation, Kuppelung usw. Und zweitens handelt es sich um die Frage der Produktion ganz bestimmter spezifischer Stoffe in einzelnen Organen, die, von diesen abgegeben, in die Körpersäfte gelangen und dort eine regulierende Funktion aufweisen. Das zweite Problem ist das der „inneren Sekretion“, und die betr. Stoffe nennt man Hormone oder Inkrete.

Über das erste Problem, die spezielle Funktion der einzelnen Organe bei den allgemein wichtigen Umsetzungen, wissen wir wenig. Natürlich müssen alle Zellen die Fähigkeit haben, solche chemische Umformungen vorzunehmen, die zu ihrem eigenen Erhaltungsstoffwechsel nötig sind. Ferner kennen wir ja den Sekretstoffwechsel der Drüsenzellen, Speichel, Pankreas, Milch usw., und den Exkretionsstoffwechsel der Haut und Niere; wir wissen auch, daß hier Nährstoffe verbrennen müssen, weil diese Zellen Energie verbrauchen.

Wir wissen dasselbe vom Muskel, in dem jedenfalls der Hauptteil der Oxydationsprozesse für den Arbeitsstoffwechsel und die Wärmebildung (ca. 50%) erfolgt. Der Muskel hat nebenher unzweifelhaft einen ganz speziellen Eigenstoffwechsel, in dem das Kreatin entsteht, dessen Quellen und Entstehungsart noch nicht völlig klar sind (§ 14).

Über den Anteil der anderen Gewebe an den Vorgängen des Allgemeinstoffwechsels wissen wir so gut wie nichts, mit Ausnahme zweier Systeme, der Leber und der sog. hämatopoietischen Organe, Knochenmark und Milz¹⁾.

Hat die Leber die unendlich wichtige Funktion des chemischen Zentrallaboratoriums, wo fast alle zur Vorbereitung, sei es für Aufnahme in die Zelle, sei es für Ausscheidung, wichtigen Vorgänge vonstatten gehen, so haben die letztgenannten Zellen die Spezialfunktion der Regulierung des Eisenstoffwechsels, verbunden mit der Produktion der roten Blutkörper; freilich neben allerlei noch wenig bekannten Teilfunktionen in dem großen Getriebe.

Etwas besser sind wir über die inneren Sekrete informiert. Wir kennen schon eine ganze Reihe von Organen, die durch solche spezifischen Stoffe in das Getriebe des Gesamtstoffwechsels eingreifen, und sind in einigen Fällen sogar über die Produkte selbst chemisch orientiert; in anderen erkennen wir nur die Funktion, über die Hormone selbst wissen wir nichts.

¹⁾ Eine von *Bohr* behauptete erhebliche Anteilnahme des Lungengewebes an den allgemeinen Verbrennungsprozessen ist von seinem Mitarbeiter *Henriquez* selbst widerrufen worden.

A. Die Leber.

§ 232. Allgemeines.

Daß der Leber eine wichtige Funktion zukommen muß, erkennt man schon an ihrer gewaltigen Masse. Sie ist die größte Drüse des Körpers und nimmt beim erwachsenen Menschen etwa den 40. Teil der Körpermasse in Anspruch, bei anderen Warmblütern sind die Verhältnisse ähnlich.

Die Funktionen der Leber kann man äußerlich in zwei Teile sondern. Der erste ist die abscheidende Funktion, als deren Produkt die Galle erscheint. Wenngleich die Galle insofern den Charakter auch eines Sekretes trägt, als sie für den Vorgang der Darmverdauung nicht ohne Bedeutung ist (§ 191), so scheint doch die Rolle der Galle für die Ökonomie des Stoffwechsels vor allem eine exkretorische zu sein. Sie hat wohl in der Hauptsache die Aufgabe, Produkte des intermediären Stoffwechsels, wie sie in den Leberzellen gebildet werden, in den Darm abzugeben. Daß davon ein Teil durch Rückresorption wieder ins Blut gelangen kann, ändert im Prinzip daran nichts; in diesem Falle vereinigen sich dann die Produkte mit denen, welche die Leberzelle direkt an die Blutbahn abgibt.

Demnach können wir als generell für die Leberfunktion folgendes ansehen: Sie hat in erster Linie die Aufgabe, aus dem Blute Stoffe zu entnehmen, in charakteristischer Weise umzuformen und dann entweder als unbrauchbar durch die Galle oder als wieder verwendbar an das Blut abzugeben. Dabei muß eben nur die Einschränkung gemacht werden, daß die Art der Abscheidung nicht direkt nach außen, sondern in den Darm es bedingen kann, daß an sich unbrauchbare Stoffe doch nochmals in das Blut gelangen und erst von der Niere abgefangen und ausgeschieden werden. Dies gilt z. B. von den gepaarten Schwefelsäuren usw. (s. u.).

Wir können also in der Tat die Leber als das Zentrallaboratorium des Stoffwechsels betrachten. An der Leber kann man eine große Anzahl chemischer Vorgänge beobachten. Dies geschieht auf dem Wege des Experimentes, indem man sie nach dem Herausnehmen am Leben erhält (Methode der überlebenden Organe), oder indem man das frische Organ rein chemisch wirken läßt (Methode der Organbreie oder Preßsäfte), oder wenn man ihre Tätigkeit ausschaltet (*Ecksche* Fistel zwischen Pfortader und Vena cava; bei Vögeln völlige Exstirpation).

Jedoch darf man dabei etwas sehr Wesentliches nicht außer acht lassen. Ein sehr großer Teil dieser Vorgänge, namentlich Fermentwirkungen der verschiedensten Art, läßt sich ebensogut an anderen Organen unter denselben Bedingungen feststellen, es sind die typischen Vorgänge der Autolyse: Fettsplaltung, Glykogensplaltung, Eiweißabbau; ferner Überführung von Zucker in Milchsäure usw., die wir überall finden, die anscheinend überhaupt jeder Zelle zukommen. Wenn diesen Prozessen überhaupt ein Wert zukommt, der über ihre Bedeutung für den Eigenstoffwechsel der Leber hinausgeht, so kann er nur auf der Quantität dieser Vorgänge beruhen, weil eben die Leber durch ihre große Masse vielleicht einen zahlenmäßig sehr erheblichen Teil dieser für den Allgemeinstoffwechsel nötigen Prozesse vollzieht. Das gilt z. B. sicher für den Kohlehydratstoffwechsel (s. u.).

Wahrscheinlich gilt das auch wenigstens annähernd für die wichtige Funktion der Leber, das osmotische Gleichgewicht des Blutes zu regulieren. Man kann im Versuch konstatieren, daß die Abgabe von Flüssigkeit aus den Gefäßen nach Einführung größerer Mengen von 0,7%iger NaCl-Lösung zuerst in der Leber nachweisbar ist. Doch ist dies vielleicht z. T. eine spezifische Leberfunktion.

Daneben aber findet man eine Reihe von Vorgängen, die man bisher nur an der Leber beobachtet hat. Zu den für die Leberzelle spezifischen Vorgängen gehören natürlich zunächst alle, die mit ihrer sekretorischen Funktion, der Bildung der Galle zusammenhängen, also die Umbildung von Proteinen zu Mucin, die von Cholesterin zu Gallensäuren, von Hämoglobin zu Bilirubin usw. Um diese handelt es sich also nicht, sondern darum, ob die Leber bestimmte intermediäre Stoffwechselvorgänge allein vollzieht, oder ob sie allen Zellen zukommen, aber an anderen Organen bisher ihres allzu geringen Umfangs wegen nicht gemessen werden konnten. Diese Dinge sind zum größten Teil noch recht wenig erforscht. Jedenfalls muß man also an diese Beschränkungen denken, wenn man von der speziellen Funktion der Leber spricht, und unter diesen Vorbehalten wollen wir hier die wichtigsten Prozesse der Leber anführen.

§ 233. Kohlehydratstoffwechsel.

Die Leber ist mit den Muskeln das wichtigste Glykogendepot des Körpers.

Sie entnimmt den Zucker der Verdauung direkt aus der Pfortader und speichert ihn als Glykogen in den Zellen auf. Der Gehalt der Leber bei reichlicher Fütterung kann bis zu 18% ihrer Gesamtmasse betragen. Wird dann der Zucker für Verbrauchszwecke (Hunger, Arbeit) in Anspruch genommen, so reguliert die Leber den Blutzucker, der im Blute ständig in gleicher Menge kreist, durch Mobilisierung dieser Depots mit Hilfe ihrer Amylase. Diese Ausschüttung von Zucker aus der Leber erfolgt über den Sympathicus, und zwar entweder durch Nervenreize, z. B. Gifte oder Verletzung des IV. Ventrikels (Zuckerstich, *Claude Bernard*), oder durch Wirkung von Hormonen, insbesondere der Nebennieren und der Hypophyse.

Nach *E. J. Lesser* beruht der Mechanismus dieser Mobilisierung des Glykogens darauf, daß in der Norm Glykogen und Amylase in der Leberzelle räumlich getrennt liegen, und daß die betr. Reize diese Trennung beseitigen und einen schnellen Abbau herbeiführen.

In diesem Falle kann man einen Austritt des Glykogens aus den Leberzellen direkt mikroskopisch nachweisen. Die dann in viel stärkerem Maße als normal einsetzende Aufspaltung des Glykogens führt zu einer Überschwemmung des Blutes mit Zucker, also Glykämie und Glykosurie. Umgekehrt sinkt nach Ausschaltung der Leber der Blutzuckerspiegel um die Hälfte.

Zur Glykogenspeicherung ist nicht nur Traubenzucker allein befähigt. Wird Rohrzucker im Darm gespalten, so gelangt Fructose in das Blut. Auch diese wird in Glykogen übergeführt, wozu eine vorherige Umlagerung in Glucose nötig ist. Ob diese im Blut selbst geschieht, ist zweifelhaft; wahrscheinlich bewirkt dies im wesentlichen auch die Leber; wenigstens beobachtet man bei Störungen ihrer Funktion das Auftreten von Fructose im Harn nach größeren Gaben.

Auch Galaktose kann Glykogen bilden, Pentosen, wie es scheint, in geringem Umfange. Bei einer Reihe von anderen Stoffen sind die Verhältnisse recht wenig geklärt. Glycerin ist sicher ein Glykogenbildner, ferner Glykolaldehyd, Milchsäure u. a.; für einige Aminosäuren, wie Leucin usw., kann man es nicht bestimmt sagen. Diese Untersuchungen hängen mit der physiologisch festgestellten, chemisch völlig unklaren Bildung von Zucker resp. Glykogen aus Eiweiß zusammen, die sich wahrscheinlich zum großen Teil in der Leber vollzieht.

§ 234. Eiweißstoffwechsel.

Die Leber greift im Eiweißstoffwechsel zum mindestens in zwei Phasen sehr wesentlich ein: Bei der Desaminierung und bei der Harnstoffbildung, resp. bei Vögeln Harnsäurebildung. Wahrscheinlich wird ein recht erheblicher Teil der nicht zum Erhaltungsstoffwechsel bestimmten Aminosäuren in der Leber weiter abgebaut.

Die Desaminierung kann eine einfache Ersetzung der Aminogruppe durch OH sein, wie sie beim Alanin (§ 5) vorkommt, meist aber scheint sie ein komplizierterer Vorgang zu sein, bei dem gleichzeitig eine geringfügige Oxydation zu einer Ketonensäure stattfindet (§ 84). Jedenfalls kann man experimentell eine Bildung von z. B. Acetessigsäure aus Aminosäuren in der überlebenden Leber auffinden.

Die Leber scheint ferner auch die Fähigkeit zu haben, Aminosäuren zu synthetisieren. Experimentell hat man dies bei künstlicher Zufuhr von körperfremden Säuren der Benzolreihe in die überlebende Leber festgestellt; ob diese Funktion auch im normalen Stoffwechsel eintritt, ist schwer zu sagen. Vielleicht entsteht auf diesem Wege synthetisch aus Essigsäure und Ammoniak Glykokoll, dessen Neuentstehen im Körper zweifellos ist (§ 9), das aber auch event. durch abbauende Umwandlung anderer Aminosäuren sich bilden könnte.

Nicht alle Eiweißabbauprodukte werden desaminiert, sondern einige mit ihrem Stickstoff ausgeschieden, und auch daran hat die Leber zum mindesten einen großen Anteil.

Erwähnt sei, daß das Arginin (nur in der Leber) direkt in Harnstoff übergeführt wird (§ 11); ferner, daß Cystin zu Taurin oxydiert wird und in der Galle als Taurocholsäure erscheint (§ 86). Endlich, daß auch ein Teil des Glykokolls in der Glykocholsäure erhalten bleibt.

Ob die Leber bei der Bildung des Fibrinogens eine wichtige Rolle spielt, ist unsicher. Es stammt wohl vor allem aus dem Knochenmark. Die zweifellos vorhandenen Beziehungen der Leber zur Blutgerinnung sind noch sehr undurchsichtig. Nach *Doyon* bildet die Leber z. B. auch einen spezifischen Hemmungskörper, das Antithrombin.

Die wichtigste Funktion auf diesem Gebiet ist aber ohne Zweifel die Beiseitigung des Ammoniaks der Aminosäuren nach der Desaminierung. Die Umwandlung dieses Stoffes in Harnstoff geht ohne Zweifel zum allergrößten Teile in der Leber vor sich; wenn man sie ausschaltet, erscheint ein sehr großer Teil als Ammoniaksalz im Harn. Wie aber dieser Vorgang vonstatten geht, wissen wir nicht: es existieren mehrere Theorien, die alle gleich unbewiesen sind. Die einfachste ist jedenfalls die, welche eine direkte Bindung des Ammoniak an Kohlensäure zu Carbamidsäure und deren Umwandlung in Carbamid, Harnstoff annimmt (§ 13).

Ob die Leber beim Abbau der Nukleine eine besondere Rolle spielt oder nur nach Maßgabe ihrer Größe, sei hier nicht untersucht. Jedenfalls finden sich die betr. Fermente auch in fast allen anderen Organen. Dagegen findet die synthetische Harnsäurebildung bei den Vögeln vorwiegend in der Leber statt.

§ 235. Fettsäuren, Cholesterin.

Abbau von Fettsäureketten. In ganz ähnlicher Weise, wie es mit den desaminierten Eiweißabbauprodukten geschieht, kann nun die Leber auch andere Fettsäuren abbauen. Freilich ist bei diesen Versuchen gerade die Hauptsache, nämlich der Abbau der wirklichen Säuren der Fette, Palmitinsäure und Stearinsäure, am allerwenigsten erklärt, da die Leber diese im Versuch überhaupt nicht angreift. An anderen Säuren sind Resultate erhalten, aber meist an körperfremden Substanzen der Benzolreihe, die zeigen, daß die Leber

über oxydierende Kräfte verfügt, die über Ketonsäuren abbauen. Wahrscheinlich findet aber auch wirklich in der Leber ein Abbau der Fette statt, der über Acetessigsäure führt (§ 18), indessen sind die chemischen Fragen dabei völlig ungeklärt.

Auch sonst ist über die Rolle der Leber im Fettstoffwechsel nur wenig Sicheres bekannt. Die Leber kann Fett speichern, etwa 2—3% in der Norm, aber sie spielt dabei keine Hauptrolle, da die Hauptfettdepots woanders, z. B. im Unterhautzellgewebe, sitzen. Unter pathol. Verhältnissen kann der Fettgehalt der Leber enorm anwachsen, indem Fett in sie hineinwandert. Bisweilen, so bei starkem Glykogenmangel, scheint dieser sonst rätselhafte Einwanderungsprozeß mit der Bildung von Zucker aus Fett zusammenzuhängen (§ 39); denn auch die Umbildung von Fett in Kohlehydrat, die neuerdings bei Muskelarbeit sichergestellt worden ist (§ 181), müssen wir wohl hauptsächlich in die Leber verlegen.

Auch mit der bisweilen in sehr großem Umfange eintretenden Bildung von Fetten aus Kohlehydraten hat die Leber Beziehungen, da ein großer Teil dieses Fettes in ihr abgelagert wird (Mästung von Gänsen). Chemisch ist über diesen Vorgang nichts bekannt. Erwähnt sei noch, daß die Gallensäuren in der Leber aus Cholesterin gebildet werden (§ 45). Da die Gallensäuren für die Fettverdauung sehr wichtig sind, scheint es sich um eine vorwiegend sekretorische Funktion zu handeln. Ferner aber hat die Leber auch die Aufgabe, überschüssige Cholesterinmengen aus dem Blute aufzunehmen und exkretorisch zu entfernen. Jedenfalls hat die Leber in dem bisher noch recht unklaren Cholesterinstoffwechsel eine Bedeutung.

§ 236. Entgiftende Funktionen.

Hierin müssen wir eine der wesentlichen und spezifischen Funktionen der Leber erblicken. Sie leistet darin sehr viel, und auf den mannigfachsten Wegen, wenn auch nicht ihr allein diese Funktion zukommt.

Hauptsächlich bedient sich die Leberzelle bei diesen Entgiftungen zweier Mechanismen: entweder wird der betr. Stoff oxydiert, oder er wird mit irgendeiner Substanz gepaart. Häufig tritt erst Oxydation, dann Paarung ein. Dies gilt sowohl für Substanzen, die in den Körper als Gifte eingebracht werden, wie für Stoffwechselschlacken, die entfernt werden sollen, wozu auch die im Darm durch Fäulnis entstehenden Gifte, Phenol, Indoxyl usw. im weiteren Sinne gehören.

Die Zahl der Gifte, die man in den Körper eingeführt und deren Umwandlungen man untersucht hat, ist sehr groß; in den allermeisten Fällen kann man wohl für die Entgiftung die Leber in Anspruch nehmen. Als Entgiftung kann man ja auch die Harnstoffbildung ansehen, so daß die entgiftende Funktion der Leber dann noch mehr in den Mittelpunkt der Leberphysiologie tritt. Die Paarung geschieht meist an Schwefelsäure oder Glukuronsäure; letzteres ist überwiegend bei ganz körperfremden Stoffen der Fall.

Ein wichtiger Fall von Entgiftung, nämlich die Hippursäurebildung, findet nicht allein in der Leber, sondern auch in der Niere, in einigen Fällen sogar nur in dieser statt (§ 9). Auch andere Kuppelungen können noch bei entlebten Tieren auftreten.

§ 237. Eisenstoffwechsel.

Eine wichtige Rolle spielt die Leber auch beim Umsatz des Eisens. Folgende Gesichtspunkte sind zu erkennen, wenn auch die Details noch nicht ganz klar sind: Die Leber hat eine ausgesprochene Fähigkeit, das Eisen der Nahrung aufzunehmen und zu speichern. Das gilt auch für anorganisches Eisen. Der Transport des Eisens von der Leber vollzieht sich durch Bindung an die

weißen Blutkörper, die es vor allem zur Milz transportieren (s. u.). Diese Tätigkeit der Leber steht jedenfalls im Zusammenhange mit ihrer Fähigkeit, Blutfarbstoff zu zerstören und ihn seines Eisens zu berauben. Wenn irgendwie Blutfarbstoff zur Leber gelangt (künstliche Zufuhr, Zerfall von Blutkörpern), so steigert sich die Bildung von Gallenfarbstoffen in der Leber, die ja zweifellos Abkömmlinge und zwar eisenfreie Abkömmlinge des Hämoglobins sind. Da aber die Leber ständig Gallenfarbstoff bildet, so muß sich auch in der Norm ein Zerfall von Hämoglobin vollziehen, und so steht die Leber wohl mit dem normalen Zerfall der BK. in enger Beziehung.

Die Zerstörung von Hämoglobin geschieht auch durch Leberextrakt, sogar durch gekochten. Milzextrakt wirkt dabei spezifisch stimulierend.

Während aber der eisenfreie Rest mit der Galle und bisweilen mit dem Harn ausgeschieden wird, wird das Eisen sorgfältig gehütet und zum neuen Aufbau des kostbaren Stoffes in den blutbereitenden Organen (s. u.) benutzt. Die tägliche Aufnahme und Abgabe von Eisen ist sehr geringfügig, so daß wir einen ausgedehnten endogenen Ersatz (§ 155) annehmen müssen.

B. Organe der Blutbildung.

§ 238. Knochenmark, Milz.

Das hämatopoietische Organsystem setzt sich vor allem zusammen aus Milz und Knochenmark. Für die Bildung der weißen Blutkörper kommt außerdem noch das System der überall im Körper verstreuten Lymphknoten inkl. des lymphatischen Anteils der Thymus (§ 246) in Betracht.

Während beim jugendlichen, vielleicht nur embryonalen Organismus auch die Milz wesentlich zur Bildung der roten BK. beiträgt, ist es beim Erwachsenen ausschließlich das Knochenmark, das aber auch beim jugendlichen Tier die Hauptbildungsstelle ist; beim erwachsenen ist Zerfall und Neubildung in der Norm überhaupt nicht sehr bedeutend. Das Knochenmark ist außerdem die Bildungsstelle für den größten Teil des Fibrinogens, sowie für die polymorphkernigen Leukocyten, während die Lymphdrüsen die Lymphocyten bilden. Die Blutplättchen stammen mindestens z. T. aus der Milz.

Je nach dem Gehalt des Knochenmarkes an BK. unterscheidet man rotes und gelbes Mark, welch letzteres also beim Altern zunimmt. Es enthält dann große Mengen Fett und Lecithin. Aber auch dieses für die Bildung von roten BK. nötige Material nimmt mit dem Altern schnell ab, ebenso das in organischer Bildung vorhandene Eisen.

Die sonstige chemische Zusammensetzung (Proteine, Nukleoproteide usw.) ist ebenfalls stark vom relativen Blutgehalt abhängig.

Neben den ohne weiteres sich ergebenden engen Beziehungen des Knochenmarkes zu Anämien wird ihm neuerdings auch eine innersekretorische Beziehung zur Osteomalacie zugeschrieben.

Die Zusammensetzung von Milz und Lymphdrüsen ist sehr ähnlich. Die Milz enthält kräftige proteolytische Fermente. Eine Hauptfunktion der Milz liegt jedenfalls darin, daß sie körperfremde, sowohl geformte wie gelöste Stoffe und Teilchen abfängt, aufspeichert und dadurch unschädlich macht.

Die Beziehungen der Milz zur Bildung von roten Blutkörpern und zum Eisenstoffwechsel sind recht kompliziert und decken feine Regulationsmechanismen auf, in denen auch die Schilddrüse mitwirkt (*Asher*).

Erstens hat die Milz die Fähigkeit, Eisen zu speichern, fungiert also für die Neubildung roter BK.

Als Eisendepot unterscheidet sie sich aber von der Leber dadurch, daß sie nicht die in der Nahrung zugeführten anorganischen Eisensalze thesauriert, sondern nur Hämoglobin zerstört und dessen Eisen speichert, sowie als sekundäre Ablagerungsstelle des Lebereisens. Diese Hämoglobinzerstörung besorgt aber die Milz nicht allein, sondern nur im engen Zusammenhang mit der Leber, an die sie anscheinend einen aktivierenden Stoff abgibt.

Das Eisendepot in der Milz wird dann wichtig, wenn die Tiere eisenarm ernährt werden: in diesem Falle bewirkt Entfernung der Milz starke Verminderung der BK. und der Hämoglobinmenge. Beim eisenreich gefütterten Tier ist diese Funktion ganz entbehrlich und die Entfernung der Milz ohne Folgen.

Im Gegenteil bewirkt beim milzlosen Tier ein Blutentzug schnellere Regeneration der BK. als beim Milztier. Die Milz hat also eine hemmende Wirkung auf das Knochenmark, ihre Entfernung wirkt reizend auf die Blutbildung in diesem Organ. Dadurch tritt sie nun wieder in einen Antagonismus zur Schilddrüse, die das Knochenmark anregt.

Dieser Gegensatz zeigt sich aber auch bei einer anderen Funktion der Thyreoidea, nämlich der Herbeiführung der schweren Symptome des Sauerstoffmangels (§ 241). Diese Erscheinungen, die bei thyreopriven Tieren fehlen, treten bei milzlosen schneller auf, und Tiere, denen beide Organe fehlen, verhalten sich wie normale.

Auch zum Cholesterinumsatz hat die Milz ähnlich wie die Leber regulierende Beziehungen. Sie soll einerseits Cholesterin bilden, andererseits verhindert sie übermäßige Anhäufung im Blut, dient also als Depot. Dafür kommen aber anscheinend nicht das lymphatische Gewebe, sondern die Endothelien der Milz in Betracht. Außerdem liefert die Milz ein Hormon, das durch Vagushemmung die Darmtätigkeit regulieren hilft; denn bei milzlosen Tieren ist die Resorption wesentlich verschlechtert. Wahrscheinlich handelt es sich um Cholin. Andererseits soll die Milz eine in saurer Lösung hitzebeständige Substanz Lienin bilden, welche den Tonus glatter Muskeln steigert und wahrscheinlich mit Histamin identisch ist.

Die Lymphdrüsen sollen eine dem Adrenalin geradezu entgegengesetzt wirkende Substanz Lymphoganglin enthalten.

C. Innere Sekretion, die Hormone.

§ 239. Allgemeines, Sekretin.

Wenn eine Drüsenzelle einen Stoff bildet und abgibt, der irgendeine Funktion im Organismus zu erfüllen hat, so nennt man dies eine Sekretion. Viele Jahre lang kannte man nur spezifische Stoffe in den Sekreten, die nach außen abgegeben werden, in den Speichel, den Darm usw. Nur diese nannte man Sekrete. Es war also nur folgerichtig, wenn man die neu entdeckten spezifischen Stoffe, die man späterhin als Produkte bestimmter Zellen kennen lernte, als innere Sekrete oder Inkrete (*Abderhalden*) bezeichnete, weil sie nicht nach außen, sondern in die Blutbahn abgegeben werden.

Synonym damit ist die von *Starling* herrührende Bezeichnung als Hormone, von *ὁρμῶν*, ich rege an. Die entsprechenden Organe bezeichnet man als endokrine Drüsen.

Die Untersuchung solcher Substanzen und der Prozesse, bei denen sie mitwirken, hat wesentliche Aufschlüsse über die Korrelationen der Organe gezeitigt, die in vielen Fällen als gleichberechtigte Faktoren an die Seite der Nervenregulation getreten sind.

Diese Hormone greifen anscheinend in die verschiedensten Phasen der Lebensvorgänge ein: man kennt solche, die ihrerseits wieder mit der Regulierung anderer Sekretionen in Beziehung stehen, solche, die den Stoffwechsel einiger Nährstoffe regulieren, und wieder andere, die mit Wachstum, Geschlechtstätigkeit usw. verknüpft sind.

In einigen Fällen weiß man chemisch wenigstens etwas über diese Stoffe, in anderen Fällen kann man nur ihre Wirkung erkennen, wenn man die betr. Zellgruppen reizt oder ausschaltet, oder die Organe verfüttert, resp. Extrakte injiziert. In vielen, wahrscheinlich den meisten Fällen, steht die Produktion solcher Hormone ihrerseits wieder in Abhängigkeit von Nerveneinflüssen; und andererseits wirken sie wieder z. T. durch Vermittlung der Nervenbahnen, so daß sich ungemein komplizierte Beziehungen ergeben, die z. T. noch recht unklar sind.

Eins der einfachsten Beispiele für eine Hormontätigkeit ist das Sekretin des Dünndarmes. Es kann aus dessen Schleimhaut durch verdünnte Säuren extrahiert werden und regt bei einer Injektion in die Blutbahn eine sehr lebhaftere Sekretion einiger Drüsen, vor allem aber des Pankreas an. Es unterliegt wohl keinem Zweifel, daß diese Wirkung auch *intra vitam* eintritt; wenn der saure Chymus in den Dünndarm gelangt, dann wird Sekretin gebildet, gelangt ins Blut und regt das Pankreas zur Sekretion der wichtigen Fermente an.

Über die chemische Natur des S. ist nur bekannt, daß es kein Ferment, gegen Kochen resistent ist, und wahrscheinlich Cholin enthält (§ 190). Ein ähnlicher Stoff wirkt auch bei der Regulierung der Magensekretion mit. Hier scheint es sich z. T. um Histamin zu handeln (§ 187). Cholin wirkt auch als Hormon regulierend auf die Darmbewegungen. Es findet sich in der Darmwand und wirkt auf den *Auerbachschen* Plexus.

Ein Hormon, das ebenfalls spezifisch auf eine Drüse wirkt, ist das Brustdrüsenhormon. Es wird vom befruchteten Ei sowie vom Fötus und der Placenta erzeugt und bewirkt das rapide Wachstum der Mamma während der Gravidität. Daß dies eine rein chemische Wirkung ist, kann man experimentell zeigen, wenn man Extrakte von Föten jungfräulichen Kaninchen injiziert. Auch dann wachsen die Brustdrüsen ähnlich wie bei Schwangerschaft. Durch die Entbindung wird dieses Hormon aus dem Körper entfernt: das Wachstum der Mamma hört auf, und dann beginnt die Milchsekretion. Umgekehrt soll auch die Mamma Hormone bilden, die erregend auf das Genitale wirken (Uteruskontraktionen). Chemisch ist über diese Hormone nichts bekannt.

§ 240. Sexualhormone.

Da auch beim unbefruchteten weiblichen Tier die Brustdrüsen schon ein lebhafteres Wachstum zeigen als beim kindlichen oder männlichen Tiere, so liegt es nahe, auch ein von den ausgebildeten Genitaldrüsen erzeugtes Hormon anzunehmen, das auf diese Funktion einwirkt. Es ist nun sicher, daß das weibliche Genitale ein inneres Sekret erzeugt, das zunächst mit der Ausbildung der sekundären Geschlechtsorgane: Wachstum der Brustdrüse, Schamhaare, weibliche Formen usw. in Zusammenhang steht. Dieses Hormon wird vom **Ovarium** erzeugt.

Es steht auch mit dem normalen Aufhören des Wachstums in Beziehung (s. u.).

Nach Entfernung dieses Organes bei jugendlichen Tieren fällt die Ausbildung der Geschlechtsreife völlig aus; es gelingt aber durch Transplantation des Organes an andere Stellen, wo es von den spezifischen Nervenbahnen völlig losgelöst ist, seine Wirkung vollkommen zu erhalten. Auch nach Kastration

tion beim reifen Weibe zeigen sich ganz bestimmte Ausfallserscheinungen: Rückbildung des Uterus, Fortfall der Menstruation, Störungen des Stoffwechsels und der Vasomotoren usw., die nach Verpflanzung nicht auftreten. Das beweist eine chemische Regulation, und in der Tat kann man ungefähr dasselbe erreichen durch einfache Fütterung von Ovarialsubstanz selbst anderer Tiere. Man kann sogar durch Einpflanzen von Ovarien in männliche kastrierte Tiere diesen durchaus weiblichen Habitus und weibliche Psyche verleihen und umgekehrt (*Steinach*). Die „feminierten“ Männchen bekommen sogar sezernierende Brustdrüsen und zeigen die für Weibchen charakteristische höhere Temperatur. Ganz analoge Versuche sind auch an Hähnen usw. gemacht worden.

Das Prinzip ist chemisch unbekannt. *Steinach* hat das Gewebe, das diese innersekretorischen Funktionen erfüllt, beim weiblichen wie männlichen Geschlecht als **Pubertätsdrüse** bezeichnet. Nach seinen Erfahrungen handelt es sich vor allen Dingen um das sogenannte interstitielle Gewebe. Wenn man kastrierten Männchen die Ovarien einpflanzt, so geht in diesen Transplantaten das eigentliche generative Gewebe vollständig zugrunde, und es bleibt nur eben das interstitielle Gewebe übrig, dem man danach die chemischen Regulationen der sekundären Geschlechtsmerkmale zuschreiben muß. Nach *Steinach* hat also das eigentliche Keimgewebe mit diesen Vorgängen der inneren Sekretion nichts zu schaffen, was allerdings von anderer Seite durchaus bestritten wird.

Das echte Corpus luteum soll dagegen insbesondere ein die Menstruation hervorruftendes und wehenerregendes Hormon abgeben, ähnlich die Placenta. Es ist indessen noch nicht erwiesen, daß hier verschiedene Hormone vorhanden sind. Fütterung von Corpus luteum an junge Hühner verzögert das Wachstum. Auch auf Wachstum des Hodens und die Spermatogenese wirkt es hemmend; soll aber dem Becken erwachsene Form geben. Das Prinzip des Corpus luteum und der Placenta soll ein Cholesterinderivat sein, das in reinem Zustande isoliert ist, und als chemische Substanz die erwähnten Veränderungen am Genitale hervorruft. Nach *Wintz* enthält das Corpus luteum zwei antagonistische Hormone, Luteolipoid und Lipamin. Ersteres wirkt schwächend, letzteres provozierend auf die Menstruation und die damit verbundenen Brunsterscheinungen.

Auch die männliche Keimdrüse liefert ein Hormon, das auf die Ausbildung der sekundären Geschlechtscharaktere und auf den Geschlechtstrieb denselben Einfluß hat.

Besonders wichtig ist das gesteigerte Wachstum und der reichliche Fettansatz bei frühzeitig kastrierten Männchen, sowie die Vergrößerung der Hypophysis (§ 242). Auch hier kann man den chemischen Mechanismus durch Transplantation der Hoden beweisen, auch hier haben wir keine Kenntnis der chemischen Natur. Das produzierende Gewebe sind nach *Steinach* die *Leydig'schen* Zellen, auch hier nicht das eigentlich generative Gewebe. Auch die Prostata soll ein allgemein den Stoffwechsel und das Wachstum anregendes Hormon enthalten.

§ 241. Schilddrüse.

Finden wir also beim weiblichen Hormon schon eine Beeinflussung des Allgemeinstoffwechsels, so steht diese im Vordergrund bei den meisten anderen endokrinen Drüsen.

Hier tritt uns ein ganzes System chemischer Regulationen entgegen, das im Spiel und Gegenspiel fast alle wichtigen Funktionen des Stoffwechsels, des Wachstums, der Geschlechtsbildung, der psychischen Entwicklung be-

herrscht und auf viele andere Funktionen, die Muskeltätigkeit, die Nierentätigkeit, die Blutbildung usw. mindestens einen sekundären Einfluß hat.

Diese Mechanismen sind beherrscht von einem übergeordneten System, dem einige Nebensysteme mit besonderen Funktionen zwar relativ unabhängig, aber doch vielfach verflochten zugeordnet sind.

Dieses Hauptsystem ist der Synergismus: Schilddrüse, Hypophyse, Adrenalsystem gegenüber dem Antagonisten: Pankreas. Beigeordnet sind die Thymus und die Epithelkörperchen.

Neben den gemeinsamen, sich ergänzenden Funktionen hat jedes dieser Systeme noch spezielle Wirkungen, die auf eine Vielheit der Hormone schließen lassen.

Am mannigfaltigsten scheint die Funktion der **Schilddrüse** zu sein. Sie ist ein absolut lebenswichtiges Organ, das seine Wirkung in verschiedene Gebiete hinein erstreckt.

Der Ausgangspunkt der Untersuchung ist die Tatsache, daß eine völlige Entfernung der Schilddrüse¹⁾ bei einigen Tieren (auch beim Menschen) von den schwersten Folgen begleitet wird, und daß ähnliche Symptome sich bei angeborener Verkümmernng oder schwerer Erkrankung dieses Organs kundgeben. Es handelt sich um die Kachexia strumipriva, das Myxoedem und den Kretinismus, eng miteinander verbundene Erscheinungskomplexe, deren wesentlichste Symptome sind: verlangsamer Stoffwechsel (verminderter Gaswechsel, verringerte Empfindlichkeit gegen Sauerstoffmangel, Absinken der Körpertemperatur), Verlust der Wärmeregulation, verlangsamtes Wachstum, Störungen an der Haut und den Gefäßen, Anämie (im Blutbild ähnlich der perniziösen), mangelhafte Entwicklung des Genitale (bei Kindern) resp. Aufhören der Sexualfunktion, und Intelligenzstörungen. Auch hier handelt es sich sicher z. T. um chemische Regulationen, da sowohl Transplantation der Schilddrüse als auch Fütterung mit ihrer Substanz diese Erscheinungen aufhebt resp. mildert.

Die nähere Erforschung der wirklichen Funktion der Thyreoidea ist auf noch nicht beseitigte Schwierigkeiten gestoßen. Man hat Beziehungen zu sehr vielen Stoffwechsel- und Organfunktionen aufgefunden, die es wahrscheinlich machen, daß die Th. mehrere Sekrete aussendet. Außerdem hat sie wahrscheinlich auch noch eine entgiftende Funktion gegen irgendwelche, vielleicht aus den Umsetzungen der Nahrung stammende Toxine. Für die Mannigfaltigkeit der wirksamen Stoffe spricht auch, daß man über ihre chemische Natur nicht im klaren ist.

Sicher enthält die Schilddrüse ein jodhaltiges Protein, das Thyreoglobulin, das auch bei direkter Verfütterung die Wirkung der Th. reproduziert, also ihrem Hormon entspricht. Es scheint aber nicht als ganzer Komplex notwendig zu sein.

Schon die Rolle des Jods ist unklar. Es scheint zwar unentbehrlich zu sein, aber vielleicht mehr als notwendiger Bildungsreiz für die Inkrete der Th., als direkt als Hormonbestandteil. So wirkt Jodzufuhr nachweisbar auf die histologische Struktur der

¹⁾ Es handelt sich hier nur um die Erscheinungen nach Ausfall der Th. allein. Im Anfang der Erforschung sind große Schwierigkeiten dadurch entstanden, daß man bei manchen Tieren (Karnivoren), die dicht bei oder in der Th. liegenden Epithelkörperchen mitextirpiert hat, was ganz andere Resultate liefert (§ 247).

Th. Ungenügender Jodgehalt der Nahrung bei trächtigen Tieren führt zur Minderentwicklung der Th. bei den Föten.

Die eigentliche Hormonwirkung bleibt jedenfalls beim Abbau der Proteine bestehen. Wenn man Thyreoglobulin hydrolysiert, entsteht ein Gemisch jodierter aromatischer Aminosäuren, das Jodothyryn, das noch wirksam ist. *Kendall* hat einen hochwirksamen reinen Stoff, das Thyroxin aus der Th. isoliert, das ein jodiertes Tryptophanderivat ist und die charakteristische Wirkung des Thyreoidins hat (§ 46). Er gibt aber selbst an, daß es nur $\frac{1}{4}$ des Gesamtjods der Th. enthält. Ähnlich wirken aber auch künstlich jodierte Proteine. Sogar total biuretfrei abgebaute Schilddrüsensubstanz (*Opton*) hat nach *Abderhalden* noch die charakteristische beschleunigende Wirkung auf die Metamorphose der Kaulquappen; und auch gänzlich eiweiß- und jodfreie Schilddrüsenstoffe zeigen noch Wirkung.

Da auch einige aromatische Basen, wie Phenyläthylamin resp. Oxyphenyläthylamin, die dem Phenylalanin resp. Tyrosin chemisch sehr nahe stehen, nach *Abelin* dieselbe Wirkung auf den Stoffwechsel haben, wie Schilddrüsenpräparate, so kann man hier, wie bei der Hypophyse annehmen, das es die aus den Proteinen entstandenen Basen sind, die in Gemeinschaft mit dem Jod die letzte Wirkung vollziehen. Wenigstens die auf den Stoffwechsel, die reine Reizwirkung, wie sie ja auch den einfachen Aminosäuren, auch dem Harnstoff (§ 176) zukommt. Möglicherweise haben diese im Versuch gefundenen Wirkungen mit der eigentlichen spezifischen Korrelation der endokrinen Drüsen nicht allzuviel zu tun. Andererseits muß man daran denken, daß auch Fehlen des Vitamin B nach *Abderhalden* zu erheblicher Verminderung des Energiewechsels führt (§ 134).

Ebenso wie über die Natur der Hormone ist man auch über die vielseitigen Wirkungen der Th. noch ungenügend unterrichtet.

Gegenüber den oben erwähnten Folgen der Hypofunktion beruht eine andere Allgemeinerkrankung, der Morbus Basedow, mit stark gesteigertem Ruheumsatz usw., auf übermäßiger Funktion des Organs (vielleicht auch der Nebennieren), doch tritt zu der Überfunktion eine qualitative Störung (Dysthyreoidismus); wenigstens sind die Folgen einer künstlichen Zufuhr von Thyreoidea nicht mit den Basedow-Erscheinungen identisch. Diese Dysfunktion soll nach einer neueren Idee darauf beruhen, daß die Synthese des aufgenommenen Jods zu normalen Thyreoglobulin ausbleibt, vielmehr ein giftiges „Basedowjodin“ entsteht. Bei geschwächter Thyreoideafunktion kann tatsächlich Jod schon in kleinen Dosen bei längerer Zufuhr Basedowähnliche Erscheinungen bewirken. Auch die Thymus spielt irgendwie beim Basedow eine Rolle.

Von sonstigen Beziehungen zum Stoffwechsel ist sicher, daß die Th. auch mit dem Zuckerstoffwechsel in Beziehung steht, ähnlich wie die Nebenniere (§ 244).

Sie wirkt wie diese beschleunigend auf den Glykogenabbau in der Leber, kaum auf die Zuckeroxydation als solche.

Ferner hat man Beziehungen der Schilddrüse zum Eiweißstoffwechsel und zur Blutregeneration aufgedeckt. Schilddrüsenlose Tiere bilden zerstörte Blutkörper viel langsamer wieder als normale; die Neubildung von BK. nach Arsengaben und im Höhenklima bleibt aus; es tritt sogar eine starke Abnahme der BK. ein. Nach Injektion von Extrakten der Th. trat eine lebhafte Neubildung von BK. ein (Antagonismus gegen die Milzfunktion, § 238). Der Eiweißzerfall bei Sauerstoffmangel, Fieber, Chloroformvergiftung usw. und der kurz vor dem Tode beim Hungertier einsetzende Eiweißzerfall bleibt bei thyreopriven Tieren aus. Die Metamorphose von Fröschen wird durch Schilddrüsensubstanz beschleunigt, bei gehemmttem Wachstum (Zwergfrösche, Gegensatz zur Thymus). Ferner erhöht Extrakt der Th. den Tonus und die Kontraktionen des Darmes. So scheint tatsächlich die Th. sehr wesentliche regulierende Funktionen zu besitzen, deren völlige Aufklärung aber noch nicht gelungen ist.

Der Synergismus mit der Nebenniere ist unverkennbar. Fütterung von Th. erhöht den Adrenalingehalt der Nebennieren. Adrenalininjektion bewirkt Sekretionssteigerung der Th., wahrscheinlich über den Sympathicus. Umgekehrt erhöht wieder das Hormon der Th. die Erregbarkeit des Sympathicus für Adrenalin.

§ 242. Hypophyse, Zirbeldrüse.

Der Schilddrüse nahestehend, insofern, als sie ebenfalls einen Einfluß auf das Wachstum und die Entwicklung der Keimdrüsen ausübt, ist die **Hypophysis**, der Hirnanhang. Dieses Gebilde ist aber physiologisch außerordentlich kompliziert gebaut, indem seine beiden Lappen vollkommen verschiedene Funktionen ausüben, und dazwischen noch ein dritter Anteil mit eigener Bedeutung vorhanden ist. Die Physiologie der Hypophysis ist noch nicht in allen Punkten geklärt. Man weiß indessen, daß sie zum System Thyreoidea-Adrenalsystem als Synergist gehört. Nur der vordere Lappen der Hypophysis steht mit den allgemeinen Stoffwechselfragen im Zusammenhang, der hintere nicht. Exstirpationen des Organs, die erst vor kurzem gelungen sind (Verletzungen genügen nicht), haben neben Absinken der Körpertemperatur und Verlangsamung des Gaswechsels auch auffälliges Zurückbleiben des Wachstums und eine Verkümmern der Keimdrüsen bei jungen Tieren zur Folge. Ähnliche Bilder lieferten die seltenen Alleinerkrankungen beim Menschen. Umgekehrt bewirkt Verfütterung von Vorderlappensubstanz bei jungen Hähnen, sowie bei Würmern eine Wachstumssteigerung, bei jungen Ratten schnellere Entwicklung der Keimdrüsen und bei Hühnern eine Steigerung der Eiablage. *Robertson* hat auch einen chemischen Stoff isoliert, das Thetelin, das auf das Wachstum ganz junger Tiere verzögernd, später beschleunigend wirkt. Es soll ebenfalls ein Imidazolderivat sein, wie das Prinzip des Hinterlappens (s. u.), aber ohne pharmakologische Wirkung. Umgekehrt bewirkt Kastration eine Gewichtsvermehrung der H. mit histologischen Veränderungen. Auch dabei scheint im Sinne *Steinachs* nur die Entfernung des interstitiellen Gewebes entscheidend zu sein (§ 240). Im Winterschlaf soll eine vorübergehende Atrophie der H. vorhanden sein.

Es stehen auch sicher gewisse pathologische Fälle von Verkümmern der Keimdrüsen und Wachstumsstörungen, der sog. Infantilismus, in engen Beziehungen zur Funktion der Hypophysis, während umgekehrt eine eigenartige Erkrankung, die Akromegalie, wohl in einer pathologisch gesteigerten Funktion des Organes seine Ursache hat; eine Erkrankung, die sich im wesentlichen durch ein übermäßig gesteigertes Wachstum der Extremitäten dokumentiert. Auch der sog. Riesenwuchs steht mit der Hypophysis anscheinend im Zusammenhang, doch muß wohl auch hier wieder eine qualitativ veränderte Sekretion angenommen werden, da mit dem Riesenwuchs häufig eine Verkümmern der Keimdrüsen verbunden ist. Auch mit dem Zuckerstoffwechsel steht die H. im Zusammenhang, wie das häufige Zusammentreffen von Akromegalie mit Diabetes zeigt, sowie die Polyurie bei Diabetes (s. u.).

Auch auf dem Gebiete der Physiologie des Vorderlappens der Hypophyse ist noch manches Rätsel zu lösen.

Gänzlich abge sondert davon steht nun die Physiologie des hinteren Lappens der Hypophyse, der anscheinend auf die Stoffwechselforgänge im allgemeinen keinen wesentlichen Einfluß hat, außer daß sein Extrakt Glykosurie erzeugt, und daß von einigen Autoren die Fettsucht bei gestörter Sexualentwicklung und Hypofunktion der Hypophyse auf deren Hinterlappen

bezogen wird. Wohl aber produziert dieser Teil des Organs einige Stoffe, die pharmakologisch von größter Bedeutung sind und damit auch eine Bedeutung für den allgemeinen Haushalt des Körpers besitzen. Es handelt sich hier um mehrere Substanzen, die z. T. eine Blutdrucksenkung, z. T. aber eine starke Blutdrucksteigerung durch Gefäßverengung bewirken. Ferner treten charakteristische Atemstörungen (Bronchialkrampf durch Vagusreizung) usw. auf. Das Extrakt wirkt auch diuretisch und erzeugt bei Ziegen und Kühen erhebliche Steigerungen der Milchsekretion. Vor allem charakteristisch ist seine sehr starke Wirkung auf die glatte Muskulatur, insbesondere des schwangeren Uterus, den es zu Kontraktionen anregt.

Als einen der wirksamen Stoffe hat *Abel* das schon länger bekannte, auch synthetisch hergestellte Histamin (§ 46) erkannt, das wahrscheinlich in allen Geweben vorhanden ist und neuerdings auch als Erreger der Magensekretion hingestellt wird (§ 187). Indessen ist Histamin nicht das unveränderte Hormon; denn in der absolut frischen Drüse ist es nicht nachweisbar (*Dale*), es bildet sich also erst aus einer Vorstufe (*Hanke*).

Nach *Dale* ist das eigentliche Prinzip der H. durch Peptasen zerstörbar, nicht durch Pepsin, demnach also polypeptidartiger Natur.

Im übrigen verwendet man zu pharmakologischen Zwecken, besonders in der Geburtshilfe, Extrakte und auch kristallisierende chemische Präparate (Hypophysin) aus dem Hinterlappen der Hypophysis, die unter verschiedenen Namen in den Handel gebracht werden, mit großem Erfolge. Eine allgemeine Giftwirkung dieser Stoffe ist nicht festzustellen.

Der dritte Anteil der H., der Zwischenlappen oder Pars intermedia, hat ebenfalls mit den Stoffwechselregulationen gar nichts zu tun. Er hat seine besondere Wirkung auf die Nierentätigkeit. Sein wirksamer Stoff (anscheinend ein Polypeptid) erhöht auch bei normalen Tieren die molekulare Konzentration des Harnes; ganz besonders aber zeigt sich seine Wirkung bei Verlust der Konzentrationsfähigkeit der Niere, allen Polyurien, z. B. auch beim Diabetes mellitus, vor allem aber beim Diabetes insipidus, der anscheinend direkt auf einer Hypofunktion der Pars intermedia beruht.

Extrakte wirken nach quantitativen Regeln eindämmend auf die Harnflut ein. Durchtrennung der Splanchnici hemmt die Wirkung; sie scheint also auf Erregung der sympathischen Vasomotoren der Niere zu beruhen. Es ist aber noch nicht ersichtlich, inwieweit alle diese Erscheinungen nicht vielmehr auf die der Hypophyse dicht anliegenden Teile des Zwischenhirns zu beziehen sind (*Leschke*).

In gewissem Sinne ein Antagonist der Hypophysis scheint die Epiphyse oder Zirbeldrüse (Glandula pinealis) zu sein, da diese normalerweise anscheinend eine Hemmung der Entwicklung der Keimdrüsen bewirkt. Bei einer Erkrankung oder Exstirpation tritt eine vorzeitige Entwicklung des Genitalapparates ein. Hyperfunktion soll Fettansatz bedingen. Ferner steht sie in Beziehung zu den Vasomotoren der Haut, also zur Wärmeregulierung.

§ 243. Nebenniere, Adrenalin.

Auch die **Nebenniere** besteht aus zwei physiologisch vollkommen verschiedenen Geweben, der Rinde und dem Mark. Gewebe, das dem Nebennierenmark anatomisch und funktionell gleichwertig ist, findet man auch außerhalb des Organs, z. B. in der Bauchhöhle. Man bezeichnet alles das zusammen als „chromaffines System“ oder Adrenalsystem. Bei der Untersuchung der Funktion dieses endokrinen Gewebes gelangen wir wenigstens chemisch auf sicheren Boden. Hier ist die spezifische Substanz ganz genau bekannt und

sogar synthetisch dargestellt, das Adrenalin. Man kann also zunächst seine pharmakologische Wirkung ganz klar feststellen.

Die Wirkung des als Pharmakon eingeführten Adrenalins ist zwar auf den ersten Blick eine sehr bunte, läßt sich aber doch im Grunde auf eine einzige Wirkung zurückführen, nämlich die Reizung des Sympathicus, so daß man seine Wirkung auch als eine „sympathicomimetische“ bezeichnet. Aus dieser folgt zunächst die hervorstechendste Wirkung, nämlich die enorme Blutdrucksteigerung durch Verengung der Gefäße, infolge der Tonussteigerung der glatten Muskulatur, die schon bei winzigen Dosen, Milliontel Milligrammen, erkennbar ist. Tonussteigernd wirkt Adrenalin ferner auf den Uterus, sowie auf einzelne Teile des Verdauungsapparates.

Wo aber der Sympathicus erschlaffend wirkt, tut es auch Adrenalin, so auf die glatte Muskulatur der Bronchien und der Blase. Am Auge bewirkt es Pupillenerweiterung durch Reizung des M. dilatator iridis, dies ermöglicht einen außerordentlich empfindlichen Nachweis. Das Herz wird ebenfalls beeinflußt: Verstärkung des Herzschlages und Erhöhung der Frequenz; es handelt sich ähnlich wie bei der Digitaliswirkung um eine Verstärkung der natürlichen Wirkung des Ca-Ions (§ 131). Endlich werden auch einige Drüsen (Speichel, Magensaft) durch Adrenalin zu erhöhter Tätigkeit angeregt.

Da nun zweifellos Adrenalin von der Nebenniere aus ständig ins Blut hinein sezerniert wird, wobei der N. splanchnicus die Sekretionsreize vermittelt (*Asher*), und bei der Entfernung der Drüse Erscheinungen auftreten, welche wenigstens teilweise mit dem Ausfall der Sympathicuswirkung in Beziehung stehen, so darf man wohl annehmen, daß das Adrenalin auch *intra vitam* diese Funktion vollzieht. Freilich ist damit noch nicht alles erklärt, denn die Ausfallserscheinungen weisen noch auf andere Funktionen hin.

Bei totaler Entfernung des Adrenalsystems gehen die Tiere in wenigen Tagen zugrunde. Dabei zeigen sich neben Sympathicuslähmungen (Herzschwäche, Dyspnoen, Diarrhöen) noch schwere Stoffwechselstörungen, Abmagerungen, Absinken der Körpertemperatur, rapider Glykogenschwund in der Leber, große Schwäche.

Ähnliche Erscheinungen treten beim Menschen bei Erkrankungen des Adrenalsystems ein (*Addison'sche Krankheit*), bei der noch eine seltsame tiefdunkle Hautpigmentierung hinzukommt. Auf einen Zusammenhang der Nebenniere mit spezifischen Ernährungsstörungen (§ 134) weist der Befund, daß die Pellagra ähnliche pathologisch-anatomische Bilder liefert wie die *Addison'sche Krankheit*. Eben dahin zielt die Beobachtung, daß bei Ernährung ohne Vitamin B die Nebennieren sich vergrößern und mehr Adrenalin enthalten, aber weniger abgeben. Diese Erscheinungen haben anscheinend nichts mit dem Adrenalin, sondern mit der Nebennierenrinde zu tun (§ 245). Über die Beziehung des Adrenalins zu Pigmenten s. § 41.

§ 244. Nebenniere und Glykosurie.

Aber auch in der Physiologie des Markes sind noch erhebliche Unklarheiten. Diese finden sich vor allem in den Beziehungen zum Kohlehydratstoffwechsel und zum Diabetes mellitus (vgl. auch § 39). Was sicher feststeht, ist die Glykosurie nach einer Injektion von Adrenalin. Diese beruht darauf, daß die Leber (auch der Muskel) gereizt wird, Glykogen zu spalten und auszuschütten. Der Mechanismus dieser Wirkung ist nach *Lesser* dahin zu deuten, daß Adrenalin die normale räumliche Trennung von Glykogen und Amylase in der Leberzelle aufhebt (vgl. § 233). Mit großer Wahrscheinlichkeit kann man ferner noch den „Zuckerstich“, die von *Cl. Bernard* beobachtete

kurze Glykosurie nach Verletzung des IV. Ventrikels, mit den Nebennieren zusammenbringen: der Weg ist Reizung des Sympathicus im Rückenmark, Splanchnicus, Nebenniere. Nach Durchschneidung des Splanchnicus sowohl wie nach Exstirpation der Nebenniere bleibt nämlich die Wirkung der „piqûre“ aus.

Damit sind aber die sicheren oder einigermaßen sicheren Zusammenhänge erschöpft. Sobald wir die Frage aufwerfen, in welcher Beziehung denn *intra vitam* die Nebennieren zum Zuckerstoffwechsel im allgemeinen und zu seinen diabetischen Störungen im besonderen stehen, geraten wir in eine Wirrnis ungelöster Probleme, bei denen ein klares Ziel nicht ersichtlich ist.

Es ist der Antagonismus zwischen Pankreas und dem System Nebenniere—Schilddrüse—Hypophyse, der hierbei zur Diskussion steht. Dieser Antagonismus kann entweder bei der Zuckerbildung die Hauptrolle spielen; das Pankreas wäre dann ein hemmender Faktor bei der Mobilisierung des Glykogens, und sein Fortfall durch Exstirpation oder Krankheit gäbe diesen Weg so schrankenlos frei, daß der Organismus den massenhaft zuströmenden Zucker nicht mehr abzubauen vermag. Gewisse Versuche sprechen tatsächlich dafür, daß auch in der Sympathicuswirkung das Pankreas der Adrenalinwirkung entgegenwirkt: so wird die Pupillenreaktion des Adrenalins bei pankreopriven Tieren sehr erheblich empfindlicher, als bei Normaltieren (*Loewi*). Aber selbst wenn diese Erklärung richtig ist, was noch durchaus nicht feststeht, ausreichend ist sie sicher nicht: Der Diabetes ist sicherlich auch eine Störung des Abbaus, nicht bloß eine Insuffizienz gegenüber allzu großem Andrang von Zucker. Und da stehen wir wieder vor einem neuen Rätsel, wie denn der Antagonismus zwischen Pankreas und Nebenniere funktioniert. Daß das Adrenalin das Hormon der Zuckerzerstörung paralyisiert, ist solange unbeweisbar, solange dieses Hormon nicht exakt nachgewiesen ist; und daran fehlt es leider. Solange also die Pankreasfrage noch unklar ist, ist es die Nebennierenfrage um so mehr. Wir kommen darauf bei Pankreas (§ 248) zurück.

§ 245. Nebennierenrinde.

Sind wir also trotz der genauen chemischen und pharmakologischen Kenntnis des Adrenalins nicht in der Lage, uns ein zuverlässiges Bild über die Funktion des Nebennierenmarkes im Haushalte des Organismus zu machen, so sind unsere Kenntnisse noch viel spärlicher, soweit sie den anderen Teil der Nebenniere, nämlich die Rinde anbelangen.

Das einzige, was sicher feststeht, ist, daß eine vollständige Entfernung der Nebennierenrinde es ist, die den unbedingt tödlichen Ausgang der Exstirpation der Nebennieren bei den Versuchstieren herbeiführt, und daß auch wahrscheinlich die stets tödliche Addisonische Krankheit (s. o.) mit einer Degeneration der Nebennierenrinde zusammenhängt. In welcher Art aber ein etwaiges inneres Sekret der Nebennierenrinde unbedingt notwendig für das normale Funktionieren des Organismus ist, ist völlig ungeklärt. Die Darstellung irgendeines bestimmten chemischen Stoffes aus der Nebennierenrinde ist bisher nicht gelungen. Der einzige, vielleicht physiologisch bedeutsame Stoff, den man darin gefunden hat, ist das Cholin, das infolge seiner blutdruckherabsetzenden Wirkung einen Antagonisten gegen die blutdrucksteigernde Wirkung des Adrenalins aus dem Marke darstellt, so daß die Nebenniere möglicherweise einen doppelten regulierenden Einfluß auf den Blutdruck besitzt. Aber damit allein ist naturgemäß die unbedingte Lebensnotwendigkeit der Nebennierenrinde in keiner Weise erklärt. Eine vielfach verbreitete Annahme zur Erklärung der Wirkung der Nebennierenrinde ist die, daß sie dazu berufen ist, Giftstoffe, die im Körper entstehen, besonders solche, die bei der Muskelarbeit als sog. Ermüdungsgifte sich bilden, zu paralisieren, und daß nach dem Ausfall dieser entgiftenden Funktion eine Vergiftung des Körpers durch diese Stoffe eintritt. Man hat u. a. gefunden, daß bei Tieren, denen man die Nebennieren entfernt hat, erzwungene Muskelarbeiten das Ende wesentlich beschleunigten, und daß auch isolierte Muskeln geringere Wirksamkeit besitzen als bei Normaltieren. Wir finden also auch hier, ähnlich wie bei der Schilddrüse, die Annahme, daß nicht die Sekrete der betreffenden Drüsen an sich für den Haushalt des Körpers notwendig sind, sondern daß sie nur dazu dienen, toxische Stoffe, die im Stoff-

wechsel entstehen, unschädlich zu machen. Ein sicherer Beweis für diese Theorie ist aber hier ebensowenig zu führen wie dort. In jüngster Zeit schreibt man der Nebennierenrinde eine Rolle als regulierendes Organ für den Cholesterinstoffwechsel zu, da sie diesen Stoff speichert und verteilt. Auch damit wäre die Lebenswichtigkeit nicht erklärt, da auch Leber und Milz ähnliche Funktionen haben. Endlich hat *Tokumitsu* angegeben, daß die Nebennierenrinde ein Synergist des Pankreas im Zuckerstoffwechsel ist. Totale Zerstörung ergab Glykosurie, die nach Transplantation temporär aufhörte. Damit wäre auch in dieser Beziehung ein Gegensatz zwischen Rinde und Mark festgestellt; aber auch das reicht nicht aus, um die Lebenswichtigkeit zu erklären, da ja das Pankreas noch vorhanden ist.

§ 246. Thymus.

Angegliedert an die dominierende Trias, in Teilfunktionen ihr ähnlich, in anderen Beziehungen selbständig, finden wir zwei weitere Systeme. Am meisten der Schilddrüsen-Funktion ähnlich, besonders durch die Beziehungen zu den Geschlechtsdrüsen, ist die Funktion des inneren Sekretes der **Thymusdrüse**. Indessen sind andererseits auch wieder erhebliche Unterschiede aufzuweisen, und ganz im allgemeinen ist die Aufklärung der inneren Sekretion der Thymus noch nicht soweit fortgeschritten wie bei der Schilddrüse. Die Thymus besteht ebenfalls aus zwei biologisch ganz verschiedenen Zellbestandteilen. Sie enthält außer epithelialen Elementen, die man für die innere Sekretion verantwortlich macht, auch noch Zellgebilde, die dem lymphatischen Apparat sehr nahe stehen und demnach wohl in irgendwelchen, aber bisher nicht aufgeklärten Beziehungen zur Milz und Blutbildung und zu dem übrigen Lymphsysteme bestehen. Die engen Beziehungen der Thymus zu der Entwicklung der Keimdrüsen zeigen sich ja schon darin, daß nach dem Eintritt der Geschlechtsreife eine natürliche Rückbildung der Drüse eintritt, die zu ihrem völligen Verschwinden führt, bei Kastration ausbleibt. Thymusextrakte und völlig abgebaute Thymussubstanz (*Opton*) (*Abderhalden*) verhindern bei Kaulquappen die Metamorphose, aber nicht das Wachstum. (Gegensatz zur Schilddrüse). Umgekehrt bewirkt eine Exstirpation der Thymusdrüse bei ganz jungen Tieren ein Stillstehen der Entwicklung der Keimdrüsen und des Wachstums, besonders der Knochen. Künstlich gesetzte Knochenbrüche heilen schlecht infolge mangelhafter Callusbildung. Es treten geradezu der Rachitis ähnliche Veränderungen an den Knochen auf. Parallel geht eine erhöhte Kalkausscheidung. Neuerdings wird die menschliche Osteomalacie als Ausfallserscheinung der Thymus angesehen.

Ferner konnte man eine starke Erhöhung der Nervenregbarkeit und degenerative Veränderungen am Großhirn, nämlich eine Vermehrung des Volumens und Quellung der nervösen Elemente feststellen. Diese Beobachtung liefert die anatomische Grundlage für die häufig beobachteten Störungen des psychischen Verhaltens der Versuchstiere, die man geradezu als eine Art Idiotie bezeichnen kann. Thymusextrakte wirken endlich günstig auf ermüdete Muskeln.

§ 247. Epithelkörperchen.

Wiederum der Thymus ähnlich, aber auch wieder davon verschieden, ist die Funktion gewisser Organe, die man als **Epithelkörperchen** oder als Nebenschilddrüsen (*Parathyreoideae*) bezeichnet. Sie finden sich bei einigen Tieren direkt in die Substanz der Schilddrüse eingelagert, bei anderen sind sie indessen von dieser isoliert und können einzeln entfernt werden. Bei den Tieren, bei denen sie mit der Schilddrüse zusammen entfernt werden müssen, hat natürlich

der gleichzeitige Ausfall ihrer eigenen Funktion und der Schilddrüse große Verwirrungen angerichtet. Bei den Tieren, bei denen man die Epithelkörperchen isoliert entfernen kann, hat man nunmehr auch versucht, ihre Funktion zu bestimmen. Nach der Exstirpation dieses Organes treten schwere nervöse Störungen mit einer Übererregbarkeit der Nerven auf, die häufig zu tödlichen Krämpfen, der parathyreopriven Tetanie führen. Diese ist mit der sog. idiopathischen Tetanie der Kinder sehr nahe verwandt, so daß man auch diese wohl als Störung der E. K.-Funktion auffassen kann.

Ferner findet man eine Verminderung des Kalkbestandes der Gewebe, besonders des Blutes und der Knochen (auch Zähne). Das Gesamtbild der Erscheinungen nach Entfernung der E. K. und damit ihrer Funktion beginnt sich zu klären, wenn auch noch manche einzelnen Befunde strittig sind.

Danach stehen die E. K. in engsten Beziehungen zum spezifischen Muskelstoffwechsel, in dem aus Arginin Guanidin bzw. Methylguanidin entsteht. Das Guanidin ist ein normales Produkt und wahrscheinlich in den normalen Mengen zur Aufrechterhaltung des Muskeltonus notwendig. Es muß aber sein Gehalt durch chemische Entgiftung reguliert werden, wobei in der Norm Kreatin (§ 14) entsteht. Dieser Entgiftungsmechanismus wird von den E. K. reguliert und durch ihre Entfernung schwer gestört. Es bleibt dann Guanidin erhalten und wirkt toxisch.

Guanidin wirkt bei direkter Einführung ähnlich wie Nikotin, in größeren Dosen wie Atropin, ferner hat es charakteristische Stoffwechselstörungen am Eiweißumsatz (Zunahme des gesamten Zerfalles und des Rest-N im Harn) zur Folge. Genau dieselben Wirkungen hat die Entfernung der E. K. (*Noel-Paton*). Der Gehalt an Guanidin und Methylguanidin ist im Harn parathyreopriver Tiere und tetanischer Kinder auf das Doppelte erhöht. Die Ausscheidung dieser Stoffe bewirkt auch chronische Nierentzündungen.

Es scheint also in allen wesentlichen Punkten die Tetania parathyreopriva eine Vergiftung durch Guanidin zu sein.

Unklar ist dabei noch die sichere Rolle des Ca-Ions. Entziehung von Ca durch Oxalsäure oder Fluorsalze bewirkt ebenfalls Übererregbarkeit und Krämpfe, jedoch scheint das nicht direkt mit den E. K. zu tun zu haben, sondern entweder überhaupt nur auf der Störung des Ionengleichgewichtes (§ 131) zu beruhen, oder auf einer Herabsetzung der Reizschwelle für die Erregungssteigerung durch das ja auch normal vorhandene Guanidin. Die direkte Wirkung der Entfernung der E. K. auf den Kalkbestand könnte man durch gewaltsame Heranziehung dieses schützenden krampfmildernden Ions aus den Depots erklären. Jedenfalls nimmt der normale Blutkalk sowohl bei Tetanie wie bei Guanidinvergiftung ab, während gleichzeitig die Phosphate stark ansteigen, was natürlich auf eine Mobilisierung des Knochenkalks hindeutet. Jedenfalls wirken künstlich zugeführte Kalksalze schützend sowohl bei Tetania parathyreopriva wie bei Guanidinvergiftung. Die beobachtete Verminderung des Blutzuckers und des Leberglykogens deutet weiterhin auf eine regulierende Tätigkeit der E. K. auch im Kohlehydratstoffwechsel, um so mehr als parathyreoprive Tiere auch die Assimilationsfähigkeit für Zucker verlieren.

§ 248. Pankreas.

Diesem einigermmaßen zusammengehörigen Komplex von endokrinen Drüsen steht nun als Gegenspieler das **Pankreas** gegenüber, das zweifellos — neben seiner äußeren Sekretion — noch eine entscheidend wichtige Funktion im Stoffwechsel, vor allem der Kohlehydrate erfüllt. Nachdem *v. Mering* und *Minkowski* in ihren klassischen Versuchen den Beweis erbracht hatten, daß beim Hunde totale Entfernung des Pankreas einen schnell verlaufenden letalen Diabetes erzeugt, während Transplantation des Organs (unter gewissen Be-

dingungen) diese Folgen verhütet, schien der wichtigste Schritt zur Aufklärung der Zuckerkrankheit und gleichzeitig der Funktion des Pankreas getan zu sein.

Leider aber stieß man bei genauer Untersuchung auf derartig komplizierte Verhältnisse, daß man heute noch, nach 30jähriger intensiver Arbeit, nicht sehr weit über diesen Grundversuch hinaus ist. Daß das P. eine wesentliche Funktion im Zuckerhaushalt erfüllt, ist sicher, aber in welcher Art, können wir nicht sagen. Man darf sogar zugeben, daß tatsächlich das Pankreas ein Hormon in die Lymphbahn abgibt, das im Versuch die Adrenalinglykosurie hemmt; aber wie es wirkt, und wie der zweifellose Antagonismus von Pankreas und der Nebennierentrias zustande kommt, ist dadurch immer noch nicht klargestellt.

Eine vielfach akzeptierte Ansicht ist die, daß in den Geweben, auch in den BK., ein Ferment vorhanden ist, das glykolytische F., das den Zucker zunächst zu Milchsäure abbaut (§ 121). Für die Wirkung dieses Fermentes soll nun ein Aktivator nötig sein, den nur das Pankreas als inneres Sekret zu liefern imstande ist. Nach *Asher* liefert das P. bei Vagusreizung ein Hormon, es tritt Verminderung des Blutzuckers (auch des normalen) ein. Als Ort dieser Sekretion nimmt man meist die sog. *Langerhansschen* Inseln im P. an, die vom eigentlichen Drüsengewebe unterschieden sind, so daß danach das P. aus zwei funktionell gänzlich verschiedenen Zellarten bestünde, was ja bei fast allen endokrinen Drüsen der Fall ist. Indessen ist weder diese Inseltheorie noch die Annahme des Aktivators als erwiesen anzusehen.

Einige Versuche sprechen dafür, daß bei pankreopriven Tieren tatsächlich die Fähigkeit der Zelle, Zucker abzubauen, gelitten hat, so an der Leber für die Bildung von Milchsäure (*Emlden*) und — unsicher — am Herzen für den Zuckerverbrauch bei der Arbeit. Die Versuche an Muskeln haben noch kein klares Bild ergeben; doch sprechen die letzten Versuche am Frosch (*Lesser*) gegen eine Herabsetzung der Zuckerzerstörung.

Ebensowenig ist aber die andere Annahme, daß das P. als ein Antagonist der auf die Zuckerproduktion (aus den Glykogenbeständen des Körpers) steigernd wirkenden Nebenniere anzusehen ist, daß also seine Ausschaltung zu einer uneingeschränkten Wirkung dieses Organs führe, bisher erwiesen, wenn *Lesser* auch für den Pankreasdiabetes die Aufhebung der räumlichen Trennung von Glykogen und Amylase in der Leberzelle ebenso wie für die Nebennierenwirkung annimmt. Daß die Nebenniere so wirkt, ist sicher (§ 244), aber der Beweis, daß das Pankreas hier hemmend eingreift, ist nicht erbracht. Dafür ist die Tatsache nicht ausreichend, daß bei pankreopriven Tieren eine rapide Verminderung des Leberglykogens auftritt. Denn das kann man umgekehrt durch den enormen Verbrauch von Zucker für die Ausscheidung erklären, da ja die physiologische Oxydation von Zucker nicht völlig aufgehoben ist. Es könnte also hier Ursache und Wirkung verwechselt sein. Jedenfalls ist der menschliche Diabetes vom pankreopriven verschieden, vor allem durch die Polyurie, die zweifellos auf die Hypophyse (§ 242) hinweist. Er ist überhaupt sicherlich ein komplexes Phänomen, das viele Ursachen haben kann (§ 39). So stehen wir denn in der Erforschung des Problems, das mit der Pankreasfrage zugleich wesentliche Grundlagen des Kohlehydratstoffwechsels klären soll, noch ziemlich am Anfange.

§ 249. Zusammenfassung.

Aus diesen kurzen Bemerkungen erkennen wir, daß wir von einer gesicherten Kenntnis der Wirkungen der inneren Sekretion auf die wichtigsten Vorgänge im Körper noch weit entfernt sind. Bei der ungemeinen Schwierigkeit des experimentellen Arbeitens auf diesem Gebiete sind nicht einmal die tatsächlichen Befunde sichergestellt, geschweige denn besitzen wir eine Übersicht über die Zusammenhänge. Aber wir erkennen doch in Umrissen ein Widerspiel von Kräften, die sich gegenseitig im normalen Getriebe ausgleichen, während beim Ausfall oder krankhaften Überwiegen des einen Antagonisten sich Störungen einstellen, welche die verschiedensten Gebiete des körperlichen und auch des

psychischen Lebens betreffen können. Alle diese Drüsen stehen ohne Zweifel in Wechselwirkung miteinander.

Dabei ist auch die Genitalsphäre hervorragend beteiligt: Störungen der Schilddrüse und Hypophyse führen zur Verkümmern der Genitalien, umgekehrt Störungen an den Keimdrüsen zur Hypertrophie, z. B. der Hypophysis. Die Entwicklung der Keimdrüsen beendet das normale Wachstum, bei Verkümmern dieser Drüsen bewirkt die uneingeschränkte Funktion der Hypophyse den Riesenwuchs (Gigantismus) usw.

Auch mit der Epiphyse und den Nebennieren stehen die Keimdrüsen in noch unklaren Zusammenhängen. Mit dem Wachstum hängt auch die Thymus zusammen.

Andererseits steht ein System Schilddrüse — Nebenniere — Hypophyse dem Pankreas als Antagonisten vor allem in bezug auf den Zuckerstoffwechsel gegenüber. An diesen hochbedeutsamen Beziehungen haben Nervenreize einen außerordentlich wichtigen Anteil, und zwar vor allem das Widerspiel zwischen Vagus und Sympathicus. Letzterer ist z. B. sicher der antreibende Nerv für die Nebenniere, der Vagus für das Hormon des Pankreas. Die chemischen Stoffe werden auf Nervenreize secerniert, ihre Abgabe in bezug auf ihre Menge reguliert. Ihrerseits reizen sie dann aber wieder die zugehörigen Nerven, wie das beim Adrenalin deutlich ersichtlich ist (§ 243). Dadurch ergeben sich äußerst fein abgestufte Regulationsmechanismen, denen wir mit den plumpen Eingriffen unserer vivisektorischen Technik nicht nachzukommen imstande sind.

Daß auch in den gebräuchlichen Nahrungsmitteln, die ja alle aus Teilen lebender Organismen bestehen, sich sehr merkwürdige Stoffe finden lassen, die z. T. unbedingt notwendig für das Leben sind, haben wir (§ 134) erwähnt. Auch hier ist die Frage unentschieden, ob es sich um an sich unentbehrliche „Wachstumsstoffe“, Vitamine, handelt, oder um Entgiftungsstoffe gegen toxische Substanzen der Nahrung.

Es gewinnt den Anschein, als ob prinzipielle Differenzen zwischen den eigentlichen Inkreten und diesen Vitaminen nur wenige vorhanden sind; insbesondere scheinen die proteinogenen Amine, wie das Histamin (§ 193) nicht bloß in den spezifischen Inkreten, sondern auch in Nahrungsmitteln vorzukommen und charakteristische Wirkungen zu entfalten. Wie sich diese hochinteressanten, aber in Einzelheiten noch gar zu dürftig bekannten Fragen weiterentwickeln werden, muß mit Spannung erwartet werden.

IV. Stützgewebe, Nerven und Muskeln.

Nachdem wir die wichtigsten chemischen Daten über eine große Reihe von Organsystemen bereits im Vorangegangenen erwähnt haben, bleiben noch einige Daten über einige Organe nachzutragen. Es handelt sich in der Hauptsache um die Integumente und Stützgewebe, sowie um die Muskeln und Nerven. Wenn dann immer noch einige Organe hier unberücksichtigt bleiben, so liegt dies daran, daß die chemischen Angaben an dieser Stelle kein Interesse darbieten.

A. Stützgewebe und Integumente.

§ 250. Knochen, Knorpel, Bindegewebe, Integumente.

Knochen: Sie bestehen aus einer organischen Grundsubstanz, die sehr reichlich Salze eingebettet enthält. Durch Extraktion mit Salzsäure können diese entfernt werden. Die Grundsubstanz besteht im wesentlichen aus einigen Gerüsteiweißen, und zwar einem Kollagen (Ossein) und Osseomucoid, ferner Spuren von Glykogen.

Der anorganische Anteil besteht zum ganz überwiegenden Teile aus tertiärem phosphorsaurem Kalk, etwa 90%. Ferner finden sich sehr geringe Mengen Mg, K, Na, sowie Cl und Fluor, ca. 0,1%. Dieses Element kommt nur in Knochen und Zähnen vor. Außerdem findet sich Kohlensäure.

Die Bindung der Elemente miteinander und mit der organischen Substanz ist unbekannt. Die Grundsubstanz macht etwa 30—40% der Knochen aus.

Dabei ist der Wassergehalt nicht in Rechnung gestellt, der etwa 10% beträgt, aber stark schwankt, und zwar sowohl mit der Art der K. als mit dem Alter, da die K. im Alter ärmer an Wasser und reicher an anorgan. Substanz werden. Die K. der anderen Säugtiere sind ähnlich gebaut.

Zähne: Sie bestehen aus drei Substanzen. Das Zement der Wurzel ist Knochen-substanz. Das Zahnbein macht die Hauptmasse des Zahnes aus. Es ist dem Knochen chemisch sehr ähnlich, enthält aber weniger organische Substanz. Dagegen ist der Schmelz, der den Zahn außen umgibt, ganz verschieden. Er enthält nur wenig, 2—10%, org. Substanz, die keine Knochengrundsubstanz ist. Die anorg. Stoffe enthalten weniger Mg und mehr Fluor als der Knochen.

Knorpel: Der reine oder hyaline Knorpel enthält als charakteristische organische Substanzen Chondromucoid und Kollagen, sowie Fett und Glykogen.

Knorpel ist viel reicher an Wasser (40—70%) und org. Substanz als der Knochen. Die Salze sind von denen des Knochens ganz verschieden, aber nicht so konstant. Die Asche enthält große Mengen Na, bis 90%, und gar kein K, ferner Ca usw.

Der elastische und der Bindegewebsknorpel unterscheiden sich vom hyalinen durch Einlagerung von elastischer resp. Bindegewebssubstanz.

Bindegewebe: Es besteht in der Hauptsache aus Kollagen, zu dem in den elastischen Geweben, z. B. dem Ligamentum nuchae, noch große Mengen Elastin treten. Ferner in den Sehnen noch das Tendomuroid, sowie an anderen Orten das Reticulin. Außerdem etwa 60% Wasser, geringe Mengen Fett, lösl. Eiweiß usw., sowie ca. $\frac{1}{2}$ % Asche (Sehnen).

Unter den Bestandteilen der Asche ist der Gehalt an Kieselsäure zu erwähnen, der am höchsten in dem embryonalen Bindegewebe der *Whartonschen* Sulze ist, ca. 0,2% gegen 0,08% in Sehnen.

Die Chorda dorsalis (des Störs) enthält 95% Wasser, in der Trockensubstanz fand man 13% Glykogen.

Integumente: Die Haut als Ganzes betrachtet enthält die verschiedensten Bestandteile, Bindegewebe, Blutgefäße, Fett usw. In der Epidermis findet sich als charakteristischer Anteil das Horngebilde, das hauptsächlich aus Keratin besteht. Dazu kommen Pigmente, die z. T. eisenhaltig sind, so das der Neger (s. § 41).

Diese Keratine finden sich auch in den Horngebilden der Haut, in den Nägeln, Hörnern, Hufen, Schildpatt, Fischbein usw. Sie weichen in gewissen Grenzen, besonders im Schwefelgehalt, voneinander ab.

Die Haare enthalten etwa 13% Wasser, 0,2—0,5% Asche und ebenfalls Keratine, die einen sehr hohen Gehalt an Schwefel zeigen (bis 5%). Greisenhaare enthalten viel mehr Ca als jugendliche. Die Asche ist ferner reich an Kieselsäure.

Noch reicher daran sind die Federn, bis 3%, und zwar z. T. in einer organischen Verbindung.

B. Nervengewebe.

§ 251. Das Nervengewebe enthält außer einer besonderen Gerüstsubstanz, dem Neurokeratin, sowie den überall gleichen Zellstoffen wie Eiweiß und Glykogen, als wesenswichtige Bestandteile eine Reihe von Lipoiden, nämlich Cholesterin einerseits und Phosphatide, Cerebroside und Sulfatide andererseits. Diese Substanzen sind ganz augenscheinlich die Träger der biochemischen Funktion der Nerven.

Das Gehirn besteht aus zwei histologisch verschiedenen Substanzen, der grauen Substanz und der weißen markhaltigen Substanz.

Während beim Kinde die graue Substanz mehr als 90% beträgt, sinkt sie beim Erwachsenen auf 55—60%, da die weiße Substanz mit der Entwicklung der markhaltigen Strangsysteme immer mehr zunimmt. In ihrem chemischen Aufbau sind sie nicht sehr wesentlich verschieden. Die graue Substanz ist etwas reicher an Wasser (ca. 85%) als die weiße (ca. 70%). Dagegen enthält die weiße Substanz erhebliche Mengen Fett. Der Lipidgehalt der Trockensubstanz, sowohl an Phosphatiden, hauptsächlich Kephalin und Protagon, sowie an Cerebrosiden und Cholesterin, ist dementsprechend größer bei der grauen Substanz, ebenso der Eiweißgehalt. Die Proteine des Nervengewebes, ein Nukleoprotein und mehrere Globuline, sind noch wenig bekannt. Die Proteine ergeben bei der Hydrolyse kein Glykokoll, aber eine sonst bisher nicht gefundene Aminocaprinsäure Norleucin (§ 9).

Das peripherische Nervengewebe enthält ca. 40% der Trockensubstanz an Eiweiß, 33% an Phosphatiden, 12% Cholesterin.

Der Stoffwechsel der Nervensubstanz bietet sehr interessante, aber noch wenig geklärte Probleme dar. Im allgemeinen ist der Sauerstoffverbrauch der nervösen Substanz im Verhältnis zu ihrer ungemein großen

Bedeutung für den Ablauf aller Lebensvorgänge sehr gering, und damit ihr Energieumsatz. Das spricht dafür, daß der Energieverbrauch zur Auslösung anderer Zellprozesse nur ein sehr geringfügiger zu sein braucht: es handelt sich eben stets um die Auslösung aufgehäufter latenter Energie in den arbeitenden Zellen, ob Muskel- oder Drüsenzelle, selbst; und dazu gehört eine im Verhältnis zur Leistung sehr geringe Energie, gerade wie der elektrische Funke, der Knallgas entzündet, eine verschwindend geringe Energiemenge dem arbeitenden chemischen System zuführt. Es wird also auch die Fortleitung des Reizes im Nerven ohne erheblichen Energieaufwand geschehen. Immerhin ist nach *Winterstein* der Stoffwechsel des Rückenmarkes beim Frosch doch einer genaueren Analyse zugänglich. Es ließen sich die Umsätze an Stickstoff, Zucker, Fett quantitativ bestimmen. Der N-Umsatz hört bei Sauerstoffmangel und Narkose fast völlig auf, Reizung steigert ihn erheblich, ebenso Ca^{++} , während K^+ ihn herabsetzt. Die beste Energiequelle ist Glukose, auch Fruktose, Galaktose und Laktose können verwertet werden, Maltose und Rohrzucker nicht.

Eine Aufspeicherung von Sauerstoff im Nerven, die zur Erhaltung der Reizbarkeit nötig sein sollte, und auf die *Verworn* seine hier nicht näher zu schildernde Biogenhypothese mit aufgebaut hat, scheint nicht vorhanden zu sein: die Lähmung des Nerven bei Sauerstoffmangel beruht vielmehr wohl auf der Anhäufung unverbrannter Stoffwechsel-schlacken, z. B. Milchsäure, die bei erneuter Sauerstoffzufuhr wieder oxydiert werden.

Auf die Theorie der Narkose, der Lähmung der Reizbarkeit unter dem Einfluß gewisser Gifte, kann ich hier nicht genauer eingehen. Sie beschränkt sich nicht auf das Nervengewebe, wenn sie hier auch am schärfsten hervortritt, sondern ist eine allgemeine Eigenschaft jeder lebenden Zelle. Neben einer gewissen Bedeutung der lipoiden Zellsubstanzen (§ 219) (*H. H. Meyer, Overton*) handelt es sich um ganz allgemeine kolloidchemische Veränderungen der Plasmagrenzschicht (§ 222). Die so eingedrungenen Gifte behindern dann den oxydativen Zellstoffwechsel und damit die Tätigkeit.

C. Muskel.

§ 252. Proteine, Starre, Kreatin.

Der quergestreifte Muskel besteht neben einer Hülle aus elastinähnlicher Substanz, dem Sarkolemm, aus dem Sarkoplasma, einer Eiweißlösung, in der geformte Elemente, die doppelbrechenden Disdiaklasten, angeordnet sind. Behandelt man den Muskel mit eiweißlösenden Stoffen, z. B. Pepsinsalzsäure, so zerfällt er in Querscheiben, *Bowmans* Disks, koaguliert man dagegen das Eiweiß, so bilden sich die Fibrillen aus, die der Länge nach angeordnet sind.

Durch Auspressen der frischen Muskeln kann man einen sehr eiweißreichen Saft erlangen, der bei Erwärmung schnell gerinnt, und zwar bei Kaltblütern zu einem festen Kuchen, während beim Warmblüter nur Flocken auftreten. Diese Erscheinung beruht auf der leichten Koagulierbarkeit der Proteine des Muskels, des Myosins und des Myogens.

Außer diesen enthält der Muskelsaft noch einen Eiweißkörper, das sog. lösliche Myogenfibrin, das schon bei 35° gerinnt, also im lebenden Warmblütermuskel nicht vorkommen kann, sondern erst nach dem Tode aus dem Myogen entsteht. Bei Kaltblütern findet er sich schon im frischen Saft. Über die Eiweißkörper der glatten Muskel ist noch sehr wenig bekannt.

Die leichte Gerinnbarkeit der Muskelproteine erklärt ohne weiteres das Eintreten der sog. Wärmestarre des Muskels, sobald man den Muskel auf

etwa 40° erwärmt; bei etwa 60° tritt dann eine zweite Verkürzung ein, und beide Temp. entsprechen der Gerinnungstemp. der beiden wichtigen Proteine des M.

Dagegen ist die sog. Totenstarre des M., die bei allen Warmblütern einige Zeit nach dem Tode eintritt, ein sehr umstrittenes Problem. Sie verläuft aber jedenfalls auch unter Gerinnung der Muskelmasse; ob aber diese Gerinnung etwa durch ein Ferment oder durch Säurebildung zustande kommt, ist noch unentschieden. Wahrscheinlich handelt es sich um eine Quellung der Kolloide, ganz analog der vitalen Kontraktion (s. u.), nur daß eben diese letzte Quellung nicht mehr durch die darauf einsetzenden oxydativen Entquellungsvorgänge wieder rückgängig gemacht wird, und endgültig bestehen bleibt. Die Lösung der Starre vollzieht sich durch das Eintreten autolytischer Vorgänge in den Muskeln, die zu einer Aufspaltung der geronnenen Proteine führen. Auch am lebenden Muskel kann durch gewisse Gifte eine Gerinnung herbeigeführt werden, z. B. Veratrin, Koffein usw.

Wichtig ist ferner das nur im Muskel gebildete Kreatin, über dessen Bildung und Bedeutung die Akten noch nicht geschlossen sind (s. u.). Das ebenfalls im M. gefundene Kreatinin entstammt sekundär aus dem Kreatin.

Außer dem Kreatin finden sich im Muskel resp. im Fleischextrakt noch eine ganze Menge basischer Stoffe, so Purine, vor allem Hypoxanthin, resp. Inosinsäure, sowie eine Reihe wenig wichtiger Basen, wie Methylguanidin, Carnitin, Novain, Oblitin, Neosin, Myokynin usw. Im Amphibienmuskel fand sich noch eine Base Japonin. Von Eiweißspaltprodukten finden sich Aminosäuren, Harnstoff (besonders reichlich bei Haihäuten), sowie Carnosin (§ 46) (0,2—0,3%). Ferner entstammt dem Eiweiß wohl auch die Phosphorfleischsäure (Nukleon); sie wird durch Eisenchloridfällung als Carniferrin erhalten. Über ihre Natur herrschen noch viel Zweifel. Welcher Natur die von *Weichardt* gefundenen sog. Ermüdungstoxine sind, die sich im ermüdeten Muskel auffinden lassen, ist nicht festgestellt, wahrscheinlich handelt es sich auch um Eiweißspaltungsprodukte.

§ 253. Glykogen, Milchsäure.

Neben den Proteinen und ihren Umwandlungsprodukten ist der wichtigste Bestandteil des Muskels das Glykogen. Wie bereits mehrfach erwähnt, sind die Muskeln neben der Leber das allerwichtigste Depot für diesen Reservestoff. Der Gehalt ist beim Menschen ca. 0,5%; beim Hunde höher. Bei Arbeitsleistungen des Muskels wird sein Glykogen verbraucht, und zwar, indem es zunächst durch eine Amylase des Muskels in Zucker übergeführt, und dieser weiter umgesetzt wird (s. u.). Auch Vergiftung mit Adrenalin führt zu einer schnellen Abnahme des G. im Muskel, ebenso Fieber, Diabetes, Strychninkrämpfe usw., kurz alle Ursachen, die eine Erhöhung der Zuckerausgabe bedingen. Dagegen hält der Muskel sein G. viel zäher fest als die Leber; und insbesondere durch Hunger allein gelingt es nicht, den Muskel glykogenfrei zu bekommen. Es wird dann eben immer wieder aus Eiweiß (*Pflüger*), u. U. (§ 18) auch aus Fett Ersatz dafür gebildet.

Neben Glykogen und geringen Mengen Maltose und Glukose kommt im normalen Muskel stets etwa zu 0,03% Inosit vor, dessen Entstehung und Bedeutung unbekannt sind. Er stammt vielleicht direkt aus der Nahrung.

Als ein wesentlicher Bestandteil des Muskels ist die d-Milchsäure anzusehen, deren physiologische Entstehung aus Zuckern bei Sauerstoffmangel (§ 39) geschildert worden ist. Sie bildet sich aber stets bei der Muskelarbeit und spielt dabei eine entscheidende Rolle.

Nach den letzten Befunden von *Meyerhof* und *Emden* entsteht die Milchsäure zweifellos aus Zucker, resp. Glykogen; bei anaerober Reizung bleibt sie in großer Menge erhalten (bis 0,5%), während sie bei der normalen Kontraktion in Sauerstoff verschwindet und zwar z. T. durch weitere totale Oxydation, z. T. durch Rückbildung zu Glykogen

(*Meyerhof*). Die Bildung aus Zucker erfolgt nicht direkt, sondern über eine Vorstufe, das Lactacidogen, das *Embden* als eine Hexosediphosphorsäure (§ 26) erkannt hat. (Näheres § 255.)

Ob sich neben Milchsäure unter anaeroben Bedingungen aus Zuckern auch Alkohol und Kohlensäure bilden können, ist trotz der Befunde *Stoklasas* immer noch sehr zweifelhaft.

Ferner enthält der Muskel noch Fett und verschiedene Phosphatide, unter ihnen Lecithin und das (angefochtene) (§ 20) Cuorin.

In bezug auf den Salzgehalt sei nur erwähnt, daß M. im ganzen etwa 1% Asche enthalten, von deren Bestandteilen das Kaliumphosphat bei weitem der wichtigste ist.

§ 254. Muskelstoffwechsel.

Die Schleier, die über diesem ungemein wichtigen Problem lagen, haben sich durch die Erfolge der letzten Jahre in mancher Beziehung gehoben; wir sehen bestimmte Ziele, denen die Forschung zustrebt, wenn auch noch manche Einzelfragen der endgültigen Lösung harren. Wie sehr der Muskelstoffwechsel als eines der Kernprobleme der gesamten Stoffwechsellehre zu gelten hat, ergibt die Feststellung, daß etwa 50% der gesamten Energieumwandlungen des Ruhewertes auf die Muskulatur zurückzuführen sind, und daß bei effektiver Arbeit dieser Anteil natürlich noch ganz erheblich steigt. Wir müssen ferner bedenken, daß die letzten Umsetzungen, die zur Energieabgabe führen, im Muskel selbst vor sich gehen müssen (§ 179). Unter diesen Umständen mußten viele Fragen des Stoffwechsels mit Unklarheiten behaftet sein, solange man vom Muskelstoffwechsel herzlich wenig wußte, was die feineren Mechanismen anlangt. Dies hat sich in glücklicher Weise gewandelt; zwischen der allgemeinen Stoffwechsellehre und der speziellen Muskelphysiologie bestehen nur noch Differenzen nicht prinzipieller Art.

Die Probleme des Muskelstoffwechsels liegen sowohl in seinem Stickstoffumsatz, wie im Umsatz der stickstofffreien Substanzen zum Zwecke der Energiebildung.

Stickstoffumsatz: Aus den im Muskel aufgefundenen Abbauprodukten erkennen wir, daß sich in ihm lebhafte Prozesse der Eiweißspaltung als Folge der Zellabnutzung abspielen; und das gleiche gilt von den Kernsubstanzen, so daß wir abgebaute Purine vorfinden, z. B. die Inosinsäure.

Aber der Muskel zeigt außerdem einen ganz besonderen, nur ihm zukommenden Stoffwechsel, der zur Bildung der eigentlich spezifischen Muskelsubstanz, des Kreatins, und sekundär zu anderen in geringer Menge vorhandenen Basen (§ 11) führt. Dieser Kreatinstoffwechsel war lange rätselhaft; man kannte weder seinen Sinn, noch die Quelle des Kreatins. Heute wissen wir, daß das Kreatin jedenfalls das Erzeugnis eines ganz spezifischen Muskelstoffwechsels ist, und zwar hängt seine Bildung nicht mit der Muskelarbeit, sondern mit dem Tonus zusammen, der vom Sympathicus reguliert wird. Der Kreatingehalt sinkt nach Durchschneidung der Nervenstämmen, steigt nach sympathicus-erregenden Giften (Koffein) (vgl. § 247). Die Entstehung des Kreatins ist eine Entgiftungsreaktion: es bildet sich zunächst aus Arginin Guanidin.

Guanidin ist eine für die Aufrechterhaltung des Tonus notwendige Reizsubstanz, die aber im Überschuß stark giftig ist, und deren Menge deshalb reguliert werden muß. Das geschieht chemisch durch Methylierung und Anlagerung von Essigsäure zu Kreatin. Diese Entgiftung des im Muskel

selbst und auch anderswo gebildeten Guanidins ist anscheinend eine spezielle Aufgabe des Muskels, wobei die Epithelkörperchen (§ 247) das regulierende Hormon liefern, das gleichzeitig eine Zufuhr des beruhigend wirkenden Ca^{++} -Ions zu dem erregten Muskel bewirkt. Wie und zu welchem Zwecke die anderen Basen gebildet werden, wissen wir nicht.

Kohlehydratstoffwechsel: Diese ungemein wichtige Frage kann in den Hauptzügen als aufgeklärt gelten. Der Muskel hat einen Sauerstoffverbrauch von etwa $40 \text{ mm}^3 \text{ O}_2$ per g u. h (Froschmuskel, *Meyerhof*) im Ruhestoffwechsel. Er verbrennt während der Arbeit sein eigenes Glykogen und entnimmt den Nährflüssigkeiten Glukose und Fruktose, Biosen dagegen nicht, zu demselben Zwecke.

Wir wissen auch jetzt sicher, daß der Muskel zu seiner letzten entscheidenden Umsetzung bei der Kontraktion nur Kohlehydrate verbraucht. Daß daneben überhaupt bei der Arbeit noch andere stickstofffreie Substanzen, so desaminierte Eiweißbruchstücke oder Fette, im Muskel — etwa in der Erholungsphase, s. u. — oxydiert werden, ist unwahrscheinlich, da nach *Meyerhof* der RQ des gesamten Prozesses im Muskel = 1 ist. Danach würden also nur Kohlehydrate (im weiteren Sinne also auch Milchsäure oder sonstige Zwischenstoffe) oxydiert werden.

Hier war nun aber bis vor kurzem eine anscheinend kaum zu erklärende Diskrepanz zwischen den Beobachtungen am ganzen Körper und diesen Feststellungen am Muskel. Denn nach dem Isodynamiegesetz in seiner klassischen Fassung sollten ja auch Fette mit gleicher Energieausnützung im Muskel oxydiert werden. Wenn aber im Muskel nur Kohlehydrate oxydiert werden, so müssen die Fette vorher und zwar in anderen Organen (§ 179) in Zucker übergeführt werden. Das bedingt einen Verlust an freier Energie, und dieser war nicht zu finden. Nun hat aber *Krogh* kürzlich bei der Muskelarbeit diese spezifisch-dynamische Wirkung auch der Fette nachgewiesen, und es steht nichts mehr im Wege, tatsächlich anzunehmen, daß die Fette vorher in Zucker umgewandelt werden, bevor sie im Muskel zur Verwertung gelangen (vgl. § 181¹⁾). Es stehen also der Annahme der neuen Befunde im Muskel keine allgemeinen Bedenken mehr entgegen, und wir können als erwiesen ansehen, daß Zucker der einzige Energielieferer der Muskelarbeit in allen Phasen ist. Im Ruhestoffwechsel des Muskels muß man wohl mit dem totalen Abbau der Proteine, vielleicht auch der Fette rechnen.

Was nun den Weg dieser Umsetzung anlangt, so können wir im allgemeinen annehmen, daß er sich ebenso gestaltet, wie beim Zuckerumsatz überhaupt (§ 39): daß sich zunächst durch Fermente analog denen der Hefe eine Auflockerung des Moleküls vollzieht, daß labile Zwischenprodukte entstehen, die dann in dem oxydativen Stadiums des Prozesses endgültig zu Kohlensäure und Wasser oxydiert werden. Der Muskel enthält ja auch ein Koferment ebenso wohl für seine eigene Atmung, wie für die Hefegärung (§ 146). Aber der Zuckerstoffwechsel im Muskel läßt einige Teilprozesse schärfer erkennen; ob diese dem Muskel allein zukommen, oder ob man sie als allgemeingültig ansehen

¹⁾ Damit stimmen kürzlich bekanntgegebene Versuche von *Henriquez*, daß auch bei glykogenarmen Tieren ständig die Muskelarterien mehr Zucker enthalten, als die Venen; es wird also dem Muskel auch dann irgendwoher Zucker zugeführt, der aus anderen Stoffen bereitet wird.

soll, wissen wir vorläufig noch nicht, aber das ist an dieser Stelle nebensächlich. Erstens wissen wir, daß der Muskel den Zucker nicht direkt angreift. Er koppelt ihn zunächst an Phosphorsäure zu einem Ester, einem Zymophosphat (§ 26), das *Embden* als mit seinem Lactacidogen identisch erkannt hat. Beim Zerfall dieses Stoffes entsteht im Muskel Milchsäure als entscheidend wichtiger Faktor, das Lactacidogen ist also die „Vorstufe“ der Milchsäure im Muskel. Auch Acetaldehyd tritt im Muskel auf (*Hirsch*).

Nachdem die Milchsäure ihre Funktion als Reizsubstanz der Kontraktion (§ 255) erfüllt hat, verschwindet sie, wenigstens bei Sauerstoffzutritt. *Meyerhof* nimmt an, daß sie z. T. selbst weiteroxydiert wird, und dabei die Energie der Erholungsphase liefert; daß aber ein anderer Teil wieder zu Zucker resp. Glykogen aufgebaut wird.

Es ist aber in keiner Weise aus den chemischen und kalorischen Bilanzzahlen zu entnehmen, ob das nun wörtlich zu zutrifft. Es könnte genau so gut die gesamte Milchsäure zu Glykogen regeneriert werden, und dafür die energetisch gleiche Menge Zucker oder ein zur Oxydation besser geeigneter Zwischenstoff mit dem gleichen RQ der Reaktion total abgebaut werden. Dann wäre die Rolle der Milchsäure noch reiner die eines Katalysators der Muskelarbeit; — aber wie gesagt, gibt es kein Mittel, das zu entscheiden, und so ist es nebensächlich. Es sei hier nur deswegen angedeutet, weil wir für den allgemeinen Stoffwechsel nicht annehmen, daß die Zucker über Milchsäure abgebaut werden, diese vielmehr grundsätzlich als ein Stabilisierungsprodukt der eigentlichen abbaureifen Zwischenstoffe ansehen. Es ist also auch dann nicht notwendig, für den Muskel eine Sonderstellung darin zu begründen, daß er nun gerade Milchsäure abbaut.

Vom **Mineralstoffwechsel** des Muskels wissen wir noch nicht viel. Irgendeine Rolle bei der Kontraktion scheinen die K⁺-Ionen zu spielen, die ja überall für die „Erregbarkeit“ der Zelle wichtig sind (§ 131); ihnen als beruhigende Antagonisten gegenüberstehend die Ca⁺⁺-Ionen (§ 247), die namentlich für die normale Herzarbeit die wesentlichste Rolle spielen. Am wichtigsten ist die Phosphorsäure. Sie ist bei ihrer Umsetzung mit den Zuckern geradezu als ein Katalysator anzusehen. *Embden* hat darüber eingehende Versuche angestellt, aus denen hervorgeht, daß Zufuhr von Phosphorsäure eine stark anregende Wirkung auf den arbeitenden Muskel hat, und daß der natürliche Gehalt an Phosphorsäure der Arbeitsfähigkeit des Muskels parallel geht.

§ 255. Vorgänge bei der Kontraktion.

An diese Untersuchungen über den Kohlehydratumsatz und die Rolle der Milchsäure, und auf ihnen fußend schließen sich wesentliche Aufklärungen an über die biochemischen und energetischen Vorgänge bei der eigentlichen Muskelarbeit selbst. Von allen strittigen Nebendingen abgesehen, gestaltet sich nach der heutigen Forschung die wahrscheinlichste Hypothese über diesen Vorgang folgendermaßen:

Während der eigentlichen Arbeit des Muskels, also bei der Kontraktion, bildet sich zunächst Milchsäure, und zwar aus einer Vorstufe, dem Lactacidogen (s. o.). Die so frei gewordene Milchsäure hat jedenfalls den Effekt, durch die Wirkung der H-Ionen die Kolloide des Muskels zu verändern und dadurch die Verkürzung der Muskelfasern zu bewirken. Die frei werdende Phosphorsäure verstärkt diesen Effekt. Ob es sich dabei um eine Quellung der Muskelproteine (*Engelmann, Pauli*), oder um eine Veränderung der Oberflächenspannung (*Bernstein*), handelt, steht noch zur Diskussion,

ist auch für die chemische Frage gleichgültig. Dieser Vorgang verläuft ohne Verbrauch von Sauerstoff und ohne Freisetzen erheblicher Mengen von primärer Wärme (vgl. § 180). Die in dieser Phase auftretende Wärme ist sekundäre Reibungswärme, die erst aus geleisteter Arbeit oder Spannung entsteht. Der eigentliche Arbeitsvorgang vollzieht sich also auf Kosten der latenten Energie der Kolloide, die bei ihrer Zustandsänderung frei wird. Der zweite Akt ist die Erschlaffung des kontrahierten Muskels, bedingt durch eine Abwanderung der Milchsäure von den „Verkürzungs-orten“, resp. ihre Neutralisierung. Auch dieser Vorgang hat noch freie Energie. Die beiden ersten Akte zusammen sind die „Ermüdung“ des Muskels, die also im ganzen mit Abfall des Energiepotentials verläuft. Der dritte Akt des Vorganges, die Erholung des Muskels, muß also darauf hinauslaufen, die Quellung der Kolloide wieder rückgängig zu machen, sozusagen die Feder wieder aufs neue zu spannen. Dazu gehört natürlich Aufwand von Energie, und in der Tat findet in dieser zweiten Phase der Muskelarbeit ein oxydativer Prozeß statt, der mit Sauerstoffverbrauch und Freisetzung großer Mengen von Wärme verläuft (*Hill, Weizsäcker, Parnas, Meyerhof*). Damit wäre also der Kreislauf geschlossen, und der Muskel wieder zu erneuter Arbeit fähig.

Im „Erholungsprozeß“ verschwindet die Milchsäure; sie wird entweder ganz regeneriert oder z. T. weiter oxydiert (s. o.). Ob dieser oxydierte Stoff wirklich Milchsäure ist oder ein anderer Stoff (Zucker) mit gleichem RQ, ist unentscheidbar und energetisch völlig gleichgültig. Wichtig ist nur, daß nach *Meyerhof* die Energie dieser Teiloxydation der „Milchsäure“ zu $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$ genügt, um die Arbeit bei einem Wirkungsgrad von über 30% zu decken. Nach *Hill* kann der Gesamtwirkungsgrad des ganzen Prozesses, Ermüdung und Erholung, bis 50% betragen, nach Messungen von *Parnas* beträgt er — nach dem O_2 -Verbrauch — bei isometrischer Kontraktion 44–46%. Dabei ist die Voraussetzung, daß die Gesamtarbeit auf Kosten von Kohlehydraten geleistet wird, wie wir dies tatsächlich annehmen.

Die freie Energie der Erholungsphase kann durch eine Oxydation, gleichgültig auf welchem Wege, geliefert werden, die Milchsäure fungiert — ob sie nun weiter oxydiert oder regeneriert wird — als regulierende Reizsubstanz für die Zustandsänderungen der Kolloide des Muskels.

Wenn wir also noch über einige Einzelheiten im Unklaren sind, haben wir doch wenigstens in großen Zügen ein Bild von diesem ungemein wichtigen Vorgang der Umwandlung chemischer Energie in mechanische Arbeit gewonnen, und damit eines der bisher dunkelsten Gebiete der Physiologie erhellt.

Namenregister.

A.	
Abderhalden	30, 63, 124, 127, 137, 157, 194, 202, 253, 265, 266, 280, 281, 317, 321, 326
Abel	75, 260, 323
Abelin	321
Aron, H.	195, 198
Arrhenius	260
Asher	282, 316, 324, 328
Atwater	239, 246

B.	
Bach	167, 173, 211
v. Baeyer	61
Bang	53
Barcroft	244
Baron	235
Battelli	211
Bechhold	94, 99, 104, 289, 291
Becker	252
Benedict	94, 239
Berg	55, 199, 226
Bergmann	71, 94
Bernard, Cl.	64, 305, 313, 324
Bernstein	299, 336
Berthelot	26
Bertrand	53, 187, 190
Bickel	260
Bloch	173
Boas	297
Bohr	85, 88, 284, 287, 288, 311
Bottazzi	83
Breyer	243
Brusch	65
Buchner	170, 174
Bütschli	186, 291

C.	
Chauffard	36
Chauveau	250
Chevreuil	24
Chittenden	252

Chodat	173
Connstein	8, 51

D.	
Dakin	19, 52, 121
Dale	76, 323
Dernby	160, 164
Doyon	314
Drummond	29
Du Bois	243
Durig	245

E.	
Ehrlich, F.	18, 59
— Paul	176
Ellinger	75, 107, 277, 297, 303
Emlden	12, 328, 333, 336
Engelmann	336
Engler	167

F.	
Falta	65
Faust	179
Feulgen	15, 71, 95, 96
Fick	246, 249
Fingerling	36
Fischer, Emil	40, 59, 71, 92, 95, 114, 119, 122, 150
— Fr.	69, 119
— Hans	81, 89
— M. H.	107, 297, 303
Frank, O.	274
Fränkel	33, 35, 42, 68
Friedberger	181
Fürth, O.	69, 121, 126, 136
Funk	194

G.	
Gamble	36
Gay-Lussac	50
Grafe	256

H.	
Haehn	153, 173
Haldane	288
Hamburger	64, 276
Hammarsten	95, 96

Hanke	323
Harden	153, 197
Heffter	172
Heidenhain	303
Helmholtz	233
Henderson	276, 285, 286, 289
Henriquez	311, 335
Hermann	186
Herzog	58
Heß	42, 43, 58
Henze	77, 89
le Heux	21
Hill	246, 249, 285, 337
Hindhede	226, 252
Hirsch, 15,	30, 213, 336
Höber	186, 235, 272, 289, 297, 304
v. Hoeßlin	243
Hofmeister	114, 194
Hopkins	22, 115, 172
Hüfner	85

J.	
Jaffe	131
Jones	96

K.	
Karrer	57, 58
Kendall	75, 134, 321
Kestner	266
Knapp	53
Knoop	31
Kossel	20, 93, 96, 140
Krogh	214, 216, 236, 244, 250, 252, 283, 287, 288, 335
Kühne	124
Küster	79, 81, 88

L.	
Langstein	13, 195
Lapicque	243
Leschke	304, 323
Lesser	63, 64, 242, 313, 324, 328
Levene	33, 35, 36, 59, 90, 96, 143

Liebig 67, 93, 249
 Lipschitz, W. 172, 299
 Loeb, J. 111, 189, 190
 Loewi 190, 303, 325
 Loewy 20, 285, 287
 Long 163
 Ludwig 303, 305
 Lusk 244

M.

Maclean 35
 Magnus 303
 Mansfeld 256
 Masing 296
 Mc Collum 195
 v. Mering 327
 Meyer, H. H. 332
 Meyerhof 12, 50, 174, 213,
 231, 292, 333, 335, 336
 Michaelis, L. 103, 109, 150,
 152, 153, 163, 259, 285,
 293
 Miescher 97, 223
 Minkowski 327

N.

Neuberg 8, 10, 13, 15, 20,
 30, 42, 51, 59, 69, 70,
 75, 112, 127, 138, 141,
 153, 154, 156, 169, 170,
 172, 174, 208, 211, 226,
 263, 280, 297
 Neubauer 115
 Noel-Paton 327
 v. Noorden 65

O.

Ohta 150
 Oppenheimer, C. 216, 229,
 235, 283
 Osborne 29
 Overton 189, 332

P.

Palladin 63, 167, 211
 Parnas 171, 337
 Paul 254
 Pauli 112, 336
 Pavy 53
 Pawlow 258, 259, 262

Payen 159
 Pearson 94
 Peritz 38
 Persoz 159
 Pettenkofer 216, 219
 Pfaundler 243
 Pfeffer 296
 Pflüger 61, 185, 186, 218,
 226, 273, 293, 333

Pincussohn 11
 v. Pirquet 243, 271
 Plesch 275
 Polányi 150, 186, 235
 Popielski 260
 Pringsheim 57
 Proust 18

Q.

Quincke 103

R.

Regnault 216
 Reid 272
 Reiset 216
 Rhode 115
 Richet 243
 Richter 280
 Riesser 24
 Robertson 93, 322
 Röhmann 56, 308
 Rona 285
 Rosemann 258
 Rosenfeld 30
 Rost 187
 Rubner 129, 222, 231, 235,
 236, 240, 244, 251, 252,
 254, 269, 270

S.

Sachs, H. 162
 Salkowski 31, 72, 165
 Schardinger 57
 Scheele 94
 Scherer 93
 Schmiedeberg 143
 Siegfried 124
 Sörensen 113, 277
 Speck 284
 Spiro 9
 Starling 297, 303, 317
 Steinach 319, 322

Stepp 15, 36
 Steudel 96
 Stoklasa 8, 175, 190, 334
 Suarez 59

T.

Tangl 230, 231, 244, 256
 Thannhauser 94, 96, 99,
 274
 Thierfelder 19
 Thomas 226
 Tokumitsu 326
 Tollens 39
 Tomaczewski 260
 Traube 298
 Troensegaard 124
 Tschermak 289

V.

Vauquelin 95
 Verworn 186, 332
 Voit 219, 226, 252

W.

Warburg 17, 103, 150, 171,
 186, 208, 209, 292, 299
 Weichardt 333
 Weinland 63, 241
 Weiske 270
 Weizsäcker 337
 Wiechowski 170
 Wieland 73, 167, 169, 170,
 172, 210
 Willstätter 50, 60, 81, 150,
 171
 Windaus 72
 Winterstein 186, 288, 289,
 299, 332
 Wintz 319
 Wislicenus 249
 Wöhler 23, 93, 95

Z.

Zemplen 42
 Zuntz, L. 245
 — N. 63, 138, 196, 216,
 231, 235, 242, 244, 246,
 250, 256, 270, 276, 287
 Zwaardemaker 186, 190

Sachregister.

<p>A.</p> <p>Abnutzungsstoffe 237</p> <p>Abrin 178</p> <p>Abwehrfermente 157, 187, 281</p> <p>Abnutzungsquote 129, 222</p> <p>Acceptoren 168</p> <p>Accessorische Nährstoffe 194, 235</p> <p>Acetaldehyd 15, 170, 213</p> <p>Acetaldehyd-Gärung 51</p> <p>Acetaldehyd i. Muskel 336</p> <p>Acetessigsäure 15, 31, 70, 212, 214</p> <p>Acetessigsäure aus Aminosäuren 314</p> <p>Aceton 15</p> <p>Acetonkörper 15, 214</p> <p>Acetylierung 215</p> <p>Acetylzahl 28</p> <p>Acidalbumine 117</p> <p>Acidosis 277</p> <p>Addison'sche Krankheit 324</p> <p>Adenase 98, 167</p> <p>Adenin 92</p> <p>Adenylsäure 95</p> <p>Adonit 54</p> <p>l-Adrenalin 68, 132, 173, 324</p> <p>Adrenalsystem 323</p> <p>Adsorption 103, 298</p> <p>Adsorptionskatalyse 17, 103, 171, 209</p> <p>Adsorptionsvorgänge 186</p> <p>Aerotonometrie 287</p> <p>Aeroxydasen 167</p> <p>Aetherschwefelsäure 70</p> <p>Aethylsulfid 22</p> <p>Äpfelsäure 172</p> <p>Äthylalkohol 8</p> <p>Ätioporphyrin 82</p> <p>Agglutinine 179</p> <p>Aggressine 180</p> <p>Agmatin 20</p> <p>Akromegalie 322</p> <p>Akrolein 8, 27</p> <p>Akrose 45</p>	<p>Aktivatoren 153</p> <p>d-Alanin 18, 118</p> <p>Albumin 60</p> <p>Albumine 133</p> <p>Albuminiumchlorid 109</p> <p>Albuminoide 136</p> <p>Albumosen 124</p> <p>Aldehydase 171</p> <p>Aldehydmutase 171</p> <p>Aldol 15</p> <p>Aldosen 38</p> <p>Alimentäre Dystrophie 194</p> <p>Alkaleszenz, titrierbare 276</p> <p>Alkalalbumine 117</p> <p>Alkaliweiß 109</p> <p>Alkaliweißverb. 276</p> <p>Alkaliglobulin 286</p> <p>Alkalireserve 276, 286</p> <p>Alkaloidreagentien 116</p> <p>Alkamine 20</p> <p>Alkaptonurie 69</p> <p>Alkohole 7</p> <p>Alkohol 213, 235</p> <p>Alkoholoxydase 170</p> <p>Allantoin 94, 98, 212</p> <p>Allihn'sche Probe 53</p> <p>Alloxan 173</p> <p>Ambozeptor 178</p> <p>Ameisensäure 9, 31</p> <p>Amidasen 165</p> <p>Amide, eiweißsparende Wirkung 270</p> <p>Amine, proteinogene 329</p> <p>Aminoacetaldehyd 127</p> <p>Aminoaldehyde 59, 127</p> <p>Aminoalkohole 20</p> <p>d-Aminobuttersäure 18</p> <p>Aminosäuren 10, 16, 113, 129, 195</p> <p>— Blut 280</p> <p>— im Darminhalt 267</p> <p>— Reizwirkung 244</p> <p>Aminozucker 59, 127</p> <p>Ampholyte 109</p> <p>Amygdalin 159</p> <p>Amylase 159, 258, 261</p> <p>Amylase, Magen 265</p>	<p>Amyloid 139</p> <p>Amylosen 57</p> <p>Amylum 56</p> <p>Anabolie 191</p> <p>Anaphylaxie 180, 187</p> <p>Anoxybiose 63, 241</p> <p>Antialbumose 125</p> <p>Antifermente 152</p> <p>Antigene 176</p> <p>Antikörper 176</p> <p>Antikörperreaktionen 187</p> <p>Antipepsin 162</p> <p>Antipeptone 125, 166</p> <p>Antithrombin 136, 279, 314</p> <p>Antitrypsine 163</p> <p>Anwuchsstoffwechsel 228</p> <p>Aplysia 73</p> <p>Aplysiagift 179</p> <p>Appetit 251, 254, 260</p> <p>Arabane 56</p> <p>Arabinose 54</p> <p>Arbacin 140</p> <p>Arbeit, geistige 245</p> <p>— mechanische 231</p> <p>— phys.-chem. 230</p> <p>Arbeit und Wärme 229</p> <p>Arbeitsaufwand bei Sekretionsprozessen 298</p> <p>Arginase 165, 166</p> <p>d-Arginin 20, 118, 132, 140</p> <p>Arsen 187</p> <p>Artspezifität 176, 187</p> <p>Ascaris 241</p> <p>Aschamin 197</p> <p>Aschenbestandteile 188</p> <p>Asparagin 19, 270</p> <p>l-Asparaginsäure 19, 118</p> <p>Assimilation 129, 191, 221</p> <p>Assimilationsarbeit 231</p> <p>Assimilationsfläche 243</p> <p>Assimilation lebender Substanz 208</p> <p>Asymmetrie der Kohlenstoffatome 13</p> <p>Atemzentrum 288</p> <p>Atmung 292</p> <p>Atmungsgröße 288</p>
--	--	--

Atmung, Regulation	289, 310
Aufnahmewert	216
Ausflockung	106
— durch Elektrolyse	110
Ausgaben, Bestimmung	216
Aussalzung	106, 116
Autolyse	165, 312
Azidität des Magensaftes	258
B.	
Basedowjodin	321
Basen-Säuren —, Gleichgewicht	286
Baustoffe	191, 193
Baustoffwechsel	221
Bedarf als Regulator	220
Bence-Jones-Eiweißkörper	134
Benzoesäure	70, 306
Benzolderivate, Abbau	214
Bergabgehen	256
Bergkrankheit	289
Bergtouren	245
Beri-Beri	194
Bernsteinsäure	11, 172
Berthelotsche Bombe	236
Betain	21, 215
Betriebsstoffe	191, 193, 229
Bienengift	74, 179
Bienenwachs	25
Bilanz, Stoffe	217
Bilipurpurin	89
Bilirubin	89
Biliverdin	89
Bindegewebe	331
Bioelektr. Ströme	190, 299
Biogenhypothese	186, 332
Biosen	55
Biuretreaktion	23, 115
Blausäure	61, 127
Blut	199, 275
— Chemie	275
— Lackfarbenmachen	278
— Menge	275
— Molekularkonzentration	277
— osmotisches Gleichgewicht	313
— Reaktion	276
— Sauerstoffgehalt	286
Blutbildung	316
Blutfarbstoffe	77, 168
Blutgase	283
— Spannung	287
Blutgerinnung	112, 134
Blutplättchen	275
Blutplasma	275, 279
Blutserum	279

Blutzucker	280
— und Leber	313
— aus Eiweiß	224
Böttchersche Kristalle	308
Bor	187
Bowmans Disks	332
Brassidinsäure	11
Brenzcatechin	70, 306
Brenztraubensäure	15, 174, 213
— -Gärung	51
Brom	187
Bromatik	254
Brownsche Bewegung	104
Brücke	272
Brunnersche Drüsen	261
Brustdrüsenhormon	318
Bürzeldrüsen	25, 307
Bufotalin	74
Buttersäure	10
Buttersäuregärung	52
Byssus	139

C.

Cadaverin	20
Calcium	190
Cannizzarosche Reaktion	51, 127, 171, 208
Cantharidin	73
Caprinsäure	10
Capronsäuren	10
Caprylsäure	10
Carbamid	23
Carbaminsäure	23, 314
Carbohämoglobin	88, 285
Carboligase	30, 154, 208
Carboxylase	15, 51, 130, 156, 174, 211
Carminsäure	69
Carnaubon	35
Carniferrin	333
Carnin	94
Carnitin	21
Carnosin	18, 76, 333
Carotin	73
Casein	141
Caseinogen	141
Cellulbiose	56
Cellulase	160
Cellulosen	58
— Gärung	269
— Verdauung	268
Cellulose	58
Centrogene Hyperpnoe	289
Cerebrin	36
Cerebronsäure	13, 35
Cerebroside	35, 331
Cerotinsäure	10, 25

Cetylalkohol	8
Chalazen	309
Chemische Regulation	236
Chinin	69
Chitin	60
Chitosamin	59, 143
Chitosan	60
Chitose	60
Chlorophyll	60, 78, 82, 89, 233
Cholan	73
Cholansäure	73
Choleinsäure	73, 263, 273
Cholestan	72
Cholesterin	72, 278, 294
— Leber	314
Cholesterinstoffwechsel	326
Cholin	21, 262, 267, 317, 325
Cholsäure	73
Chondroglykoproteide	144
Chondroitinschwefelsäure	60, 143
Chondromucoid	144, 330
Chondrosamin	60, 143
Chondrosin	60
Chromaffines System	323
Chromatin	145
Chorda dorsalis	331
Chorda tympani	258
Chylus	282
Chymase	142, 162
Chymus	266
Clupanodonsäure	11
Clupein	140
Cobitis	283
Cobragift	179
Cochenille	25
Cochenillelaus	93
Conchiolin	139
Cocosit	71
Coffein	303
Colamin	20, 34
Coregonin	140
Coriomukoid	144
Corpus luteum	319
Cuorin	34
Cyansäure	23
Cyanhämoglobin	88
Cyprinin	140
l-Cystein	22, 118
Cystin	22, 118, 138, 215
Cytidin	91
Cytosin	90
Cytotoxine	179
D.	
Darm, Oberfläche	243
Darmatmung	283
Darmgärungen	237

Darmgase	270
Darmlänge	269
Darmsaft	261
Darmzotten	271
Dehydrasen	169
Dehydrierung	169, 211
Dehydrochloridhämin	80
Depots	199, 220
Depotbildung	208
Desaminierung	127, 130 213 250, 314
— Darmwand	273
Desoxycholsäure	73
Deuterase	163
Deuteroalbumose	125
Dextrine	57
Dextrinase	160
Diabetes mell.	15, 64, 327
Diabetes insipidus	323
Diaminosäuren	19
Diaminotrioxydodekan- carbonsäure	20
Diamphidia	74, 179
Diastase	159
Dickdarm, Vorgänge	268
Dielektrizitätskonstante	108, 298
Diffusion	103, 294
Diffusionspotentiale	293
Diffusionsungleichgewichte	231
Digitalis	190
Digitonin	72
Diglukosamin	60
l-Dijodtyrosin	68
Dimedon	51
Dioxyaceton	53
Dioxyphenylalanin	68, 173
Disacharasen	158
Disacharide, Resorpt.	273
Disdiaklasten	332
Dispersoid	101
Dispersionsmittel	101
Dissimilierung	221
Diurese	107
Diuretica	304
Dopamelanin	69
Dopaoydase	173
Dotter	308
Drüsen, endokrine	317
Dünndarm, Verdauung	266
Dulcit	55
Dyspnoe	289
Dysthyreoidismus	321
E.	
Ecksche Fistel	312
Effekt	245

Ehrlichsche Diazoreaktion	77, 306
Ehrlichsche Reaktion	59, 89
Eier	308
Eingeweidewürmer	63
Eisen	202, 209
Eisen, Resorpt.	272
Eisen als Katalysator	292
Eisenstoffwechsel, Leber	315
Eiweiß, biologische Wertig- keit	226
— denaturiertes	111
— lebendes	126, 129
— s. a. Proteine	
Eiweißabbau, Nebenwege	131
Eiweißdepots	199
Eiweißfäulnis	269
Eiweißhunger	224, 225
Eiweißionen	105
Eiweißkörper, allgem.	101
— freie Energie	250
— Kohlehydratrest	114
Eiweißkristalle	114
Eiweißminimum	131
— hygienisches	226, 252
— physiologisches	224, 225
Eiweißreserven	129
Eiweißsparende Wirkung d. Kohlehydrate	224
Eiweißstoffwechsel, Leber	314
Elaidinprobe	28
Elaidinsäure	11
Elastin	139, 331
Elektrische Organe	232
Elektrosmose	293, 299
Elektrolyse	301
Emulsin	159
Emulsoide	104
endogene Nährstoffe	200
Endotryptase der Hefe	174
Energie, Erhaltung	240
— der Körperstoffe	239
— der Lage	232
— Transformation	233
— Zufuhr	232
Energieabgabe	237
Energiebilanz	236
Energiebildung	234
Energieumsatz, Messung	238
Energiewechsel	229
Enterokinase	153, 163, 261
Entgiftung	17, 205, 214
Enzym	147

Erepsin	161, 166, 261, 267
Ergometer	245
Ergophore	176
Erhaltungsstoffwechsel	221
— der P-haltigen Stoffe	227
Erholung des Muskels	337
Ermüdung des Muskels	337
Ermüdungsgifte	325, 333
Ernährung, einseit.	194, 228
Ernährungsarbeit	244
Ernährung, Praxis	251
Erregung	298
Ersatz, endogener	222
Erstickung	289
Erstickungsblut	286
Erukasäure	11
Erythrit	53
Erythrospirin	77
Erythrocythen	276
Epiguanin	94
Epiphyse	323
Epithelkörperchen	326
Essigsäure	10, 170, 212
Essigsäuregärung	51
Esterasen	158
Estermethode	119
Euglobulin	134
Eutonine	197
Exkretion	302
Exsudate	283

F.

Federn	331
Fermente	147, 193, 206
— als Ampholyte	150
— biologische Bedeutung	156
— des Blutes	281
— als Kolloide	149
Fermentgesetze	151
Fermentoide	153
Ferratin	145
Fette	26, 227, 250
— Abbau	214
— in der Lymphbahn	274
— Physiologie	29
— Resorpt.	273
— Untersuchung	27
Fettbildung aus Kohlehy- draten	218
Fettdepots	30
Fettige Degeneration	30
Fettsäuren, Abbau	16
Fettstoffwechsel, Leber	315
Fettsucht	322
Fettverbrauch	252
Fettverdauung	263

Fibrillen	332
Fibrin	112, 134
Fibrinferment	135, 165
Fibringlobulin	133
Fibrinogen	134, 314, 316
Fibrinoplastische Substanz	135
Fibroin	139
Filtration	289
Filtrationsdruck	295
Filtrations- u. Rückresorpt.- lehre	303
Fischgift	179
Fischsperma	145
Fleischmilchsäure	12
Fleischsäure	126
Fliegenlarven	63
Fluor	187, 330
Formose	45
Freie Energie	206, 233, 235, 248
d-Fruktose	55, 313
Fruktosurie	64
Fukose	54
Fumarsäure	172
Furfurol	53
„Furfurol“-Reaktion	54
G.	
Gadoleinsäure	11
Galle	262, 304, 312
Gallerte	101, 106
Galaktane	56
d-Galaktose	55
Gallenfarbstoffe	89
Gallensäuren	73, 158
Gärung	12, 50
Gärungsfermente	174
Gärungsmilchsäure	12
Gärungsprozesse	264
Gärungswasserstoff	175
Gehirn	331
Gekoppelte Reaktionen	207
Gel	101
Gelatine	137
Gentianose	56
Gentiobiose	56
Gemüse	254, 269
Gerbstoffe	43
Gerüsteiweiße	136
Gesamtumsatz	217
Gesetz des Minimums	198, 225
Gewebe, O ₂ Bedarf	288
Gewebsflüssigkeit	281
Gewebsproteasen	165

Gewebswasser	290
Gicht	99
Glandula pinealis	323
Gleichgewicht	148
Globin	78, 83, 140
Globuline	133
Glomeruli	303
Glossopharyngeus	258
Glucal	71, 96
Glucothionsäuren	60
Glukonsäure	44
α-Glukose	48
β-Glukose	48
γ-Glukose	48
d-Glukose	54
d-Glukosamin	59
Di-Glukosaminphosphor- säure	35
d-Glukuronsäure	59, 215
Glukuronsäuren, gepaarte	43, 59
d-Glutaminsäure	19, 118
Glutarsäure	11
Glutathion	22, 172
Glutin	137
Glutolin	134
Glycerin	8, 213, 274, 313
Glycerinaldehyd	53
— -Gärung	51
Glycerinphosphorsäure	8, 33
Glycin	118
Glykocholsäure	74
Glykogen	58, 227, 241, 313
Glykogendepots	62
Glykokoll	17, 118, 137, 215
— Neubildung	18
— Synthese	127
Glykolaldehyd	39, 53, 313
Glykolytisches Ferment	50, 175, 281, 328
Glykosidasen	159
Glykoside	42
Glykosurie	64, 313
Glykosurie, Adrenalin	324
Glyoxalase	52, 174
Glyoxylsäure	59, 98
Gorgonin	139
Grundumsatz	232, 242
Guanase	98, 167
Guanidin	24, 93
Guanidin, Reizsubstanz	334
— Vergiftung	327
Guanin	92
Guanosin	93
Guanylsäure	95

H.	
Haare	331
Hämatin	80, 88
Hämatinsäure	81, 90
Hämatogen	76, 143
Hämatogene Hyperpnoe	289
Hämatoidin	89
Hämatoporphyrin	78, 81
Hämine	80, 83
Hämochrom	85
Hämochromogen	78
Hämocyanin	89
Hämoglobin	87, 141, 278
Hämoglobin, Zerstörung	316
Hämolyse	158, 278
Hämolsine	180
Hämophilie	136, 279
Hämoporphyrin	81
Hämopyrrol	82
Haftdruck	298
Haptophoren	176
Harn, Chemie	305
Harn, kalorischer Quotient	238
— Sedimente	306
Harnbildung	302
Harnenergie	237
Harnsäure	92, 94
Harnsäurebildung	314
Harnsäure, Synthese	215
Harnsteine	306
Harnstickstoff	217
Harnstoff	23, 130, 215, 216
Harnstoff, Energie	234
— Reizwirkung	321
— Schweiß	307
Harnstoffbildung	208, 314
— aus Eiweiß	20
Haut	331
Hautatmung	283
Hautpigmente	173
Hauttalg	307
Hehnersche Zahl	28
Helicoproteid	144
Helicorubin	90
„Hemi“-gruppe	141
Hemialbumose	125
Hemielastin	139
Hemirrat	94
Hemipepton	125
Henlesche Schleifen	303
Heptosen	55
Heteroalbumose	125
Heterolyse	165
Heteroxanthin	94
Hexonbasen	19, 119

Hexosen	54
Hippokoprosterin	72
Hippursäure	17, 70, 132, 166, 215, 302
Hirudin	136, 295
Histamin	75, 132, 181, 194, 260, 317, 323
l-Histidin	75, 119, 140
Histone	139
Histozym	166
Hitzekoagulation	112
Hoden	319
Homogentisinsäure	69, 131, 215
Homoiosmie	189, 277
Hormone	68, 133, 222, 311, 317
Huminsäuren	119
Huminstoffe	69
Hunger	200, 220
Hungerkot	270
Hyaloidin	143
Hydrämie	303
Hydrat-Ion	110
Hydrazone	40
Hydrokephalin	34
Hydroklastische Oxydoreduktion	169, 210
Hydrolasen	154
Hydrolyse	209
Hydrostatischer Druck	290
Hydrotropie	263
Hyperthermien	256
Hypertonie	295
Hypokapnie	286
Hypophyse	322
Hypophysin	323
Hypoxanthin	92
I, J.	
Japonin	333
Ichthuline	143
Jecorin	34
Imidazol	124
Imidazyläthylamin	75
Indigblau	77
Indirubin	77
Indikanreaktion	77
Indol	77
Indolessigsäure	77
Indoxyl	77
Indoxylglukuronsäure	59
Infantilismus	322
Inkrete	69, 311, 317
Innere Reibung	105
Inosin	93, 95
Inosinsäure	95, 333
Inosit	71, 333

Insektenlarven	241
Inulin	56
Inulinase	160
Inversion	43
Invertase	159, 261
Jod	187, 320
Jodgorgosäure	68
Jodothylin	134, 321
Jodzähl	28
Ionen-Antagonismus	111
Ionenaustauschadsorption	293
Ionproteine	109
Joulesche Zahl	245
Irrevers. Vorgänge	230, 254
Isobuttersäure	10
Isocholesterin	72
Isodynamiegesetz	234, 335
Isoelektrischer Punkt	109
d-Isoleucin	18, 118
Isomaltose	56
Isotonie	295

K.

Kachexia strumipriva	320
Kaffein	94
Kalium	189
Kalk	202, 223
Kalk, Exkretion	273
Kalksalze, Resorpt.	272
— bei Tetania parathyr.	327
Kalorie als Maßstab	235
Kalorische Maschinen	233
Kalorischer Wert d. Sauerstoffes	240
Kalorimetrie	237
— direkte	239
Kapillaren, Anordnung	288
Karbohydrasen	158
Kartoffeln	269
Kartoffeleiweiß	253
Kastration	318
Katabolie	191
Katalyse	147, 173, 206
Kataphorese	108, 293
Katenergese	205
Kathämoglobin	88
Kauen	244
— Speichelsekretion	257
Kephalin	34, 331
Kerasin	36
Keratine	138, 331
Ketosen	38
Ketonsäuren	130, 213, 314
Kieselensäure	309, 331
Klimawirkung	243

Knochen	330
Knochenmark	289, 316
Knorpel	330
Koagulation	112
Körpertemperatur	243
Kofermente	152
Koferment der alkoh. Gärung	50, 213
Kohlehydrate	38, 236
— Physiologie	60
— als Energiespender	63
Kohlehydratstoffwechsel, Leber	313
Kohlenoxydhämoglobin	87
Kohlensäure, Bindung	285
Koilin	138
Kollagen	137, 331
Kolloide, elektrische Ladungen	108
— hydrophile	104
— labile	106
— stabile	106
— Zustandsänderungen	105
Kolloider Zustand	101
Kolostrum	308
Komplement	178
Konzentrationspotentiale	293
Koprosterin	72
Kostsätze	252
Kot	270
Kreatase	167
Kreatin	24, 132, 197, 215, 226, 334
Kreatinin	24
Kresol	70
Kresolglukuronsäure	59
Kretinismus	320
Kristallin	134
Kryptopyrrol	82
Kupfer	187
Kuppelungsreaktionen	17, 215
Kuraresierung	256
Kynurensäure	76
Kyrine	124

L.

Lab	258
Labferment	162, 265
Labgerinnung	142
Lävulinsäure	54
Lakkase	170
Laktacidogen	12, 42, 336
Laktalbumin	133, 196, 308
Laktase	159, 261
Laktoglobulin	134
Laktose	55, 308

Nahrung, Sättigungswert 265
 — Zusammensetzung 201
 Nahrungsdepression 270
 Narkose 298, 332
 Natrium 189
 Nebenniere 64, 323
 Nebenniere u. Glykosurie 324
 Nebenniere, Rinde 325
 Neosin 21
 Nernstsche Theorie der Erregung 299
 Nervengewebe 331
 Neurin 21
 Neurokeratin 138, 331
 Nierenarbeit 230
 Nierenfunktion, Regulierung 304
 Ninhydrinreaktion 115
 Norleucin 18, 118, 331
 Norvalin 18, 118
 Novain 21
 Nukleinasidasen 98, 159
 Nukleinsäuren 95, 132, 212
 — Physiologie 97
 Nukleohiston 140, 146
 Nukleon 126, 146, 333
 Nukleopeptide 145
 Nukleoproteide 144
 Nukleoside 95
 Nukleotide 95
 Nutramine 194

O.

Oberfläche 242
 — des Dünndarms 271
 Oberflächenenergien 102
 Oberflächenspannung 105, 298
 Oblitin 21
 Obst 254
 Ödem 107, 290, 297
 Öle, Härten 26
 Ölsäure 10
 Oktadecylalkohol 8
 Oocytin 93
 Opalin 308
 Ophiotoxin 179
 Oponine 180
 Optone 321
 Organe, überlebende 312
 Organanalyse 229
 Organanalytische Methode 219
 Organarbeit 229
 Organspezifität 176, 187
 Organverlust im Hunger 223

d-Ornithin 19, 118
 Osazone 40
 Osmose 294
 Osmotischer Druck 231
 Ossein 138, 330
 Osseomukoid 144
 Osteomalacie 316, 326
 Ovalbumin 143
 Ovarium 318
 Ovimukoid 144
 Oroglobulin 134
 Oxalsäure 11, 98
 Oxalursäure 11, 24
 Oxyaldehyde 127
 β-Oxybuttersäure 13, 286
 Oxycholesterin 72
 Oxydasen 155, 167, 211
 — eigentliche 170
 Oxydation 210, 234
 — langsame 248
 Oxydationsgärungen 52
 Oxydationskatalyse 292
 Oxydationsorte 299
 Oxydoreduktasen 155, 167, 171, 210
 Oxygenase 168
 Oxyglutaminsäure 19, 118
 Oxyhämoglobin 83
 Oxyindollessigsäure 77
 Oxymethylfurfurol 54, 115
 p-Oxyphenylacetaldehyd 173
 Oxyphenyläthylamin 321
 p-Oxyphenyllessigsäure 70
 Oxyphenylmilchsäure 70
 p-Oxyphenylpropionsäure 70
 l-Oxyprolin 74, 119
 Oxyproteinsäuren 126, 132
 l-Oxytryptophan 75

P.

Palmitinsäure 10
 Pankreas 64, 327
 — Sekret 261
 Pansen 264
 Paracasein 142
 Paracholesterin 72
 Parahämoglobin 88
 Paralytoren 153
 Paramucin 144
 Paramyosinogen 136
 Parathyreoideae 326
 Paraxanthin 94
 Parotis 257
 Pektinstoffe 59
 Pellagra 194, 324
 Pentosen 53

Pentosane 53
 Pentosurie 54, 64
 Pepsin 124, 161, 258
 — im Darm 266
 Peptasen 123, 161, 166, 261
 Peptone 124
 Percin 140
 Permeabilität 37
 Peroxydase 151, 168, 171
 Persea 55
 Perseit 55
 Pettenkofersche Reaktion 73
 Pflanzenproteine 226
 Pfortader 274
 Phagozyten 276
 Phenacetursäure 17
 Phenol 70
 Phenolase 170
 Phenylacetylglutamin 19, 215
 Phenyläthylamin 321
 l-Phenylalanin 67, 118
 Phenyllessigsäure 70
 Phenylpropionsäure 70
 Phlorizin 64
 Phonopyrrolcarbonsäure 82
 Phosphor 223
 Phosphorleischsäure 126
 Phosphorproteide 141
 Phosphorsäure 202
 — Muskel 336
 Phosphorvergiftung 280
 Phosphatide 32
 Photosynthese 190
 Phrenosin 36
 Phylloerythrin 89
 Phyllopyrrol 82
 Phytin 71
 Phytosterin 73
 Pigmente 69
 Pinna nobilis 139
 Piqure 325
 Piriasche Reaktion 68
 Plasmagrenzschicht 186, 292
 Plasmahaut 37
 Plasmolyse 295
 Polyneuritis avium 194
 Polypeptide 114, 119, 122
 Polysaccharasen 159
 Polysaccharide 56
 Polyurie bei Diabetes 322
 Porphyrine 81
 Präzipitine 179
 Präzipitinreaktion 128, 267
 Proferment 153
 l-Prolin 74, 119
 Propionsäure 10

Sperma	140, 308
Spermatozoen	97
Spermaceti	26
Spermin	308
Spezifität der Nahrung	264
Spezifische Bindung	176
Spezifische Drehung	40
Spezifisch-dyn. Wirk.	236, 244, 249
— — der Fette	335
Sphingin	21
Sphingomyelin	35
Sphingosin	21, 35
Spinacen	71
Spinnenseide	139
Splanchnicus	262
Spongin	139
Spongosterin	72
Squalen	71
Stachyose	56
Stärke	56
Stearinsäure	10
Steigarbeit	245
Stercobilin	89
Stereochemie	13
Stereokinasen	56
Sterine	71
Stickoxydhämoglobin	88
Stickstoff, elem.	283
— molekularer	216
Stickstoffgleichgewicht	217
Stoffwechsel, anoxybion-	
tischer	242, 288
— endogener	131
Stoffwechselermente	156
Streckersche Reaktion	130, 173
Sturin	140
Sublingualis	257
Submaxillaris	257
Sulfatide	36
Sulfhämoglobin	88
Suspension	101
Suspensioide	104
Symphathicus	256, 258, 310
Symphaticomimetische	
Wirkung	324
Synthesen	154
Synthese der Bausteine	
im Tierkörper	17, 209
Synthetische Vorgänge	207
Syntonin	136

T.

Taurin	22, 215
Taurocholsäure	74

Teichmannsche Häminkri-	
stalle	80
Tendomukoid	144, 331
Tetania parathyreopriva	
	327
Tetroerythrin	89
Tetrosen	39, 53
Theobromin	94
Thesaurierung	227
Thetelin	322
Thrombase	135
Thrombin	135
Thrombinbildung	279
Thrombocyten	275
Thrombogen	135
Thrombokinasen	135
Thymin	90
Thymus	316, 326
Thynnin	140
Thyreoglobulin	134, 320
Thyreoidea s. Schilddrüse	
Thyroxin	75, 134, 321
Tonus	334
— chem.	256
Totenstarre	333
Toxine	176, 178
Toxoide	177
Transformation chem. Ener-	
gie	246
Transsudate	283, 290
Traubensäure	13
Traubenzucker, Synthese	45
Trehalose	56
Triosen	53
Tripalmitin	26
Tripelphosphat	306
Trisaccharide	56
Trommersche Probe	53
Trypsin	162, 261
Tryptase	163
l-Tryptophan	75, 119
Tunicin	56
Turanose	56
Turgescenzdruck	282
Turgescenz d. Organe	290
Twitchell-Prozeß	27
Tyndallphänomen	101
Tyramin	68
l-Tyrosin	67, 118, 125
Tyrosinase	130, 167, 172

U.

Ultrafiltration	104, 291, 298
Umbauverluste	225
Ungleichgewichte	230
Uracil	90
Uraminosäuren	17, 119

Urea	23
Urease	23, 166
Urerythrin	77
Uridin	91
Urikase	95, 98, 170
Urobilin	89
Urocaninsäure	76
Urochrom	77
Uroferrinsäure	126
Uronod	70, 306
Uroprotsäure	126
Urorosein	77

V.

Vagus	260, 262, 310
Valeriansäuren	10, 241
d-Valin	18, 118
Vanadin	89, 187
Vanadium	77
Verbrennungswärme	237
Verdauung	128, 263
Verdauungsarbeit	236, 244
Verdauungsfermente	156
Verdauungssekrete	257
Vernin	93
Verteilungssatz	293
Vesaltin	34
Vitamin	29, 36, 194, 228, 253
Vitelline	143
Vitiatin	21
Volemit	55

W.

Wachse	25
Wachstum	228
Wärme, tierische	254
— als Abfall	248
Wärmeabgaben des Kör-	
pers	230
Wärmeausstrahlung	243
Wärmebedürfnis	254
Wärmemessung	236
Wärmeproduktion	234
Wärmestauung	256
Wärmestich	256
Wärmestoffwechsel	255
Wärmetönung	233
Walrat	26
Wasser	188
Wasser, Resorpt.	272
Wasserabgabe durch die	
Lungen	255
Wassermannsche Reaktion	
	180
Wasserpflanzen	296
Wasserstoffzahl	109, 152
	189

Grundriß der Augenheilkunde. Professor Dr. A. Brückner und Professor Dr. W. Meisner. Mit 126 Abbildungen und 1 farbigen Tafel. (1920.) M. 30.—, gebunden M. 60.—.

Grundriß der physikalischen Chemie. Priv.-Doz. Dr. M. Roloff. Mit 13 Abbildung. (1907.) M. 51.—.

Lehrbuch der Entwicklungsgeschichte. Professor Dr. H. Triefel. Mit 173 Abbildungen. 2. Auflage. M. 78.—, gebunden M. 108.—.

Kompendium der Entwicklungsgeschichte des Menschen.

Mit Berücksichtigung der Wirbeltiere. Professor Dr. L. Michaelis. Mit 54 Abbildungen und 2 Tafeln. 9. Auflage. (1920.) Gebunden M. 33.—.

Leitfaden für den geburtshilflichen Operationskurs. Geh. Rat Prof. Dr. A. Döderlein. Mit 172 zum Teil farbigen Abbildungen. 13. Auflage. (1921.) Gebunden M. 45.—.

Leitfaden der geburtshilflich-gynäkologischen Untersuchung. Professor Dr. Karl Baisch. Mit 97 teils farbigen Abbildungen. 4. Auflage. (1920.) Gebunden M. 42.—.

Lehrbuch der Geschlechtskrankheiten für Ärzte und Studierende. Professor Dr. M. Joseph. 54 Abbildungen und 1 Tafel. Nebst einem Anhang von 89 Rezepten. 8. Auflage. M. 51.—, gebunden M. 75.—.

Geschlechtskrankheiten, ihr Wesen, ihre Erkennung und Behandlung. Ein Grundriß für Studierende und Ärzte. Professor Dr. Karl Zieler. Mit 17 Abbildungen. 2. Auflage. (1922.) Gebunden M. 42.—.

Das Geschlechtsleben des Menschen. Grundriß für Studierende und Ärzte. Von Dr. med. S. Placzek. Erscheint Anfang Juli 1922.

Taschenbuch der klinischen Hämatologie. Dr. A. von Domarus. Mit 8 Textabbildungen, einer farbigen Doppeltafel und einem Anhang: Röntgenbehandlung bei Erkrankungen des Blutes und der blutbereitenden Organe von Professor Dr. H. Rieder. 2. verbesserte Auflage. (1919.) Gebunden M. 33.—.

Lehrbuch der Hautkrankheiten für Ärzte und Studierende. Professor Dr. M. Joseph. Mit 63 Abbildungen einschließlich 2 Tafeln nebst einem Anhang von 233 Rezepten. 9. Auflage. (1921.) M. 57.—, gebunden M. 84.—.

Lehrbuch der Herzkrankheiten. Von Dr. P. Schrupf. Mit zahlreichen Abbildungen. Erscheint im Sommer 1922.

Der Mensch als Kraftmaschine. Professor Dr. C. Oppenheimer. (1921.) M. 30.—.

Die Leberkrankheiten. Für Studierende und Ärzte. Professor Dr. A. Ewald †. 37 Textabbildungen und 7 Tafeln in Vierfarbendruck. (1913.) M. 96.—, gebunden M. 120.—.

Kompendium der Lichtbehandlung. Von Dr. H. E. Schmidt †. Dritte Auflage, bearbeitet von Ober-Reg.-Med.-Rat Dr. O. Strauß. Mit 49 Abbildungen. (1921.) Steif broschiert M. 42.—.

Lehrbuch der Lungenkrankheiten. Professor Dr. A. Bacmeister. Mit 103 Abbild. und 3 farbigen Tafeln. 2. Auflage. (1921.) M. 120.—, gebunden M. 150.—.

Einführung in die Medizinalstatistik. Professor Dr. Karl Klsakalt. Mit 4 Abbildungen. (1919.) M. 42.—, gebunden M. 63.—.

Mikromethodik. Quantitative Bestimmung der Harn- und Blutbestandteile in kleinen Mengen für klinische und experimentelle Zwecke. Von Dr. med. et phil. Ludwig Pincussen. Mit 19 Abbildungen. (1921.) M. 28.—.

Theoretische und klinische Pharmakologie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte. Von Professor Dr. Franz Müller. (1921.) M. 39.—, gebunden 60.—.

Grundriß der Physik für Studierende, besonders für Mediziner und Pharmazeuten. Oberstabsarzt Dr. Walter Guttman. Mit 185 Abbildungen. 17.—20. Auflage. (1919.) Geb. M. 48.—.

Pathologische Physiologie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte. Abt. I: Die Funktionsstörungen des Herzens, der Gefäße und des Blutes. Von Geh. Rat Prof. Dr. H. E. Herling. (1921.) M. 36.—.

Physikalisches Praktikum des Nichtphysikers. Theorie und Praxis der vorkommenden Aufgaben für alle, denen Physik Hilfswissenschaft ist. Dr. F. Grünbaum und Ingenieur Dr. R. Lindt. Mit 133 Abbildungen. 3. erweiterte und verbesserte Auflage besorgt von Baurat Dr. R. Lindt und Priv.-Doz. W. Möbius. (1921.) Gebunden M. 72.—.

Medizinische Psychologie. Ein Leitfaden für Studium und Praxis. Von Priv.-Dozent Dr. Ernst Kretschmer. Mit 22 Abbildungen. (1922.) M. 39.—, gebunden M. 63.—.

v. Ziemßen's Rezeptaschenbuch für Klinik und Praxis. 13. neubearbeitete Auflage. Von Professor Dr. H. Rieder und Dr. M. Zeller. Erscheint im Sommer 1922.

Grundriß der gesamten Röntgendiagnostik innerer Krankheiten für Ärzte und Studierende. Von Professor Dr. Fritz Munk. 2. Auflage. Mit 193 Abbildungen. (1921.) Gebunden M. 105.—.

Therapeutische Technik für die ärztliche Praxis. Ein Handbuch für Ärzte und Studierende. Herausgegeben von Geh. San.-Rat Prof. Dr. J. Schwalbe. 1133 Seiten Text mit 666 Abbildungen. 5. verbesserte und vermehrte Auflage. (1921.) M. 270.—, gebunden M. 360.—.

Roth's Klinische Terminologie. Zusammenstellung der in der Medizin gebräuchlichen technischen Ausdrücke mit Erklärung ihrer Bedeutung und Abtelling. Von Dr. E. Oberndörffer †. 9. neubearbeitete Auflage von Dr. Franz Dörbeck. (1919.) Gebunden M. 150.—.

Kurzes Lehrbuch der Zoologie. Für Studierende der Medizin und Ärzte. Von Professor Dr. A. Kühn. Erscheint im Sommer 1922.

Zoologisches Taschenbuch für Studierende. E. Selenka. Neu herausgegeben von Professor Dr. Rich. Goldschmidt. Zwei Hefte mit 660 Abbildungen. 7. Auflage. (1920.) Steif broschiert M. 72.—.

RAUBER-KOPSCH
Lehrbuch und Atlas
der
Anatomie des Menschen

XI. Auflage

Abt. 1. **Allgemeiner Teil**

238 teils farbige Abbildungen. (1920.) Gebunden M. 84.—

Abt. 3. **Muskeln, Gefäße**

401 teils farbige Abbildungen. (1919.) Gebunden M. 120.—

Abt. 4. **Eingeweide**

471 teils farbige Abbildungen. (1920.) Gebunden M. 108.—

Abt. 5. **Nervensystem**

415 teils farbige Abbildungen. (1920.) Gebunden M. 120.—

Abt. 6. **Sinnesorgane, Generalregister**

279 teils farbige Abbildungen. (1920.) Gebunden M. 96.—

XII. Auflage

Abt. 2. **Knochen, Bänder**

430 teils farbige Abbildungen. (1922.) M. 100.—, geb. M. 150.—

Das altberühmte Werk bietet mit seiner von keinem anderen Lehrbuch erreichten **reichhaltigen illustrativen Ausgestaltung das Vollkommenste**, was die moderne Technik schafft. Die Klarheit der Darstellung wird erhöht durch die Größe der einzelnen Abbildungen, die auch von neueren Atlanten nicht übertroffen wird. **Das Werk vereinigt die Vorzüge eines Atlas und eines Lehrbuches, macht also die Anschaffung eines besonderen Atlas überflüssig.**

Vorstehende Preise sind zuschlagsfrei. Anpassung an die Geldentwertung vorbehalten.

FRANZ-OSWALD

Lehrbuch und Atlas

der

Anatomie des Menschen

von

Dr. Franz-Oswald

Lehrer an der Kaiserlichen Universität zu Bonn

mit 12 Tafeln

Leipzig, Verlag von G. Fischer, 1901

Preis 10 Mark

Alle Rechte vorbehalten

Druck von G. Fischer

Verlag von G. Fischer

Alle Rechte vorbehalten

Druck von G. Fischer

Alle Rechte vorbehalten

Druck von G. Fischer

Verlag von G. Fischer

Das Buch ist ein Lehrbuch und Atlas der Anatomie des Menschen. Es enthält eine ausführliche Beschreibung der menschlichen Anatomie, die durch 12 Tafeln illustriert ist. Das Buch ist für Studierende der Medizin und für Ärzte geeignet. Es ist ein Standardwerk in der Anatomie.

KOLEKCJA
SWF UJ

A.

325



Biblioteka Gł. AWF w Krakowie



1800053144