

COLUMBIA LIBRARIES
HEALTH SCIENCES STANDARD



HX64141365

IP514 .H182 1899 Lehrbuch der physiol

RECAP

QP 51A H182

Columbia University 1899
in the City of New York

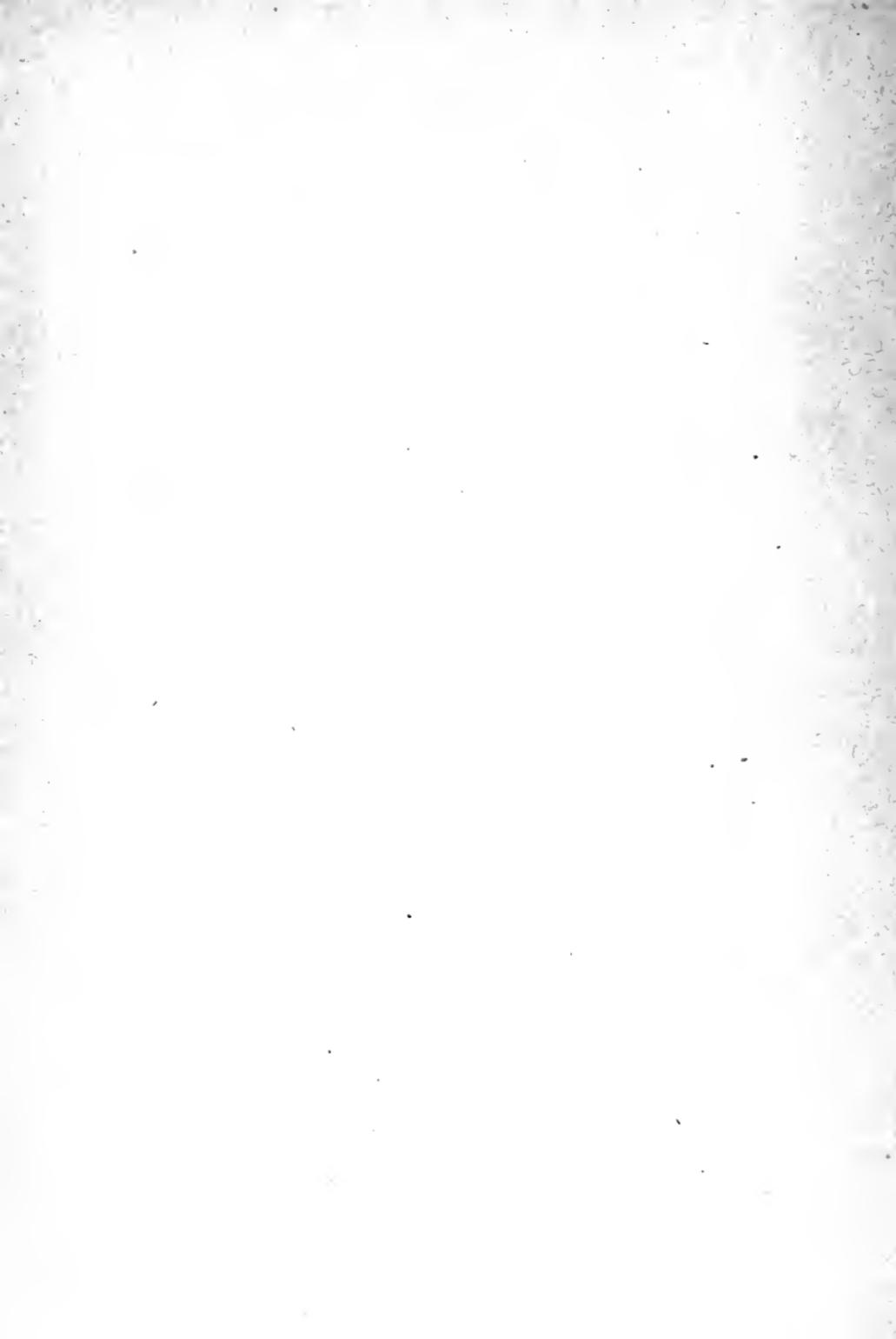
College of Physicians and Surgeons



From the Library of
PROFESSOR PHILIP HANSON HISS
1868-1913

Donated by
Mrs. Philip Hanson Hiss

2/2



Philip Hanson Hist. h.

19 Oct. 1899.

LEHRBUCH

DER

PHYSIOLOGISCHEN CHEMIE.

Digitized by the Internet Archive
in 2010 with funding from
Columbia University Libraries

LEHRBUCH

DER

PHYSIOLOGISCHEN CHEMIE

VON

OLOF HAMMARSTEN,

O. Ö. PROFESSOR DER MEDIZINISCHEN UND PHYSIOLOGISCHEN CHEMIE
AN DER UNIVERSITÄT UPSALA.

VIERTE VOLLIG UMGEARBEITETE AUFLAGE.

MIT EINER SPEKTRALTAFEL.

WIESBADEN.

VERLAG VON J. F. BERGMANN.

1899.

Das Recht der Übersetzung bleibt vorbehalten.

QP 514

H 182

1395

Vorwort zur zweiten Auflage.

Nach dem Erscheinen der ersten schwedischen Auflage dieses Lehrbuches wurde ich von mehreren Fachgenossen im Auslande aufgefordert, eine deutsche Uebersetzung derselben zu besorgen, was mir indessen aus mehreren Gründen damals nicht möglich war. Da ich nun nach dem Erscheinen der zweiten Auflage wiederum von vielen Kollegen eine ähnliche Aufforderung erhielt, wurde es mir sehr schwer, einen solchen Vorschlag noch ein Mal abzulehnen. Ich gab also dem ausgesprochenen Wunsche nach, fand aber nach einiger Zeit, dass es, trotz dem unermüdlichen Bestreben meines Verlegers, nicht möglich war, unter den Fachmännern einen Uebersetzer zu finden. Es blieb mir also nichts Anderes übrig als die Uebersetzung selbst zu machen, und ich darf daher bitten, etwaige Mängel im deutschen Ausdruck und orthographische Inkonsequenzen dem Ausländer freundlichst nachsehen zu wollen.

Das vorliegende Buch ist, wie der Fachmann alsbald erkennen wird, kein ausführliches Lehrbuch. Seine Aufgabe war nur die, den Studirenden und Aerzten eine kurzgedrängte, so weit möglich objektiv gehaltene Darstellung der Hauptergebnisse der physiologisch-chemischen Forschung wie auch der Hauptzüge der physiologisch-chemischen Arbeitsmethoden zu liefern. Wenn ich dabei, trotzdem das Buch als Lehrbuch der physiologischen Chemie bezeichnet wurde, in ihm auch den wichtigeren pathologisch-chemischen Thatsachen einen Platz eingeräumt habe, so bin ich einer gewöhnlichen, wie es mir scheint zweckmässigen, wenn auch nicht ganz korrekten Praxis gefolgt.

Die Anordnung des Stoffes, welche von der in den Lehrbüchern sonst üblichen nicht unwesentlich abweicht, hat ihren Grund in der Art und Weise, wie die physiologische Chemie in Schweden studirt wird.

Es sind nämlich hier physiologisch- und pathologisch-chemische Uebungen im Laboratorium für alle Studenten der Medizin obligatorisch; und bei der Anordnung dieser Uebungen habe ich stets mein Augenmerk darauf gerichtet, dass sie nicht als freistehende, rein chemische oder analytisch-chemische Aufgaben aufgefasst werden, sondern stets so weit möglich mit dem Studium der verschiedenen Kapitel der chemischen Physiologie Hand in Hand gehen. Dem Studium der physiologisch-chemischen Prozesse im Thierkörper muss nämlich das Studium der Körperbestandtheile, Säfte und Gewebe vorausgehen; und dieses letztere Studium wird nun seinerseits, nach meiner Erfahrung, erst dann von wahren Interesse und wirkt erst dann wirklich anregend, wenn an dasselbe das Studium der physiologischen Bedeutung dieser Bestandtheile wie auch der chemischen Umsetzungen in den Säften und Geweben auf das Engste sich anschliesst.

Um indessen bei dieser Anordnung des Stoffes das Handhaben meines Buches bequemer und angenehmer für solche Leser zu machen, welche von dem analytisch-chemischen Theile desselben keine Kenntniss zu nehmen wünschen, habe ich diesen Theil durch undurchschossene Schrift besonders herausgehoben. Mit Ausnahme der in praktischer Hinsicht besonders wichtigen Harnanalyse, welche etwas ausführlicher behandelt worden ist, habe ich in diesem Theile im Allgemeinen nur die Hauptzüge der Darstellungsmethoden und der analytischen Methoden angegeben. Der Lehrer, welcher die Uebungen im Laboratorium leitet und die Aufgaben auswählt, hat nämlich reichlich Gelegenheit, den Anfängern die nöthigen weiteren Fingerzeige zu geben, und für die Geübteren und die Fachmänner sind ausführlichere Angaben durch die vortrefflichen Werke von Hoppe-Seyler, Huppert-Neubauer u. A. überflüssig geworden.

Upsala im Oktober 1890.

Olof Hammarsten.

Vorwort zur dritten Auflage.

Die vorliegende Auflage weicht hinsichtlich der Anordnung des Stoffes darin von der zweiten ab, dass drei neue Kapitel hinzugekommen sind. Die grossartige Entwicklung, die unsere Kenntniss von der Chemie der Kohlehydrate in der letzten Zeit erfahren hat, machte nämlich ein besonderes Kapitel über diese Stoffe nothwendig; und da hiermit den zwei Hauptgruppen organischer Nährstoffe, den Proteinstoffen und den Kohlehydraten, besondere Kapitel gewidmet worden, blieb kaum anderes übrig, als auch die dritte Hauptgruppe, die Fette, in einem besonderem Kapitel zu besprechen. Ebenso erschien es angemessen, den ziemlich umfassenden Abschnitt über die Chemie der Respiration nicht wie vorher zusammen mit dem Blute, sondern als besonderes Kapitel zu behandeln. Eine andere Abweichung von dem den früheren Auflagen zu Grunde liegenden Plane ist ferner die, dass die vorliegende Auflage, einem von vielen Seiten ausgesprochenen Wunsche gemäss, mit Litteraturhinweisungen versehen ist. Uebrigens ist die neue Auflage gründlich umgearbeitet und den Fortschritten der Wissenschaft entsprechend vermehrt worden, wobei ich jedoch selbstverständlich mehrere während des Druckes erschienene oder mir zugänglich gewordene Aufsätze leider nicht habe berücksichtigen können.

Upsala im April 1895.

Olof Hammarsten.

Vorwort zur vierten Auflage.

Da dieses Buch kein ausführliches Handbuch, sondern nur ein für Studirende und Aerzte bestimmtes, ziemlich kurzgefasstes Lehrbuch ist, habe ich es bei dem Ausarbeiten dieser neuen Auflage als sehr wünschenswerth erachtet, den Umfang des Buches wenn möglich nicht zu vergrössern. In Anbetracht des gewaltigen, im Laufe der letzten vier Jahre neu hinzugekommenen Materiales ist diese Aufgabe eine sehr schwierige gewesen, deren Durchführung nur dadurch ermöglicht wurde, dass ich theils mehrere ältere, im Lichte der neuen Forschung unhaltbar oder überflüssig gewordene Angaben ausgeben liess, und theils mehrere in der vorigen Auflage unnöthig breit geschriebene Stücke oder Abschnitte entsprechend abgekürzt habe. Hierdurch ist natürlich eine gründliche Revision sämmtlicher und eine fast vollständige Umarbeitung einzelner Kapitel nothwendig geworden. Durch eine neue, mehr raumersparende Anordnung der Fussnoten konnte auch die Anzahl der Litteraturhinweisungen gebührend vermehrt werden. Im Uebrigen ist der Plan des Buches unverändert geblieben.

Upsala, den 17. April 1899.

Olof Hammarsten.

Kapitelübersicht.

	Seite
Erstes Kapitel.	
Einleitung	1
Zweites Kapitel.	
Die Proteinstoffe	16
Drittes Kapitel.	
Die Kohlehydrate	69
Viertes Kapitel.	
Das Thierfett	92
Fünftes Kapitel.	
Die thierische Zelle	100
Sechstes Kapitel.	
Das Blut	124
Siebentes Kapitel.	
Chylus, Lymphe, Transsudate und Exsudate	184
Achstes Kapitel.	
Die Leber	207
Neuntes Kapitel.	
Die Verdauung	251
Zehntes Kapitel.	
Gewebe der Bindsstoffgruppe	321
Elftes Kapitel.	
Die Muskeln	338
Zwölftes Kapitel.	
Gehirn und Nerven	365
Dreizehntes Kapitel.	
Die Fortpflanzungsorgane	377

	Seite
Vierzehntes Kapitel.	
Die Milch	393
Fünfzehntes Kapitel.	
Der Harn	415
Sechzehntes Kapitel.	
Die Haut und ihre Ausscheidungen	535
Siebzehntes Kapitel.	
Chemie der Athmung	545
Achtzehntes Kapitel.	
Der Stoffwechsel bei verschiedener Nahrung und der Bedarf des Menschen an Nahrungsstoffen	562
Nachträge	614
Sachregister	632

Berichtigungen.

Seite	80 Zeile	4 von unten	lies: RUBNER	statt BÜENER.
.. 135	.. 4	ist.	.. ist).
.. 135	.. 7	ist).	.. ist.
.. 154	.. 15	C ₁	.. C ₁ .
			E ₁	.. E.
.. 251	.. 13	, von den	.. von, den.
.. 281	.. 10	Milchsäuremenge	.. Milchsäuremenge.
.. 408	.. 11	von oben	2 und 4 p. m.	.. 20 und 40 p. m.
.. 427	.. 15	von unten	72	.. 7,2.
.. 448	.. 5	genau sich erwiesen	.. erwiesen.
.. 601	.. 17	von oben	chemische Wärmeregulation	.. Wärmeregulation.

Erstes Kapitel.

Einleitung.

Aus dem Gesetze von der Erhaltung der Materie und der Kraft ergibt sich, dass die lebenden Wesen, die Pflanzen und Thiere, weder eine neue Materie hervorbringen, noch eine neue Kraft erzeugen können. Sie sind nur darauf hingewiesen, die schon vorhandene Materie von aussen aufzunehmen und zu verarbeiten, die schon gegebenen Kraftformen in neue umzusetzen.

Ans nur wenigen, ihr als Nährstoffe dienenden, verhältnissmässig einfachen Verbindungen, hauptsächlich Kohlensäure und Wasser nebst Ammoniakverbindungen oder Nitraten und einigen Mineralstoffen, baut die Pflanze die ungemein mehr zusammengesetzten Bestandtheile ihres Organismus — Eiweissstoffe, Kohlehydrate, Fette, Harze, organische Säuren u. a. — auf. Die chemische Arbeit innerhalb der Pflanze muss also, wenigstens der Hauptsache nach, eine Synthese sein; aber es kommen in ihr daneben in grossem Umfange auch Reduktionsprozesse vor. Durch die lebendige Kraft des Sonnenlichtes wird nämlich in den grünen Theilen der Pflanze aus der Kohlensäure und dem Wasser Sauerstoff abgespalten und diese Reduktion wird allgemein als Ausgangspunkt der folgenden Synthesen betrachtet. In erster Linie soll nämlich hierbei Formaldehyd entstehen, $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} = \text{CH}_2\text{O} + \text{O}_2$, welcher darauf durch Kondensation in Zucker übergeht, der dann zum Aufbau anderer Stoffe dient. Die lebendige Kraft der Sonne, welche die obige Spaltung bewirkt, geht jedoch dabei nicht verloren; sie geht nur in eine andere Kraftform, in die potentielle Energie oder chemische Spannkraft des freien Sauerstoffes einerseits und der durch Synthese entstandenen sauerstoffärmeren Verbindungen andererseits über.

Chemische
Vorgänge
in der
Pflanze.

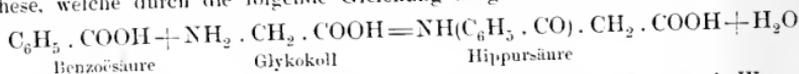
Anders liegen die Verhältnisse bei den Thieren. Für ihr Dasein sind diese entweder direkt, wie die Pflanzenfresser, oder indirekt, wie die Fleischfresser, auf die Pflanzenwelt hingewiesen, aus welcher sie die 3 Hauptgruppen organischer Nährsubstanz, Proteinstoffe, Kohlehydrate und Fette aufnehmen. Diese Stoffe, von denen die Proteinstoffe und die Fette die Hauptmasse der festen Stoffe des Thierkörpers darstellen, unterliegen nun ihrerseits in dem thierischen Organismus einer Spaltung und Oxydation, welche als wesentlichste Endprodukte gerade die obengenannten sauerstoffreichen und spannkraftarmen Haupt-

Chemische
Vorgänge
im Thier-
körper.

bestandtheile der Pflanzennahrung, Kohlensäure, Wasser und Ammoniakderivate, liefern. Die chemische Spannkraft, welche theils an den freien Sauerstoff gebunden und theils in den obengenannten, zusammengesetzten chemischen Verbindungen aufgespeichert ist, wird dabei in lebendige Kraft, in Wärme und mechanische Arbeit, umgesetzt. Während in der Pflanze vorwiegend Reduktionsprozesse und Synthesen, welche mit Umwandlung von lebendiger Kraft in potentielle Energie oder chemische Spannkraft verbunden sind, verlaufen, kommen also umgekehrt vorwiegend Spaltungs- und Oxydationsprozesse, welche zu einer Umsetzung von chemischer Spannkraft in lebendige Kraft führen, in dem Thierkörper vor.

Dieser Unterschied zwischen Thieren und Pflanzen darf jedoch nicht überschätzt oder so gedeutet werden, als bestände ein scharfer Gegensatz zwischen ihnen. Dies ist nicht der Fall. Es giebt nicht nur niedere, chlorophyllfreie Pflanzen, welche hinsichtlich der chemischen Prozesse gewissermassen Zwischenglieder zwischen höheren Pflanzen und Thieren darstellen, sondern es sind überhaupt die zwischen höheren Pflanzen und Thieren bestehenden Unterschiede mehr quantitativer als qualitativer Art. Wie für die Thiere ist auch für die Pflanzen der Sauerstoff unentbehrlich. Wie das Thier nimmt auch die Pflanze — im Dunkel und durch ihre nicht chlorophyllführenden Theile — Sauerstoff auf und scheidet Kohlensäure aus, während im Lichte in den grünen Theilen der Oxydationsprozess von dem intensiveren Reduktionsvorgange verdeckt wird. Wie die Thiere setzen auch die Gährung erzeugenden Pilze chemische Spannkraft in lebendige Kraft, in Wärme, um; und selbst bei einigen höheren Pflanzen — wie bei den Aroideen bei der Fruchtsetzung — ist eine nicht unbedeutende Wärmeentwicklung beobachtet worden. Umgekehrt finden im Thierorganismus neben Oxydationen und Spaltungen auch Reduktionsprozesse und Synthesen statt. Der Gegensatz, welcher anscheinend zwischen Thieren und Pflanzen sich vorfindet, besteht also eigentlich nur darin, dass bei jenen vorwiegend Oxydations- und Spaltungsprozesse, bei diesen dagegen vorwiegend Reduktionsprozesse und Synthesen bisher beobachtet worden sind.

Das erste Beispiel synthetischer Prozesse innerhalb des thierischen Organismus lieferte WÖHLER¹⁾ im Jahre 1824, indem er zeigte, dass in den Magen eingeführte Benzoëssäure nach einer Paarung mit Glykokoll (Amidoessigsäure) als Hippursäure im Harn wieder erscheint. Nach der Entdeckung dieser Synthese, welche durch die folgende Gleichung ausgedrückt werden kann



und welche gewöhnlich als Typus einer ganzen Reihe von anderen, mit Wasseraustritt verbundenen, im Thierkörper verlaufenden Synthesen betrachtet wird, ist die Zahl der bekannten Synthesen im Thierreiche allmählich bedeutend vermehrt worden. Viele dieser Synthesen hat man auch ausserhalb des Organismus

1) BERZELIUS, Lehrb. d. Chemie, übersetzt von WÖHLER, 4. Dresden 1831, S. 356. Abth. 1.

Kein durchgreifender Unterschied zwischen Pflanzen und Thieren.

Synthesen im Thierkörper.

künstlich durchgeführt und wir werden in dem Folgenden wiederholt thierische Synthesen kennen lernen, über deren Verlauf wir völlig im Klaren sind. Ausser diesen näher studirten Synthesen kommen jedoch im Thierkörper auch andere solehe vor, welche unzweifelhaft von der allergrössten Bedeutung für das Thierleben sind, über deren Art wir aber nichts Sicheres wissen oder höchstens Vermuthungen hegen können. Zu diesen Synthesen sind beispielsweise zu zählen: die Neubildung des rothen Blutfarbstoffes (des Hämoglobins), die Entstehung der verschiedenen Eiweissstoffe aus dem sogenannten Pepton, die Fettebildung aus Kohlehydraten u. a.

Früher war man allgemein der Ansicht, dass die thierischen Oxydationen vorwiegend in den thierischen Säften verlaufen, während man heutzutage, namentlich in Folge der Untersuchungen von PFLÜGER und seinen Schülern¹⁾, der Meinung ist, dass sie an die Formelemente und Gewebe gebunden sind. Wie aber diese Oxydationen in den Formelementen verlaufen und durch welche Mittel sie zu Stande kommen, darüber weiss man nichts Sicheres.

Die Oxydationen verlaufen in den Formelementen.

Wenn ein Stoff von dem neutralen Sauerstoffe bei gewöhnlicher Temperatur oder bei Körpertemperatur oxydirt wird, nennt man den Stoff leicht oxydabel oder autoxydabel und den Vorgang nennt man eine direkte Oxydation oder Autoxydation. Nun ist der Sauerstoff der Luft wie auch derjenige des Blutes neutraler, molekularer Sauerstoff und die alte Annahme, dass in dem Organismus Ozon vorhanden sei, hat man, als aus mehreren Gründen unhaltbar, fallen lassen. Andererseits sind aber auch die Hauptgruppen der organischen Nährstoffe — Kohlehydrate, Fett und Eiweiss — von denen die zwei letztgenannten die Hauptmasse des Thierkörpers darstellen, keine autoxydablen Substanzen. Sie sind im Gegentheil bradoxydable (Traube) oder dysoxydable Stoffe. Sie sind also dem neutralen Sauerstoffe gegenüber fast indifferent, und es fragt sich demnach, wie eine Oxydation dieser und anderer dysoxydablen Stoffe im Thierkörper überhaupt möglich sei.

Oxydationen.

Zur Erklärung nimmt man sehr allgemein eine Aktivirung des Sauerstoffes und eine hierdurch bedingte sekundäre Oxydation an. Bei der Autoxydation findet nämlich, wie man allgemein annimmt, eine Spaltung von neutralem Sauerstoff statt. Die autoxydable Substanz spaltet das Sauerstoffmolekül und verbindet sich mit dem einen Sauerstoffatome, während das andere, freigesetzte Atom als aktiver Sauerstoff die Oxydation von gleichzeitig vorhandenen dysoxydablen Substanzen bewirken kann. Eine solche, erst sekundär eintretende Oxydation nennt man eine indirekte oder sekundäre Oxydation. Durch die Annahme einer solchen Aktivirung des Sauerstoffes mit sekundärer Oxydation hat man nun in verschiedener Weise die thierischen Oxydationen zu erklären versucht.

Aktivirung des Sauerstoffes.

1) Man vergl. hierüber besonders die Aufsätze von PFLÜGER in seinem Archiv 6 und 10; die Aufsätze von FINKLER, ebenda 10 und 14, und von OERTMAN ebenda 14 und 15. Vergl. auch HOPPE-SEYLER in PFLÜGER's Archiv 7.

Von PFLÜGER und mehreren anderen Forschern wird die Ursache der thierischen Oxydationen in der besonderen Beschaffenheit des Protoplasmaeiweisses gesucht. Diese Forscher bezeichnen das Eiweiss ausserhalb des Organismus wie auch das in den Säften cirkulirende Eiweiss als „todtes Eiweiss“ demjenigen Eiweiss gegenüber, welches durch die Arbeit der lebenden Zelle entweder in lebendiges Protoplasma (lebendiges Eiweiss nach PFLÜGER) oder in eine besondere, aktive Eiweissform (aktives Eiweiss nach LOEW) übergeführt worden ist. Man nimmt nun ferner an, dass dieses lebendige oder aktive Protoplasmaeiweiss, dem „todten“ gegenüber, durch eine grössere Beweglichkeit der Atome innerhalb des Moleküles und somit durch eine grössere Neigung zu intramolekularer Umlagerung der Atome charakterisirt sein soll. Die Ursache dieser grösseren inneren Beweglichkeit hat PFLÜGER in dem Vorhandensein von Cyan, LOEW in dem Vorhandensein von Aldehydgruppen und LATHAM¹⁾ in der Gegenwart einer Kette von Cyanalkoholen im Eiweissmoleküle gesucht.

Lebendiges,
aktives und
todtes
Eiweiss.

In dieser Verschiedenheit zwischen Eiweiss in gewöhnlichem Sinne und lebendigem Protoplasmaeiweiss sieht PFLÜGER eine Ursache der thierischen Oxydationsprozesse, welche mit der Oxydation des Phosphors in sauerstoffhaltiger Luft gewisse Aehnlichkeit zeigen. Bei dem letztgenannten Prozesse wird nicht nur der Phosphor selbst oxydirt, sondern er kann auch, indem er Sauerstoffmoleküle spaltet und Sauerstoffatome (aktiven Sauerstoff) in Freiheit setzt, eine indirekte oder sekundäre Oxydation von anderen, gleichzeitig vorhandenen Stoffen bewirken. In analoger Weise würde auch das lebendige Protoplasmaeiweiss, welches nicht wie das tode Eiweiss dem neutralen Sauerstoffe gegenüber indifferent sich verhält, Sauerstoffmoleküle zerlegen können, wodurch es einerseits selbst oxydirt werden und andererseits durch die freigewordenen Sauerstoffatome eine sekundäre Oxydation von anderen, schwer oxydablen Substanzen ermöglichen könnte.

Oxydation
durch
lebendiges
Eiweiss

In dieser Weise kann nach PFLÜGER eine Aktivirung des Sauerstoffes bewirkt werden. Eine solche kann aber nach O. NASSE auch durch eine Hydroxylyrirung der Bestandtheile des Protoplasmas unter Spaltung von Wassermolekülen zu Stande kommen. Schüttelt man Benzaldehyd mit Wasser und Luft, so findet eine Oxydation des Benzaldehydes zu Benzoesäure statt, während gleichzeitig anwesende oxydable Körper auch oxydirt werden können. Gleichzeitig anwesende Jodkaliumstärke oder Guajak tinktur werden gebläut, indem nämlich Hydroxyl (OH) an die Stelle von H in die Aldehydgruppe eintritt und die beiden Wasserstoffatome, das aus dem Aldehyde austretende und das bei der Spaltung des Wassers restirende, auf den neutralen Sauerstoff spaltend wirken. NASSE und RÖSING²⁾ haben nun ferner gefunden, dass gewisse Eiweiss-

Aktivirung
des Sauer-
stoffes durch
Hydroxy-
lyrirung.

1) PFLÜGER in seinem Archive **10**. LOEW und BOKORNY ebenda **25**; O. LOEW ebenda **30** und namentlich O. LOEW, The energy of living protoplasm, London 1896; LATHAM, Brit. Med. Journal 1886.

2) O. NASSE, Rostocker Ztg. Nr. 534, 1891 u. Nr. 363, 1895; E. RÖSING, Untersuchungen über die Oxydation von Eiweiss in Gegenwart von Schwefel. Inaug.-Dissert. Rostock 1891.

arten das Vermögen haben, sich bei Gegenwart von Wasser auf Kosten desselben zu hydroxyliren und zu diesen Eiweissstoffen rechnen sie auch die von DE REY-PAILLADE¹⁾ aus Hefe und thierischen Geweben dargestellte, von ihm als ein Oxydationsferment betrachtete, *Philothion* genannte Substanz. Nach NASSE muss man sich auch eine ganze Reihe von Oxydationen im Thierkörper von denjenigen Sauerstoffatomen abhängig denken, welche bei Hydroxylierungen ähnlich der des Benzaldehydes frei werden.

Einer anderen, sehr verbreiteten Ansicht gemäss soll eine Aktivirung des Sauerstoffes in der Weise zu Stande kommen können, dass durch Zersetzungs Vorgänge in den Geweben reduzierende Substanzen entstehen, welche die neutralen Sauerstoffmoleküle spalten, mit dem einen Sauerstoffatom sich verbinden und das andere in Freiheit setzen.

Die Entstehung von reduzierenden Substanzen bei Gährungs- und Fäulnisvorgängen ist allgemein bekannt. Ein Beispiel dieser Art liefert die Butter säuregährung des Zuckers, bei welcher Wasserstoff frei wird: $C_6H_{12}O_6 = C_4H_8O_2 + 2CO_2 + 2(H_2)$. Ein anderes Beispiel ist das Auftreten von Nitraten in Folge einer Oxydation des Stickstoffes bei der Fäulnis. Dieser Vorgang wird nämlich gewöhnlich durch die Annahme erklärt, dass bei der Fäulnis reduzierende, leicht oxydable Stoffe entstehen, welche Sauerstoffmoleküle spalten unter Freiwerden von Sauerstoffatomen, die dann an den Stickstoff sich anlagern. Wie diese niedrigen, Gährung und Fäulnis bewirkenden Organismen sollen, wie man annimmt, auch die Zellen der thierischen Gewebe und Organe solcher Spaltungsprozesse, bei welchen leicht oxydable Substanzen, vielleicht auch Wasserstoff in *Statu nascendi* (HOPPE-SEYLER) entstehen, fähig sein. Die Beobachtung EHRLICH's, dass gewisse blaue Farbstoffe, Alizarinblau und Indophenolblau, von den Geweben des lebenden Thieres entfärbt und bei Luftzutritt wieder blau werden, scheint auch in der That einen Beweis für das Vorkommen von leicht oxydablen Verbindungen in den Geweben zu liefern. Einen weiteren Beweis hierfür liefert die Beobachtung von C. LUDWIG und ALEX. SCHMIDT²⁾, dass in dem Blute erstickter Thiere — also bei Mangel an Sauerstoff — eine Anhäufung von reduzierenden, leicht oxydablen Substanzen stattfindet.

Nach dieser Ansicht würden also die Oxydationen im Thierkörper in der Weise zu Stande kommen, dass dem Protoplasma eigenthümliche, noch unbekannte, der Wärme oder den Enzymen ähnlich wirkende Kräfte Spaltungen hervorrufen, durch welche einerseits reduzierende, leicht oxydable, und andererseits schwer oxydable Produkte entstehen. Jene können direkt oxydirt werden und damit auch eine sekundäre Oxydation der dysoxydablen Stoffe bewirken.

Die Entstehung reduzierender Substanzen bei Spaltungen.

¹⁾ DE REY-PAILLADE, *Recherches expér. sur le Philothion etc.* Paris (G. MASSON) 1891; *Nouvelles recherches sur le Philothion*, Paris (MASSON) 1892 und *Chem. Centrall.* 1897. **2.** S. 595.

²⁾ HOPPE-SEYLER, *PFLÜGER's Arch.* **12**; P. EHRLICH, *Das Sauerstoffbedürfniss des Organismus*, Berlin 1885; ALEX. SCHMIDT, *Arbeiten aus der physiol. Anstalt zu Leipzig*, Jahrg. **2.** 1867.

Die bei diesen Spaltungen und Oxydationen entstehenden Produkte können nun ihrerseits, zum Theil vielleicht ohne weitere Spaltung, verbrannt werden. Zum Theil müssen sie aber erst weiteren Spaltungen mit darauffolgenden Oxydationen anheim fallen, bis nach wiederholter Spaltung und Oxydation die letzten Endprodukte des Stoffwechsels entstehen.

Oxydationen
ohne Akti-
virung des
Sauerstoffes.

Es giebt indessen mehrere Forscher, die der Annahme einer Aktivirung des Sauerstoffes durch Spaltung von Sauerstoffmolekülen nicht beipflichten können. Nach TRAUBE handelt es sich bei der Autoxydation in erster Linie nicht um eine Spaltung des Sauerstoffes, sondern um eine Spaltung des Wassers, wobei die Hydroxylgruppen des letzteren mit der oxydablen Substanz sich verbinden, während die aus dem zersetzten Wasser frei gewordenen Wasserstoffatome mit dem neutralen Sauerstoff zu Wasserstoffhyperoxyd zusammentreten, wlechl' letzteres dann natürlich auch oxydirend wirkt. Nach der Ansicht von BACH, die in der Hauptsache mit derjenigen von ENGLER und WILD zusammenfällt, werden bei der Autoxydation nicht Sauerstoffatome, sondern ganze Sauerstoffmoleküle aufgenommen, indem unter Sprengung der doppelten Bindung des Sauerstoffmoleküles zunächst Hyperoxydverbindungen von der Formel

$$\begin{array}{c} \text{R}-\text{O} \\ | \\ \text{R}-\text{O} \end{array} \text{ oder } \begin{array}{c} \text{O} \\ | \\ \text{R} \end{array} \begin{array}{c} | \\ \text{O} \end{array}$$

sich bilden. Diese können dann, wie das Wasserstoffhyperoxyd, das eine Sauerstoffatom an eine dysoxydable Substanz abgeben, indem sie in normale einfache Oxyde, R_2O oder RO , übergeben. In dieser Weise stellt sich BACH¹⁾ den Oxydationsvorgang im Thierkörper vor.

Sauerstoff-
überträger.

Sämmtliche, bisher besprochene Ansichten setzen eine dauernde Oxydation der primär wirksamen Substanz voraus. Man hat aber auch die Annahme gemacht, dass die thierischen Oxydationen durch Sauerstoffüberträger vermittelt werden, d. h. also durch Stoffe, die, ohne selbst dauernd oxydirt zu werden, in analoger Weise wie das Stickoxyd bei der Schwefelsäurefabrikation durch abwechselnde Abgabe und Aufnahme von Sauerstoff die Oxydation dysoxydabler Stoffe bewirken können. In dieser Weise hat M. TRAUBE schon längst die Oxydationen im Thierkörper zu erklären versucht und er nannte die fraglichen Sauerstoffüberträger *Oxydationsfermente*²⁾.

Durch die Untersuchungen von JAQUET, SALKOWSKI, SPITZER, RÖHMANN, ABELOUS und BIARNÈS, BERTRAND, BOURQUELOT, DE REY-PAILLADE, MEDVEDEW, POHL³⁾ u. A. ist es nunmehr in der That auch völlig sichergestellt,

1) M. TRAUBE, Ber. d. deutsch. Chem. Gesellsch. **15**, **18**, **19**, **22** u. **26**; ENGLER und WILD ebenda **30**; BACH, Le Moniteur scientifique, juillet 1897 und Compt. rend. **124**.

2) M. TRAUBE, Theorie der Fermentwirkungen, Berlin 1858.

3) JAQUET, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **29**; SALKOWSKI, Centrbl. f. d. med. Wissensch. 1892 u. 1894 und VIRCHOW'S Arch. **147**; SPITZER, PFLÜGER'S Archiv **60** u. **67**; SPITZER u. RÖHMANN, Ber. d. deutsch. Chem. Gesellsch. **28**; ABELOUS et BIARNÈS, Arch. de physiol. (5) **7**, **8** u. **9** und Compt. rend. soc. biol. **46**; BERTRAND, Arch. de physiol. (5) **8**, **9** und Compt. rend. **122**, **123**, **124**; BOURQUELOT, Compt. rend. soc. biol. **48** und

dass in Blut und verschiedenen Geweben des Thierkörpers wie auch in Pflanzenzellen Stoffe vorkommen, welche die Fähigkeit, gewisse Oxydationen zu erzeugen, besitzen, und die man deshalb Oxydationsfermente oder Oxydasen genannt hat. Der genaueren Kenntniss von der Natur dieser Oxydationsfermente sind wir ^{Oxydationsfermente.} insoferne etwas näher gerückt, als es SPITZER gelungen ist, aus verschiedenen thierischen Organen, wie aus Leber, Nieren, Hoden, Pankreas, eisenhaltige Nukleoproteide zu isoliren, die als Sauerstoffereger wirken. Diese Proteide, deren Eisengehalt nach SPITZER hierbei von besonderer Bedeutung sein soll, wirken besonders leicht zersetzend auf Wasserstoffhyperoxyd, aber sie können auch in anderer Weise, wie durch die Bildung von Indophenol aus α -Naphthol und Paraphenyldiamin bei Gegenwart von Alkali nachgewiesen werden. In wie weit solche Oxydationsfermente, die man aus todtten Geweben isolirt hat, für die oxydativen Vorgänge im lebenden Thierkörper von Bedeutung sind, lässt sich aber gegenwärtig nicht beurtheilen und fortgesetzte Untersuchungen über die Natur und Wirkungsweise dieser Stoffe müssen also sehr erwünscht sein.

LOEW¹⁾, welcher ebenfalls die Ansicht von einer Aktivirung des Sauerstoffes unter Freiwerden von Sauerstoffatomen bekämpft, sucht die Ursache der Oxydationen in dem aktiven Eiweiss der Zellen. Die lebhafte Bewegung der Atome innerhalb des aktiven Eiweissmoleküles wird auf den Sauerstoff und die ^{Die Ansicht Loew's.} zu oxydirende Substanz übertragen und wenn hierdurch die Lockerung der Moleküle bis zu einem gewissen Grade stattgefunden hat, kommt durch die chemische Affinität die Oxydation zu Stande. Diese Oxydation ist nach LOEW eine katalytische, die eine grosse Analogie mit der Oxydation des Alkohols unter dem Einflusse von Platinschwarz zeigt.

SCHMIEDEBERG²⁾, der gleichfalls die Annahme einer Aktivirung des Sauerstoffes verwirft, ist der Ansicht, dass die Gewebe bei der Vermittlung der Oxydationen nicht die oxydirende Thätigkeit des Sauerstoffes erhöhen, sondern ^{Die Ansicht Schmiedeberg's.} vielmehr auf die zu oxydirenden Substanzen einwirken, indem sie die letzteren der Oxydation zugänglicher machen.

Die vielen verschiedenen Ansichten über das Wesen des Oxydationsvorganges dürften wohl am deutlichsten zeigen, wie wenig Sicheres man über diesen Vorgang weiss. Dass indessen die Oxydationen der Körperbestandtheile nicht mit einem Male und plötzlich, sondern stufenweise, Hand in Hand mit Spaltungen von Statten gehen, lehrt uns das Vorkommen von zahlreichen, intermediären Zersetzungsprodukten im Thierkörper. Dass bei diesen Zersetzungen, ^{Zusammenwirken von Oxydationen und Reduktionen.} ähnlich wie bei gewissen von DRECHSEL³⁾ studirten Oxydationen ausserhalb des Thierkörpers, Oxydationen und Reduktionen in rascher Aufeinanderfolge zusammenwirken, darüber dürften wohl auch die meisten Forscher einig sein.

Compt. rend. **123**; DE REY-PAILLADE l. c.; MEDVEDEW, PFLÜGER'S Arch. **65**; POHL, Arch f. exp. Path. u. Pharm. **38**.

1) O. LOEW, The energy of living protoplasm. London 1896.

2) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **14**.

3) Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) **22**, **29**, **38** und Festschrift f. C. LUDWIG 1887.

wirkung von überhitzten Wasserdämpfen in Fettsäure und Glycerin sich spalten. Diejenigen Temperaturen oder chemischen Reagenzien, welcher man hierbei sich bedient, würden jedoch auf den Thierkörper angewendet, dessen augenblicklichen Tod herbeiführen. Dem thierischen Organismus müssen demnach andere, diesen Agenzien ähnlich wirkende Mittel zur Verfügung stehen, durch welche die fraglichen Prozesse ohne Gefahr für das Leben und die normale Zusammensetzung der Gewebe durchgeführt werden können. Solche Mittel hat man in den sogenannten *ungeformten Fermenten* oder *Enzymen* kennen gelernt.

Die Alkoholgährung wie auch andere Gährungs- und Fäulnisvorgänge betrachtete man bisher allgemein als an die Gegenwart von lebenden Organismen, Gährungspilzen und Spaltpilzen verschiedener Art, gebunden. Der gewöhnlichen, auf den Untersuchungen von PASTEUR gegründeten Ansicht gemäss würden diese Vorgänge als Lebensäusserungen solcher Organismen aufzufassen sein und solchen Mikroorganismen, in erster Linie dem gewöhnlichen Hefepilze, hat man den Namen *organisirte Fermente* oder schlechthin *Fermente* gegeben. Den Namen Fermente hatte man indessen auch gewissen, ihrer Natur nach unbekanntem Stoffen oder Gemengen von Stoffen organischer Herkunft gegeben, welche Produkte der chemischen Arbeit innerhalb der Zelle sind und welche, von der Zelle getrennt, noch ihre charakteristische Wirkung entfalten. Von solchen Stoffen, unter denen als Beispiele Malzdiastase, Lab und die Verdauungsfermente zu nennen sind, können sehr geringfügige Mengen im Stande sein, höchst bedeutende Mengen von anderen Stoffen umzusetzen oder zu zerspalten, ohne dabei eine bleibende chemische Verbindung sei es mit der in Zersetzung begriffenen Substanz oder mit irgend einem ihrer Spaltungs- oder Umwandlungsprodukte einzugehen. Diese, nicht organisirten oder *ungeformten Fermente* werden nunmehr allgemein mit dem von KÜHNE eingeführten Namen *Enzyme* bezeichnet.

Ein Ferment im engeren Sinne würde somit nach dieser Anschauung ein lebendes Wesen sein. Ein Enzym stellt dagegen ein Produkt der chemischen Vorgänge in der Zelle dar, ein Produkt, welches die Zelle überleben und von ihr getrennt noch wirken kann. Die Spaltung des Invertzuckers in Kohlenensäure und Alkohol bei der Gährung betrachtet man also als einen fermentativen Prozess, mit dem Leben des Hefepilzes eng verbunden. Die der Gährung vorangehende Invertirung des Rohrzuckers ist dagegen ein enzymatischer Prozess, welcher von einem in dem Pilze gebildeten Stoffe oder Gemenge von Stoffen, welches von dem Pilze getrennt werden und nach dem Tode des letzteren noch wirksam sein kann, vermittelt wird. In Uebereinstimmung hiermit können auch Fermente und Enzyme einigen chemischen Reagenzien gegenüber ein verschiedenes Verhalten zeigen. Es giebt also eine Menge von Stoffen, unter anderen arsenige Säure, Phenol, Salicylsäure, Borsäure, Fluornatrium, Chloroform, Aether u. d., welche in bestimmter Konzentration die Fermente tödten können, ohne die Wirkung der Enzyme wesentlich zu beeinträchtigen.

Die obige Anschauung von dem Unterschiede zwischen Fermenten und

Fermente.

Enzyme.

Unterschiede
zwischen
Fermenten
und
Enzymen.

Enzymen ist indessen in der letzten Zeit durch die Untersuchungen von E. BUCHNER¹⁾ wesentlich erschüttert worden. Es ist nämlich BUCHNER gelungen, aus der Bierhefe durch Zerreiben und starkes Auspressen derselben einen eiweissreichen Zellsaft zu gewinnen, der in Lösungen von gährungsfähigem Zucker eine kräftige Gährung einleitet. Die von mehreren Seiten erhobenen Einwände, die alle hauptsächlich darauf hinausgehen, dass der ausgepresste Saft noch lebende gelöste Zellsubstanz enthalten soll, haben E. und H. BUCHNER²⁾ durch mehrere wichtige Beobachtungen zu entkräften sich bemüht. Unter diesen Beobachtungen sind namentlich folgende zu nennen. Der wirksame Bestandtheil des Zellsaftes, die Zymase, wird an ihrer Wirkung weder durch Chloroform noch durch Natriumarsenitlösung (1%) wesentlich beeinträchtigt, während diese Stoffe die Gährthätigkeit der lebenden Hefezellen dagegen vollständig vernichten. Ebenso wenig wird die Wirksamkeit der Zymase durch solche Glycerinmengen gehemmt, welche die Gährung mittels der Hefezellen völlig verhindern. Nach BUCHNER ist also die Alkoholgährung nicht unmittelbar an die organisierte Struktur der Zellen gebunden, sondern sie wird durch gelöste, von der Zelle abge sonderte oder von ihr jedenfalls abtrennbare Produkte vermittelt.

Alkoholgährung ohne Hefezellen. Buchner's Untersuchungen.

Wenn die von BUCHNER diesen wichtigen Untersuchungen gegebene Deutung richtig ist, und wenn sie, wie zu erwarten ist, auch auf andere Mikroorganismen sich ausdehnen lässt, so hat man sich die Wirkung der obengenannten gährungs- und fäulnisshemmenden Stoffe in der Weise vorzustellen, dass sie durch Abtöden der Zelle oder durch Lahmlegen ihrer Funktionen die Produktion des wirksamen Stoffes verhindern.

Wenn die Enzyme also ausserhalb der Zelle, d. h. extrazellulär, wirken können, so schliesst dies natürlich jedoch nicht aus, dass einige auch innerhalb der Zelle ihre Wirkungen entfalten und demnach intrazellulär wirksam sind. Als Beispiele derartigen Enzyme sind zu nennen ein Harnstoff zersetzendes Enzym in dem *Micrococcus ureae* und ein anderes, von einem *Bacterium* produziertes Enzym, welches Ameisensäure Kalk in Calciumcarbonat, Kohlensäure und Wasserstoff zerlegt.

Intrazelluläre Enzymwirkung.

Ob es überhaupt bis jetzt gelungen sei, irgend ein Enzym in reinem Zustande zu isoliren, ist fraglich, aber höchst unwahrscheinlich. Darum ist auch die Natur der Enzyme wie auch ihre elementare Zusammensetzung unbekannt. Wie sie bisher erhalten worden, scheinen die Enzyme alle stickstoffhaltig zu sein und den Eiweissstoffen nahe zu stehen. Von vielen Forschern werden die Enzyme sogar als Eiweissstoffe betrachtet, eine Ansicht, die indessen nicht hinreichend begründet ist. Es ist zwar richtig, dass die von einzelnen Forschern isolirten Enzyme als genuine Eiweisskörper sich verhalten haben; aber es ist

Eiweissnatur der Enzyme.

1) E. BUCHNER, Ber. d. deutsch. Chem. Gesellsch. **30** u. **31**; E. BUCHNER und RAPP ebenda **31**.

2) H. BUCHNER, Sitzungsber. d. Gesellsch. f. Morphol. u. Physiol. in München **13** 1897, Hft. 1. wo man auch eine Diskussion über diesen Gegenstand findet. Vergl. ferner: STAVENHAGEN, Ber. d. deutsch. Chem. Gesellsch. **30**.

noch unentschieden, ob das in diesen Fällen isolirte Produkt aus dem reinen Enzyme oder aus von dem Enzyme verunreinigtem Eiweiss bestanden habe.

Aus den Geweben kann man die Enzyme mit Wasser oder Glycerin ausziehen und besonders das letztgenannte, welches sehr haltbare Lösungen liefert findet als Extraktionsmittel der Enzyme grosse Verwendung. Die Enzyme scheinen im Allgemeinen fast diffusionsunfähig zu sein. Sie werden leicht von anderen Stoffen, wenn diese in fein vertheiltem Zustande ausfallen, mit niedergelassen, und auch diese Eigenschaft der Enzyme ist behufs ihrer Reindarstellung vielfach benutzt worden¹⁾. Die Fähigkeit vieler Enzyme, Wasserstoffhyperoxyd zu zerlegen, kommt nach ALEX. SCHMIDT nicht den Enzymen selbst zu, sondern rührt von Verunreinigung mit Protoplasmabestandtheilen her. Dies stimmt gut mit der Beobachtung von JACOBSEN²⁾ an Emulsin, Pankreasenzym und Diastase, dass man durch geeignete Mittel die katalytische Fähigkeit vernichten kann, ohne die spezifische Enzymwirkung abzuschwächen. Bei genügend langdauerndem Erhitzen ihrer Lösungen über + 80° C. werden wenigstens die allermeisten Enzyme regelmässig zerstört. In getrocknetem Zustande dagegen können gewisse Enzyme ein Erhitzen auf 100° C. oder sogar auf 150—160° C. ohne Vernichtung ihrer Wirksamkeit ertragen. Aus ihren Lösungen werden die Enzyme von Alkohol gefällt.

Eigen-
schaften und
Verhalten
der Enzyme
im All-
gemeinen.

Allen Enzymen gemeinschaftliche, charakteristische Reaktionen giebt es nicht und ein jedes Enzym ist nur durch seine spezifische Wirkung und die Verhältnisse, unter welchen letztere sich entfaltet, charakterisirt. So verschiedenartig die Wirkungen der verschiedenen Enzyme auch sein können, so scheint es jedoch für alle gemeinsam zu sein, dass sie durch ihre Gegenwart den Anstoss zu einem Zerfalle von komplizirteren Verbindungen in einfachere geben, wobei die Atome aus einem mehr labilen in einen stabileren Gleichgewichtszustand übergehen, chemische Spannkraft in lebendige Kraft umgesetzt wird und dementsprechend neue Produkte von geringerer Verbrennungswärme als die ursprüngliche Substanz entstehen. Für das Zustandekommen solcher Umsetzungen scheint die Gegenwart von Wasser ein nothwendiges Bedingniss zu sein, und der chemische Vorgang scheint wenigstens bei den genauer studirten Fermentwirkungen, unter Aufnahme von den Bestandtheilen des Wassers von Statten zu gehen.

Wirkungen
der Enzyme.

Die Wirkung der Enzyme kann von äusseren Umständen stark beeinflusst werden. Von besonderer Bedeutung ist die Reaktion der Flüssigkeit. Einzelne Enzyme wirken nur bei saurer, andere und zwar sehr viele dagegen nur bei neutraler oder alkalischer Reaktion. Einige wirken sowohl bei sehr schwach saurer wie bei neutraler oder alkalischer Reaktion, am besten jedoch bei einer bestimmten Reaktion. Die Temperatur übt auch einen sehr wichtigen Einfluss

1) Vergl. BRÜCKE, Wiener Sitzungsberichte 43. 1861.

2) AL. SCHMIDT, Zur Blutlehre. Leipzig 1892; JACOBSON, Zeitschr. f. physiol. Chem. 16.

Wirkung
verschiede-
ner Ein-
flüsse auf
die enzyma-
tischen
Prozesse.

aus. Im Allgemeinen nimmt die Wirkung eines Enzyms mit der Temperatur bis zu einer gewissen Grenze zu. Dieses Optimum ist indessen keine ein für alle Mal bestimmte Grösse, sondern hängt wie auch die zerstörende Wirkung höherer Temperaturen, wesentlich von dem Enzymgehalte und andern Umständen ab ¹⁾. Die Produkte der enzymatischen Prozesse üben, in dem Maasse wie sie sich anhäufen, einen hemmenden Einfluss aus. Zusätze verschiedener Art können theils eine hemmende und theils eine befördernde Wirkung ausüben ²⁾.

Verschiede-
ne Grup-
pen von
Enzymen.

Als Enzyme im eigentlichen Sinne betrachtet man nur solche, die hydrolytische Spaltungen erzeugen. Die drei wichtigsten Gruppen von solchen sind: die *amylolytischen* oder diastatischen, die *proteolytischen* oder eiweisslösenden und die *steatolytischen* oder fettspalteuden Enzyme. Zu den echten Enzymen gehören auch die *Invertine*, welche Doppelzucker in einfache Zuckerarten spalten, die *harnstoffspaltenden* und die besonders in höheren Pflanzen vorkommenden *glykosidspaltenden* Enzyme. Eine besondere Stellung unter den Enzymen nehmen die *Eiweissgerinnungsenzyme* ein. Die Wirkungsweise dieser Enzyme, zu welchen das Chymosin oder kaseinkoagulirende Enzym und das Fibrin-ferment oder blutkoagulirende Enzym gerechnet werden, ist noch weniger bekannt als die der andern. Man nimmt zwar allgemein an, dass es auch hier um eine hydrolytische Spaltung sich handelt, aber ganz sicher bewiesen ist dies jedoch nicht.

Wirkungs-
weise der
Enzyme.

Die Art und Weise, wie die Enzyme wirken, ist noch in Dunkel gehüllt. Von der Voraussetzung ausgehend, dass, wenn bei der Wirkung der Enzyme freie Jouen in Betracht kommen, das elektrische Leitungsvermögen des Wassers in Folge der Einwirkung eines Enzyms auf dessen Substrat erhöht werden muss, hat O. NASSE ³⁾ in Versuchen mit löslicher Stärke und theils gekochter, theils ungekochter Diastase Widerstandsbestimmungen nach KOHLRAUSCH ausgeführt und dabei in der That eine bedeutende Zunahme der Leitfähigkeit in den wirksamen Diastaselösungen beobachtet. In ihren Wirkungen zeigen übrigens die Enzyme in mehrerer Hinsicht grosse Aehnlichkeit mit den sogenannten katalytischen- oder Kontaktwirkungen, und man ist recht allgemein der Ansicht, dass es bei der Enzymwirkung um eine Uebertragung von Bewegung auf die zu spaltende Substanz sich handelt.

Mikro-
organismen.

Wie oben gesagt, sind für die im Verdauungskanale verlaufenden chemischen Prozesse Enzyme von grosser Bedeutung; die Resultate ihrer Wirkungen werden aber daselbst von den im Darne gleichzeitig verlaufenden, von Mikroorganismen vermittelten Fäulnissvorgängen wesentlich kompliziert. Mikroorganismen üben also einen bestimmten Einfluss auf die physiologischen Prozesse im Thier-

1) Vergl. TAMMANN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 16. Vergl. auch PUGLIESI in PFLÜGER's Archiv 69.

2) Vergl. FERMI und PERNOSSI, Zeitschr. f. Hygiene 18. Ein reichhaltiges Verzeichniss der Litteratur über Enzyme findet man bei v. MORACZEWSKI, PFLÜGER's Archiv 69.

3) Rostocker Ztg. 1894.

körper aus. Dass sie aber, wenn sie in die thierischen Säfte oder Gewebe hineingelangen und daselbst sich entwickeln und vermehren, von einer noch grösseren pathologischen Bedeutung werden können, davon legt die von PASTEUR und KOCH begründete moderne Bakteriologie in ihrer Beziehung zu der Lehre von den Infektionskrankheiten ein bedeutungsvolles Zeugnis ab.

Bei der von niederen Organismen vermittelten Fäulnis thierischer Flüssigkeiten oder Gewebe können u. a. auch Verbindungen basischer Natur entstehen. Solche Stoffe sind in menschlichen Leichen zuerst von SELMI gefunden und von ihm Leichenalkaloide oder *Ptomaine* genannt worden. Solche Ptomaine, welche eine Reihe von Forschern, in erster Linie, ausser SELMI, BRIEGER und GAUTIER¹⁾ theils aus Leichentheilen und theils aus faulenden eiweissreichen Gemengen isolirt und dann näher studirt haben, sind als Produkte der durch Fäulnis mikroben vermittelten chemischen Prozesse zu betrachten. Das erste analysirte Ptomain war das von NENCKI²⁾ bei der Fäulnis von Leim mit Pankreas erhaltene *Kollidin*, $C_8H_{11}N$. Später sind von GAUTIER und insbesondere von BRIEGER zahlreiche andere Ptomaine analysirt worden. Einige der Ptomaine sind unzweifelhaft aus Lecithin und anderen sogenannten Extraktivstoffen der Gewebe entstanden; die meisten aber scheinen aus den Proteinsubstanzen selbst durch Zersetzung derselben entstanden zu sein.

Ptomaine

Die Ptomaine, welche sämmtlich der Fettreihe angehören, sind theils sauerstoffhaltig und theils sauerstofffrei. Zu der letzten Gruppe gehört die Mehrzahl der eigentlichen Ptomaine. Die meisten der von BRIEGER isolirten Ptomaine sind Diamine oder von solchen abzuleitende Verbindungen. Unter den Diaminen giebt es zwei, das *Kadaverin* oder Pentamethyldiamin, $C_5H_{14}N_2$, und das *Putrescin* oder Tetramethyldiamin, $C_4H_{12}N_2$, welche ein besonderes Interesse dadurch gewonnen haben, dass sie bei gewissen pathologischen Zuständen, nämlich bei der Cholera und der Cystinurie³⁾ im Darminhalte und im Harn gefunden worden sind. Von den Ptomainen sind einige sehr giftig, während andere nicht giftig sind. Die giftigen nennt man nach dem Vorschlage BRIEGER's *Toxine*.

Diamine.

Die Entstehung von Toxinen bei den durch Fäulnis mikroben bewirkten Zersetzungen legte die Vermuthung nahe, dass die bei den Infektionskrankheiten wirksamen niederen Organismen auch giftige Substanzen erzeugen, welche durch ihre Wirkungen irgend, welche der dabei auftretenden Symptome oder Symptomenkomplexe hervorrufen können. BRIEGER, welcher um das Studium dieser Frage sich sehr verdient gemacht hat, ist es auch gelungen, aus Typhus-

Toxine

1) SELMI, sulle ptomaine od alcaloidi cadaverici e loro importanza in tossicologia, Bologna 1878 nach Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. II. Correspond. v. H. SCHIFF; BRIEGER, Ueber Ptomaine. Theil 1, 2 und 3. Berlin 1885—1886; A. GAUTIER, Traité de chimie appliquée à la physiologie 2. 1873 und Compt. rend. 94

2) Ueber die Zersetzung der Gelatine etc. Bern 1876.

3) Vergl. BRIEGER, Berlin. klin. Wochenschr. 1887; BAUMANN und UDREANSKY, Zeitschr. f. physiol. Chem. 13 und 15; BRIEGER und STADTHAGEN, Berl. klin. Wochenschr. 1889.

kulturen eine auf Thiere giftig wirkende Substanz, das *Typhotoxin*, zu isoliren, und aus Tetanuskulturen wie auch aus dem amputirten Arme eines an Wundstarrkrampf erkrankten Patienten hat er eine andere Substanz, das *Tetanin*, dargestellt, welches Thiere unter Symptomen von ausgebildetem Tetanus tödtet¹⁾.

Wie oben erwähnt, stehen die chemischen Vorgänge bei Thieren und Pflanzen nicht wie Gegensätze einander gegenüber; sie bieten zwar Verschiedenheiten dar, sind aber im Grunde in qualitativer Hinsicht einerlei Art. Alle lebende Zellen der Thier- und Pflanzenwelt sind, wie PFLÜGER sagt, blutsverwandt, aus derselben Wurzel stammend; und wenn die einzelligen pflanzlichen Organismen die Proteinstoffe derart zerlegen können, dass giftige Substanzen entstehen, warum würde denn nicht auch der Thierkörper, der doch nur ein Komplex von Zellen ist, unter physiologischen Verhältnissen ähnliche Stoffe erzeugen können? Es ist in der That auch längst bekannt, dass der Thierkörper einer solchen Fähigkeit mächtig ist; und als allgemein bekannte Zeugnisse dieser Fähigkeit können verschiedene stickstoffhaltige Extraktivstoffe und die giftigen Bestandtheile der Sekrete einiger Thiere genannt werden. Solchen Stoffen basischer Natur, welche regelmässig und unaufhörlich als Zersetzungsprodukte der Proteinsubstanzen im lebenden Organismus entstehen, und welche
 Leukomaïne folglich als physiologische Stoffwechselprodukte anzusehen sind, hat GAUTIER, zum Unterschied von den durch Mikroben erzeugten Ptomainen und Toxinen, den Namen *Leukomaïne* gegeben. Derartige Stoffe, zu denen mehrere längst bekannte thierische Extraktivstoffe zu rechnen sind, hat GAUTIER besonders aus thierischen Geweben, wie den Muskeln, isolirt. Die bisher bekannten Leukomaïne, von denen auch einige in kleinen Mengen giftig sind, gehören, wie es scheint, der Cholin-, der Harnsäure- und der Kreatinigruppe an.

Auch den Leukomaïnen hat man eine gewisse Bedeutung als Krankheits-
 erreger zuerkennen wollen. Man hat nämlich angenommen, dass diese Stoffe, wenn sie in Folge einer unvollständigen Exkretion oder Oxydation im Körper sich anhäufen, zu einer Autointoxikation Veranlassung geben könnten (BOU-
 CHARD u. A.³⁾.

Die Toxine und die giftigen Leukomaïne sind indessen weder die einzigen noch die heftigsten Gifte, die von der Pflanzen- und Thierzelle erzeugt werden. Die Untersuchungen der neueren Zeit haben nämlich gelehrt, dass sowohl höhere Pflanzen wie Thiere giftige Stoffe von, wie man allgemein annimmt, eiweissartiger Natur produziren. Derartige giftige Stoffe sind beispielsweise aus den
 Abrus- und Ricinussamen wie aus dem Gifte von Schlangen, Spinnen und anderen Thieren isolirt worden. Von ganz besonderem Interesse sind in-
 giftige
 Erweiss-
 stoffe,
 Toxal-
 bamine

¹⁾ Vergl. BRIEGER, VIRCHOW'S Arch. **112** und **115**; ferner Sitzungsber. d. Berl. Akad. d. W. 1880 und Berl. klin. Wochenschr. 1888.

²⁾ Bull. soc. chim. **43** und A. GAUTIER, Sur les alcaloïdes dérivés de la destruction bactérienne ou physiologique des tissus animaux. Paris 1886.

³⁾ BOUCHARD, Leçons sur les auto-intoxications dans les maladies. Paris 1887.

dessen die von pathogenen Mikroorganismen erzeugten giftigen Eiweissstoffe. Es sind nämlich aus den Kulturen verschiedener pathogener Mikroben wiederholt Stoffe isolirt worden, die ausserordentlich giftig sind und die das Krankheitsbild der fraglichen Infektion weit genauer reproduziren als die Toxine. Dergleichen Stoffen, deren Eiweissnatur indessen nicht über alle Zweifel erhaben ist, hat man nach dem Vorschlage von BRIEGER und FRÄNKEL den Namen *Toxalbumine* gegeben.

Von nicht geringerem Interesse ist es aber, dass man auch eiweissartige Stoffe kennen gelernt hat — die sogenannten *Alexine* oder Schutzstoffe im Blutserum — welche eine bakterientödtende, bactericide, Wirkung ausüben können. Auf der anderen Seite giebt es aber auch Stoffe von angeblich eiweissartiger Natur, die dem Thierkörper entweder *Immunität* gegen die Infektion mit einer bestimmten Mikrobie oder Schutz gegen das von derselben Mikrobie erzeugte Gift, sogenannte *Gifffestigkeit*, ertheilen. Die ausserordentlich grosse Wichtigkeit dieser Beobachtungen liegt auf der Hand, da die letzteren aber dem eigentlichen Gegenstande dieses Lehrbuches etwas fern liegen, kann hier nicht näher auf sie eingegangen werden ¹⁾.

Immunität
und Gift-
festigkeit.

¹⁾ Aus demselben Grunde können auch keine ausführlicheren Angaben über die bakteriologische Litteratur hier geliefert werden

Zweites Kapitel.

Die Proteinstoffe.

Die Hauptmasse der organischen Bestandtheile der thierischen Gewebe besteht aus amorphen, stickstoffhaltigen, sehr zusammengesetzten Stoffen von hohem Molekulargewichte. Diese Stoffe, welche entweder Eiweisskörper im engeren Sinne oder auch ihnen nahe verwandte Stoffe sind, nehmen durch ihr reichliches Vorkommen unter den organischen Bestandtheilen des Thierkörpers den ersten Rang ein. Aus diesem Grunde sind sie auch zu einer besonderen Gruppe zusammengeführt worden, der man den Namen die *Proteingruppe* (aus *πρωτενο*, ich bin der erste, nehme den ersten Rang ein) gegeben hat. Sämmtliche dieser Gruppe angehörigen Stoffe nennt man *Proteinstoffe*, wenn auch in einzelnen Fällen die Eiweisskörper im engeren Sinne mit demselben Namen bezeichnet werden.

Proteinstoffe im Allgemeinen.

Sämmtliche Proteinstoffe enthalten *Kohlenstoff*, *Wasserstoff*, *Stickstoff* und *Sauerstoff*. Die meisten enthalten auch *Schwefel*, einige daneben *Phosphor* und einige auch *Eisen*, *Kupfer*, *Jod* und *Brom* sind auch in seltenen Fällen gefunden worden. Beim Erhitzen werden alle Proteinstoffe allmählich zersetzt. Sie geben dabei brennbare Gase, Ammoniakverbindungen, Kohlensäure, Wasser, stickstoffhaltige Basen nebst mehreren anderen Stoffen ab und gleichzeitig entwickeln sie einen starken Geruch nach verbranntem Horn oder verbrannter Wolle. Bei tiefgreifender Spaltung mit Säuren liefern sie alle ausser stickstoffhaltigen organischen Basen namentlich reichlich Monoamidosäuren verschiedener Art¹⁾.

Es ist gegenwärtig nicht möglich, eine exakte, den Anforderungen der Wissenschaft entsprechende, auf Grundlage der Eigenschaften, Reaktionen und Zusammensetzung wie auch der Löslichkeits- und Fällbarkeitsverhältnisse der Proteinstoffe basirte Klassifikation derselben durchzuführen. Von einigem Nutzen dürfte jedoch vielleicht die folgende, zum Theil nach HOPPE-SEYLER und

1) Der bisher allgemein herrschenden Anschauung gemäss werden hier als wahre Proteinstoffe nur solche Substanzen bezeichnet, die bei ihrer Spaltung auch Monoamidosäuren liefern. Die Protamine sollen deshalb in einem Anhange zu den Proteinstoffen besprochen werden.

DRECHSEL¹⁾ ausgearbeitete, schematische Uebersicht der bis jetzt besser bekannten und studirten thierischen Proteinstoffe sein²⁾).

I. Eiweisskörper.

Albumine	{ Serumalbumin, Ovalbumin und Laktalbumin.
Globuline	{ Fibrinogen, Myosin, Muskulin, Krystallin.
Nukleoalbumine	{ Kasein (Orovitellin) u. a.
Albuminate	{ Acidalbuminat, Alkalialbuminat.
Albumosen (und Peptone).	
Koagulierte Eiweissstoffe	{ Fibrin; in der Hitze koagulirtes Eiweiss u. a.

II. Proteide.

Hämoglobine	
Glykoproteide	{ Mucine und Mucinoide, Amyloid, Hyalogene, Ichthulin, Helicoproteid u. a.
Nukleoproteide	{ Nukleohiston, Cytoglobin u. a.

Schematische Uebersicht der Proteinstoffe.

III. Albumoide oder Albuminoide.

Keratine.
Elastin.
Kollagen.
Retikulin.

(Fibroin, Sericin, Keratin, Spongin, Conchiolin, Byssus u. a.)

Zu dieser Uebersicht ist indessen zu bemerken, dass man bei Untersuchungen von thierischen Flüssigkeiten und Geweben nicht selten Proteinstoffen begegnet, die schwer oder nicht in das obenstehende Schema einzupassen sind. Andererseits darf man nicht übersehen, dass auch Zwischenstufen zwischen den verschiedenen Gruppen von Eiweissstoffen vorkommen, wodurch eine scharfe Trennung dieser Gruppen von einander sehr erschwert wird.

¹⁾ In einem vorzüglichen Aufsatze über Eiweisskörper in LADENBURG's Handwörterbuch der Chemie 3, 534—589 hat E. DRECHSEL eine sehr vollständige Zusammenstellung der neueren Literatur über die Proteinstoffe bis zum Jahre 1885 geliefert.

²⁾ Die Klassifizierung der Eiweissstoffe ist eine sehr missliche Aufgabe und eine einwandsfreie Klassifikation derselben ist bisher Niemandem gelungen. Unter solchen Umständen und da es wünschenswerth erscheint, die schon bestehende Unsicherheit der gebräuchlichen Nomenklatur nicht noch weiter zu vermehren, hat VERF. sich nicht veranlasst gesehen, das obige Schema zu verändern. Bezüglich anderer Klassifikationsversuche vergl. man NEUMEISTER, Lehrbuch der physiol. Chemie, 2. Aufl. 1897 und WRÓBLEWSKI, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 30.

I. Eiweisskörper.

Die Eiweissstoffe sind nie fehlende Bestandtheile des thierischen und pflanzlichen Organismus. Insbesondere findet man sie im Thierkörper, wo sie die Hauptmasse der festen Bestandtheile der Muskeln, Drüsen und des Blutes darstellen und wo sie übrigens so allgemein verbreitet sind, dass es überhaupt nur wenige thierische Se- und Exkrete, wie Thränen, Schweiß und vielleicht auch Harn giebt, in welchen sie gänzlich fehlen oder nur spurenweise vorkommen.

Sämmtliche Eiweissstoffe enthalten *Kohlenstoff*, *Wasserstoff*, *Stickstoff*, *Sauerstoff* und *Schwefel*¹⁾, einige enthalten ausserdem auch *Phosphor*. *Eisen* findet man gewöhnlich spurenweise in ihrer Asche wenigstens bei einer bestimmten Gruppe von Eiweissstoffen, nämlich den Nucleoalbuminen. Die Zusammensetzung der verschiedenen Eiweissstoffe ist zwar ein wenig abweichend, aber die Schwankungen bewegen sich doch innerhalb verhältnissmässig enger Grenzen. Für die näher studirten, thierischen Eiweissstoffe hat man für die aschefrei gedachte Substanz folgende Grenzwerte gefunden:

C	50,6 — 54,5	p. c.
H	6,5 — 7,3	„
N	15,0 — 17,6	„
S	0,3 — 2,2	„
P	0,42 — 0,85	„
O	21,50 — 23,50	„

Von dem Stickstoffe des Eiweissmoleküles spaltet sich ein Theil bei der Einwirkung von Alkali leicht als Ammoniak ab (NASSE). Ebenso tritt bei Einwirkung von salpetriger Säure auf Proteinsubstanzen nur ein geringer Theil, 1—2 p. c., des Stickstoffes aus, was darauf hindeutet, dass nur ein kleiner Theil davon als Amidogruppen im Proteïn moleküle enthalten ist²⁾. Bei der Einwirkung von siedender Kali- oder Natronlauge scheidet sich regelmässig ein Theil des Schwefels als Schwefelalkali ab und kann mit Bleiacetat nachgewiesen werden (FLEITMANN, DANILEWSKY, KRÜGER, FR. SCHULZ)³⁾. Der Rest lässt sich dagegen nur nach dem Schmelzen mit Alkali und Salpeter als Sulfat nachweisen. Die Relation zwischen dem mit Alkali abspaltbaren und nicht abspaltbaren Schwefel ist bei verschiedenen Eiweissstoffen eine verschiedene, in

1) Eine Ausnahme hiervon machen jedoch das Mykoprotein der Fäulnisbakterien und das Anthraxprotein der Milzbrandbacillen, welche Eiweissstoffe schwefelfrei sind. Vergl. M. NENCKI und F. SCHLAFFER, *Journ. f. prakt. Chem. (N. F.)* **20** und M. NENCKI, *Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch.* **17**.

2) Vergl. O. NASSE, *PELÜGER'S Arch.* **6**; C. PAAL, *Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch.* **29**; H. SCHIFF ebenda S. 1354 und O. LOEW, *Chemiker-Zeitg.* 1896.

3) FLEITMANN, *Abd. d. Chem. u. Pharm.* **66**; DANILEWSKY, *Zeitschr. f. physiol. Chem.* **7**; KRÜGER, *PELÜGER'S Arch.* **43**; FR. SCHULZ, *Zeitschr. f. physiol. Chem.* **25**. Vergl. ferner über die Bindungsform des Schwefels; SUTER ebenda **20** und DECEUSEL, *Centralbl. f. Physiol.* **10**, S. 529.

Elementäre
Zusammen-
setzung.

Stickstoff
und
Schwefel im
Eiweiss.

den meisten der bisher untersuchten Eiweisskörpern beträgt aber der abspaltbare Schwefel etwas weniger als die Hälfte des Gesamtschwefels (SCHULZ). Das Eiweissmolekül enthält also mehrere, mindestens zwei, Atome Schwefel. Das Molekulargewicht des Eiweisses ist schwer genau zu bestimmen und selbst für denselben Eiweisskörper gehen oft die Angaben der verschiedenen Forscher sehr auseinander. Jedenfalls ist das Molekulargewicht regelmässig sehr hoch. Für das Alkalialbuminat, bei dessen Entstehung aus nativem Eiweiss jedoch ein Theil des Schwefels und des Stickstoffes sich abspaltet, hat LIEBERKÜHN die Formel $C_{72}H_{112}N_{18}SO_{32}$ angegeben. Ueber Elementarformeln der Eiweissstoffe vergl. man SCHMIEDEBERG (Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 39).

Die Konstitution der Eiweissstoffe ist trotz zahlreicher Untersuchungen noch unbekannt. Beim Erhitzen von Eiweiss mit Barythydrat und Wasser in geschlossenen Gefässen auf 150—250° C. erhielt SCHÜTZENBERGER¹⁾ eine Menge von Produkten, darunter Ammoniak, Kohlensäure, Oxalsäure, Essigsäure und — als Hauptprodukt — ein Gemenge von Amidosäuren. Dieses Gemenge enthielt, ausser ein wenig Tyrosin und einigen anderen Stoffen, hauptsächlich Säuren von den Reihen $C_nH_{2n+1}NO_2$ (Leucine) und $C_nH_{2n-1}NO_2$ (Leuceine). Sowohl die Leucine wie die Leuceine sollen ihrerseits durch hydrolytische Spaltung aus mehr komplizirten Substanzen von der allgemeinen Formel $C_mH_{2m}N_2O_4$ entstehen. Diese letztgenannten Substanzen sind ihres süssen Geschmackes wegen von SCHÜTZENBERGER Glukoproteine genannt worden. Der Schwefel des Eiweisses lieferte Sulfit. Die drei Stoffe Kohlensäure, Oxalsäure und Ammoniak entstehen in denselben relativen Mengenverhältnissen wie bei der Zersetzung von Harnstoff und Oxamid, weshalb SCHÜTZENBERGER auch das Eiweiss als ein sehr komplexes Ureid oder Oxamid betrachtet hat. Ein solcher Schluss lässt sich indessen aus mehreren Gründen aus dem obigen Zersetzungs Vorgange nicht ziehen.

Zersetzung
des Eiweisses mit
Barythydrat.

Beim Schmelzen von Eiweiss mit Aetzkali entweichen Ammoniak, Methylmercaptan und andere flüchtige Produkte, und es entstehen unter anderem; Leucin, aus welchem dann flüchtige Fettsäuren, wie Essigsäure, Valeriansäure und auch Buttersäure hervorgehen, ferner Tyrosin, aus welchem später Phenol gebildet wird, Indol und Skatol. Beim Sieden mit Mineralsäuren (noch besser beim Sieden mit Salzsäure und Zinnchlorür nach HLASIWETZ und HABERMANN²⁾) liefert das Eiweiss Amidosäuren, wie Leucin, Asparaginsäure, Glutaminsäure und Tyrosin (aus vegetabilischem Eiweiss erhielten SCHULZE und BARBIERI³⁾ α -Phenylamidopropionsäure), ferner Schwefelwasserstoff, Aethylsulfid (DRECHSEL⁴⁾, Leucinimid⁵⁾ Ammoniak und stickstoffhaltige Basen (DRECHSEL).

Zersetzungsprodukte des Eiweisses.

¹⁾ Annal. de Chim. et Phys. (5) 16 und Bull. soc. chim. 23 u. 24.

²⁾ Annal. d. Chem. u. Pharm. 159 u. 169.

³⁾ Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 16.

⁴⁾ Centrabl. f. Physiol. 10.

⁵⁾ Vergl. RITTHAUSEN, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 29 und R. COHN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 22.

Basische
Spaltungs-
produkte.

Unter den von DRECHSEL¹⁾ aus Kasein und darnach auch von seinen Schülern E. FISCHER, M. SIEGFRIED und S. HEDIN aus anderen Eiweisskörpern und Leim durch Sieden mit Salzsäure und Zinnchlorür erhaltenen Basen giebt es eine von der Formel $C_6H_{13}N_3O_2$, bzw. $C_6H_{11}N_3O + H_2O$, welche dem Kreatin, bzw. dem Kreatinin homolog zu sein scheint und von DRECHSEL *Lysatin*, bzw. *Lysatinin* genannt worden ist. Eine andere Substanz, das *Lysin*, hat die Formel $C_6H_{14}N_2O_2$. Sie ist ihrer Formel nach homolog mit dem *Ornithin* von JAFFÉ, $C_5H_{12}N_2O_2$ (vergl. Anhang zu diesem Kapitel), dem sie auch in gewisser Hinsicht ähnelt. Ausser den nun genannten Basen hat HEDIN als Spaltungsprodukte verschiedener Proteinsubstanzen die von SCHULZE und STEIGER zuerst aus etiolirten Lupinenkeimlingen und Kürbiskeimlingen dargestellte Base *Arginin*, $C_6H_{14}N_4O_2$, und ferner das von KOSSEL aus Protaminen dargestellte *Histidin*, $C_6H_9N_3O_2$, erhalten. Unter den Spaltungsprodukten des Kaseins hat DRECHSEL auch *Diamidoessigsäure* gefunden. Beim Sieden mit Barytwasser liefern Lysatinin und Arginin unter anderen Spaltungsprodukten auch Harnstoff, und es ist also möglich, mit diesen Basen als Zwischenstufen durch Hydrolyse allein, ohne Oxydation, aus dem Eiweiss Harnstoff darzustellen.

Zersetzung
durch
Enzyme.

Durch proteolytische Enzyme wird das Eiweiss unter Aufnahme von Wasser zersetzt. Es entstehen erst andere Eiweisskörper von niedrigerem Molekulargewichte — Albumosen und Peptone — und dann bei weiterer Zersetzung Amidosäuren, wie Leucin, Tyrosin und Asparaginsäure. Auch Lysin, Lysatinin, Arginin und Histidin können bei tiefgreifender Zersetzung (bei der Trypsinverdauung) entstehen. Bei tiefgreifender Zersetzung entsteht auch ein Chromogengemenge, welches mit Chlor- oder Bromwasser eine violette Farbe giebt. Dieses Chromogen, welches bei jeder mehr tiefgreifenden, zur Bildung von Leucin und Tyrosin führenden Zersetzung des Eiweisses entsteht, ist von STADELMANN *Proteïnchromogen*, von NEUMEISTER *Tryptophan* genannt worden. NENCKI²⁾ sieht in diesem Chromogen den Mutterstoff verschiedener thierischer Farbstoffe.

Zersetzung
durch
Fäulniss.

Bei der Fäulniss entsteht eine grosse Menge von Substanzen. Auch hier werden in erster Linie dieselben Stoffe wie bei der Zersetzung durch proteolytische Enzyme gebildet; aber es folgt dann eine weitere Zersetzung, wobei eine grosse Anzahl von Stoffen, die theils der Fettreihe und theils der aromatischen Reihe angehören, gebildet werden. Zu jener Reihe gehören Ammoniaksalze der flüchtigen Fettsäuren, wie Kapronsäure, Valeriansäure und Buttersäure, ferner Bernsteinsäure, Kohlensäure, Methan, Wasserstoff, Schwefelwasserstoff, Methylmercaptan u. a. Hierher gehören auch die Ptomaine, die indessen wahrschein-

1) Sitzungsber. d. math.-phys. Klasse der k. sächs. Gesellsch. d. Wissenschaften. 1889. In dem Aufsätze „Der Abbau der Eiweissstoffe“ DU BOIS-REYMOND's Archiv 1891 giebt DRECHSEL eine gute Uebersicht der von ihm und seinen Schülern FISCHER, SIEGFRIED und HEDIN ausgeführten Untersuchungen. Die Litteratur über die hier oben besprochenen Basen findet man im Anhang zu diesem Kapitel.

2) STADELMANN, Zeitschr. f. Biologie 26; NEUMEISTER ebenda S. 329; NENCKI, Schweizer. Wochenschr. f. Pharmacie 1891 und Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 28.

lich durch sehr verschiedenartige chemische Prozesse, auch Synthesen, entstehen dürften.

Die Fäulnisprodukte der aromatischen Reihe lassen sich nach E. SALKOWSKI in drei Gruppen theilen, nämlich: a) die Phenolgruppe, in welche das Tyrosin, die aromatischen Oxyssäuren, das Phenol und Kresol gehören, b) die Phenylgruppe mit der Phenyllessigsäure und der Phenylpropionsäure und endlich c) die Indolgruppe, welche das Indol, Skatol und die Skatolkarbonsäure umfasst. Diese verschiedenen aromatischen Produkte entstehen bei der Fäulnis-Aromatische Fäulnisprodukte. bei Luftzutritt. Bei der Fäulnis des Eiweisses durch anaerobe Spaltpilze bei Abwesenheit von Sauerstoff erhielten NENCKI und BOVET¹⁾ nur p-Oxyphenylpropionsäure, Phenylpropionsäure und Skatollessigsäure. Diese drei Säuren sollen durch nascirenden Wasserstoff aus den drei entsprechenden Amidosäuren, dem Tyrosin, der Phenylamidopropionsäure und der Skatolamidoessigsäure entstehen, und diese drei letztgenannten Amidosäuren sollen also nach NENCKI in dem Eiweissmoleküle präformirt enthalten sein.

Bei der Destillation mit Schwefelsäure liefert das Eiweiss ein wenig Furfur, was die Anwesenheit einer Kohlehydratgruppe in dem Eiweissmoleküle anzuzeigen scheint. Nach PAVY lässt sich sogar aus Eieralbumin ein Kohlehydrat abspalten, welches er als thierisches Gummi betrachtet und aus dem beim Sieden mit einer Säure eine reduzierende Substanz entsteht. Dieses s. g. Kohlehydrat ist nach WEYDEMANN allerdings eine stickstoffhaltige Substanz, aber es ist PAVY auch gelungen, aus Eieralbumin direkt durch Sieden mit Säure die reduzierende Substanz zu gewinnen und ein Osazon derselben darzustellen. Dasselbe Osazon, dessen Schmelzpunkt bei 182—185° liegt, hat KRAWKOW²⁾ aus einigen anderen Eiweissstoffen dargestellt, und er schliesst daraus, dass die Kohlehydrate aus Eiweiss. Kohlehydratgruppe der verschiedenen Eiweissstoffe dieselbe ist. Die Thatsache, dass man aus einigen Eiweissstoffen ein reduzierendes Kohlehydrat — wenn auch nur in geringer Menge — abspalten kann, ist also sicher festgestellt. Die Abspaltung eines Kohlehydrates ist indessen für mehrere rein dargestellte Eiweissstoffe wie Kasein, Vitellin, Myosin und Fibrinogen nicht gelungen. Sie gelang bisher nur, wenn man als Ausgangsmaterial unreines Eiweiss, wie Fibrin oder Gemengen verschiedener Proteinstoffen, wie Laktalbumin, Eieralbumin oder Blutalbumin benutzte. Als Beispiel mag angeführt werden, dass SPENZER aus dem besonders gereinigten Ovalbumin ebenso wenig wie K. MÖRNER ein reduzierendes Kohlehydrat darstellen konnte, während dies anderen Forschern gelungen ist, ein Verhalten, welches wahrscheinlich dadurch zu erklären ist, dass das Hühnereiweiss ein Gemenge von mehreren Substanzen ist, unter denen

1) SALKOWSKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. **12**, S. 215; NENCKI und BOVET, Monatsheft f. Chem. **10**

2) PAVY, The Physiology of the Carbohydrates. London 1894; WEYDEMANN, Ueber das sog. thierische Gummi etc. Inaug.-Dissert. Marburg 1896; KRAWKOW, PFLÜGER'S Arch. **65**.

auch ein von HOFMEISTER¹⁾ dargestelltes krystallisirendes Ovalbumin, welches offenbar ein Glykoproteid ist, sich vorfindet. Die wichtige Frage, in wie weit eine Kohlehydratgruppe aus ganz reinen, von Glykoproteiden nicht verunreinigten Eiweissstoffen abgespalten werden könne, ist also einer fortgesetzten Prüfung bedürftig.

Bei Oxydation von Eiweiss in saurer Flüssigkeit hat man flüchtige fette Säuren, deren Aldehyde, Nitrile und Ketone, ferner Cyanwasserstoff (bei Oxydation mittels Chromat und Säure) Benzoesäure u. a. erhalten. Salpetersäure giebt verschiedene Nitroprodukte: VAN DER PANT's Xanthoproteinsäure, LOEW's Trinitroalbumin oder Oxytrinitroalbumin, Nitrobenzoesäure u. a. Mit Königswasser erhält man Fumarsäure, Oxalsäure, Chlorazol u. a. Durch Einwirkung von Brom unter starkem Druck hat man eine Menge von Derivaten wie: Bromanil und Tribromessigsäure, Bromoform, Lencin, Lencinimid, Oxalsäure, Tribromamidobenzoësäure, Peptone und humusähnliche Stoffe erhalten.

Oxydations-
produkte
des
Eiweisses.

Bei trockener Destillation liefert das Eiweiss eine Menge Zersetzungsprodukte von widrigem, brenzlichem Geruch und hinterlässt eine poröse, glänzende, stickstoffhaltige Kohle. Die Destillationsprodukte sind theils eine alkalisch reagirende Flüssigkeit von brenzlichem Geruch, welche Ammoniumcarbonat und Acetat, Ammoniumsulfid, Cyanammonium, brenzliche Öle u. a. enthält, und theils ein aus Kohlenwasserstoffen, stickstoffhaltigen Basen der Anilin- und Pyridinreihen und einer Menge von unbekanntem Stoffen bestehendes braunes Öl.

Es kann hier nicht auf sämmtliche, bei der Behandlung des Eiweisses mit verschiedenen Reagenzien entstehende Produkte eingegangen werden; aus dem schon Mitgetheilten ergibt sich jedoch, dass die bei der Eiweisszersetzung entstehenden Stoffe theils der Fettreihe und theils der aromatischen Reihe angehören. Ob in dem Eiweissmoleküle nur eine oder mehrere aromatische Gruppen präformirt enthalten sind, darüber ist man nicht einig. Nach NENCKI soll das Eiweiss die obengenannten drei aromatischen Gruppen: das Tyrosin (Oxyphenylamidopropionsäure), die Phenylamidopropionsäure und die Skatolamidoessigsäure enthalten. MALY²⁾ dagegen fand es wegen des Verhaltens der von ihm dargestellten Oxyprotosulfonsäure nicht nothwendig, mehr als eine aromatische Gruppe im Eiweissmoleküle anzunehmen.

Oxyprotosulfonsäure.

Durch Oxydation von Eiweiss mit Kaliumpermanganat hat nämlich MALY eine Säure, die Oxyprotosulfonsäure, **C** 51,21; **H** 6,89; **N** 14,56; **S** 1,77; **O** 25,54 p. c., erhalten, welche kein Spaltungs-, sondern ein Oxydationsprodukt ist, in welchem die Gruppe SH in SO₂OH übergegangen ist. Diese Säure giebt nicht die, durch Gegenwart von aromatischen Hydroxyderivaten bedingte Farbenreaktion mit dem MILLON'schen Reagenze (vergl. unten) und sie liefert nicht bei ihrer Zersetzung die gewöhnlichen aromatischen Spaltungsprodukte des Eiweisses. Trotzdem fehlt ihr nicht die aromatische Gruppe, aber diese scheint in ihr in einer anderen Bindung als in gewöhnlichem Eiweiss enthalten zu sein. Bei der Oxydation mit Chromat und Säure tritt diese Gruppe als Benzoesäure und beim Schmelzen mit Alkali als Benzol aus.

1) SFENZER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **24**; K. MÖRNER, Centralbl. f. Physiol. **7**; HOFMEISTER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **24**, S. 169.

2) MALY, Wien. Sitzungsber. **91** u. **97**; auch Monatshefte f. Chem. **6** u. **9**. Vergl. auch BONDZYNSKI und ZOJA, Zeitschr. f. physiol. Chem. **19**.

Bei fortgesetzter Oxydation entsteht aus der Oxyprotosulfonsäure eine neue, amorphe Säure, die Peroxyprotosäure, **C** 46,22; **H** 6,43; **N** 12,30; **S** 0,96; **O** 34,09 p. e., die noch die Biuretprobe giebt, von den meisten eiweissfällenden Reagenzien aber nicht gefällt wird.

Peroxy-
protosäure.

Wie bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat kann das Eiweiss auch durch Einwirkung von Halogenen derart verändert werden, dass es bei dem ursprünglichen Gehalte an Schwefel keinen durch Alkali abspaltbaren Schwefel enthält und ferner weder die MILLON'sche Reaktion giebt, noch als Spaltungsprodukt Tyrosin liefert. Bei der Einwirkung von Chlor, Brom und Jod auf Eiweissstoffe tritt hierbei das Halogen in mehr oder weniger fester Bindung in das Eiweiss hinein (LOEW, BLUM, BLUM und VAUBEL, LIEBRECHT, HOPKINS und BROOK, HOFMEISTER) und je nach der Verfahrungsweise kann man Derivate von verschiedenem aber konstantem Halogengehalt darstellen (HOPKINS und PINKUS¹).

Haloid-
derivate des
Eiweisses.

Bei der Fäulniss des Eiweisses wie auch bei der Zersetzung desselben mit Säuren oder Alkalien (und gewissen Enzymen) entstehen, wie oben bemerkt, unter anderen Produkten Amidosäuren, was man mit Rücksicht auf die wahrscheinliche Entstehungsweise des Eiweisses eine gewisse Bedeutung beigelegt hat. Man betrachtet es nämlich als sehr wahrscheinlich, dass bei der Eiweiss-synthese in der Pflanze aus dem Ammoniak oder der Salpetersäure des Bodens in erster Linie Amidosäuren oder Säureamide — unter denen vor Allem das Asparagin eine wichtige Rolle spielen soll — entstehen, aus denen dann unter Einwirkung von Glukose oder anderen stickstofffreien Verbindungen die Eiweisskörper hervorgehen sollen.

Entstehungs-
weise
der Ei-
weissstoffe.

Die drei basischen Stoffe Lysin, Arginin und Histidin entstehen, wie KOSSEL gezeigt hat, als Spaltungsprodukte einer Gruppe von Stoffen, den Protaminen, welche, wie erst MIESCHER und dann KOSSEL gezeigt haben, im Fischsperma als Verbindungen mit Nukleinsäure (vergl. Kap. 5) vorkommen. Die Protamine (vergl. Anhang zu diesem Kapitel) sind basische Stoffe, die einzelne Reaktionen mit den Eiweissstoffen gemeinsam haben, die aber als Spaltungsprodukte keine Amidosäuren liefern. Da sie dieselben basischen Produkte wie das Eiweiss liefern, kann man sie nach KOSSEL gewissermassen als den Kern des Eiweissmoleküles betrachten, und durch Anlegung von anderen Atomgruppen, Monoamidosäuren u. a. an diesen Kern können die verschiedenen Eiweissstoffe entstehen²).

Protamine
als Eiweiss-
kern.

In nächster Beziehung zu dem nun Gesagten steht die Frage, in wie weit es möglich ist, eiweissähnliche Substanzen durch Synthese darzustellen. In dieser Beziehung ist daran

¹) LOEW, Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) **31**; BLUM, Münch. med. Wochenschr. 1896; BLUM und VAUBEL, Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) **57**; LIEBRECHT, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. **30**; HOPKINS und BROOK, Journ. of Physiol. **22**; HOPKINS und PINKUS, Ber. der deutsch. chem. Gesellsch. **31**; F. HOFMEISTER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **24**.

²) KOSSEL, Sitzungsber. d. Gesellsch. zur Beförd. d. ges. Naturwissensch. zu Marburg, Nr. 5, 1897 und Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**.

Synthese
eiweissähn-
licher Stoffe.

zu erinnern, dass es in erster Linie GRIMAUx, dann aber auch SCHÜTZENBERGER und PICKERING¹⁾ gelungen ist, mit Hilfe von Phosphorpentachlorid oder -pentoxid wie auch durch Erhitzen allein aus verschiedenen Amidosauren theils für sich und theils in Gemengen mit anderen Stoffen wie Biuret, Alloxan, Xanthin oder Ammoniak Substanzen darzustellen, die in mehreren Beziehungen den Eiweissstoffen ähneln, wenn sie auch nicht als genuine Eiweissstoffe zu bezeichnen sind. Von noch grösserer Bedeutung wären unzweifelhaft die von LILLENFELD²⁾ mitgetheilten Synthesen von Jeim- oder albumoseähnlichen Substanzen, wenn die Angaben dieses Forschers bei einer Nachprüfung als richtig sich erweisen würden.

Allgemeine
Eigen-
schaften der
Eiweiss-
stoffe.

Die thierischen Eiweissstoffe sind geruch- und geschmacklos, in den meisten Fällen amorph. Die in den Eiern einiger Fische und Amphibien vorkommenden Krystalloide (Dotterplättchen) bestehen nicht aus reinem, sondern aus stark lecithinhaltigem Eiweiss, wie es scheint an Mineralstoffe gebunden. Aus mehreren Pflanzensamen ist krystallisirendes Eiweiss³⁾ dargestellt worden und auch die Darstellung von krystallirtem thierischem Eiweiss ist in neuerer Zeit gelungen (vergl. Serum- und Eialbumin Kap. 6 und 13). In trockenem Zustande stellen die Eiweissstoffe ein weisses Pulver oder gelbliche, harte, in dünneren Schichten durchsichtige Lamellen dar. Einige Eiweissstoffe lösen sich in Wasser, andere dagegen nur in salzhaltigen oder schwach alkalischen, bezw. sauren Flüssigkeiten, während andere wiederum auch in solchen unlöslich sind. Alle Eiweissstoffe hinterlassen bei ihrer Verbrennung etwas Asche, und es ist deshalb auch fraglich, ob es überhaupt irgend einen in Wasser ohne Beihilfe von Mineralstoffen löslichen Eiweisskörper gebe. Jedenfalls ist es noch nicht ganz sicher gelungen, einen nativen Eiweisskörper ohne Aenderung seiner Zusammensetzung oder Eigenschaften ganz frei von Mineralstoffen zu erhalten⁴⁾. Die Eiweissstoffe sind in den allermeisten Fällen von ausgeprägter kolloider Natur. Sie diffundiren im Allgemeinen nicht oder nur sehr wenig durch eine thierische Membran oder Pergamentpapier, und das Eiweiss hat also im Allgemeinen ein sehr hohes osmotisches Aequivalent. Die Eiweissstoffe sind optisch aktiv und drehen die Ebene des polarisirten Lichtes nach links.

Verhalten
einer Ei-
weisslösung
beim Er-
hitzen.

Beim Erhitzen der Lösung eines nativen Eiweisskörpers wird das Eiweiss bei einer für verschiedene Eiweissstoffe verschiedenen Temperatur verändert, und bei passender Reaktion und im Uebrigen günstigen äusseren Bedingungen, wie z. B. bei Gegenwart von Neutralsalzen, können die meisten Eiweisskörper dabei in fester Form als geronnenes oder „kongulirtes“ Eiweiss sich ausscheiden. Die für verschiedene Eiweisskörper verschiedenen Temperaturen, bei welchen in neutraler, salzhaltiger Lösung die Gerinnung erfolgt, hat man in vielen Fällen

1) Vergl. PICKERING, King's College London, *Physiol. Laborat. Collect. Papers* 1897, wo auch die Arbeiten von GRIMAUx citirt sind; ferner *Journ. of Physiol.* **18** und *Proceed. Roy. Soc.* **60**, 1897; SCHÜTZENBERGER, *Compt. rend.* **106** u. **112**.

2) DU BOIS-REYMOND's *Arch.* 1894; *Physiol. Abth.* S. 383 u. 555.

3) Vergl. MASCHKE, *Journ. f. prakt. Chem.* **74**; DRECHSEL ebenda (N. F.) **19**; GRÜBLER ebenda (N. F.) **23**; RITTHAUSEN ebenda (N. F.) **25**; SCHMIEDEBERG, *Zeitschr. f. physiol. Chem.* **1**; WEYL ebenda **1**.

4) Vergl. E. HARNACK, *Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch.* **22**, **23**, **25**; WERIGO, PFLÜGER's *Arch.* **48**; BÜLOW, PFLÜGER's *Arch.* **58**.

als gutes Mittel zum Nachweis und zur Trennung verschiedener Eiweissstoffe benutzt. Ueber die Brauchbarkeit dieses Mittels sind indessen die Ansichten etwas getheilt ¹⁾.

Von allgemeinen Eiweissreaktionen giebt es eine grosse Anzahl. Hier können nur die wichtigsten angeführt werden. Um die Uebersicht derselben zu erleichtern, werden sie hier auf folgende 2 Gruppen vertheilt.

A. Fällungsreaktionen der Eiweisskörper.

1. Die *Koagulationsprobe*. Eine alkalische Eiweisslösung gerinnt beim Sieden nicht, eine neutrale nur theilweise und unvollständig und die Reaktion muss deshalb etwas sauer sein. Man erhitzt die neutralisirte Flüssigkeit zum Sieden und setzt erst nach dem Aufkochen vorsichtig die passende Menge Säure zu. Es entsteht dabei ein flockiger Niederschlag und das von ihm getrennte Filtrat ist bei richtiger Arbeit wasserklar. Verwendet man zu der Probe verdünnte Essigsäure, so kann man zu der siedend heissen Lösung, je nach dem Eiweissgehalte, auf je 10—15 cem Flüssigkeit 1, 2 bis 3 Tropfen, wenn vor dem Zusatze jedes neuen Tropfens zum Sieden erhitzt wird, zusetzen. Verwendet man dagegen verdünnte Salpetersäure, so müssen auf die obengenaunte Menge Flüssigkeit, ebenfalls erst nach vorausgegangenem Aufkochen, 15—20 Tropfen Salpetersäure zugesetzt werden. Setzt man nur wenige Tropfen Salpetersäure zu, so entsteht eine lösliche Verbindung von Säure und Eiweiss, welche erst von mehr Säure gefällt wird. Einer salzarmen Eiweisslösung soll man erst etwa 1 p. c. NaCl zusetzen, weil die Kochprobe sonst, besonders bei Anwendung von Essigsäure und Gegenwart von nur wenig Eiweiss, leicht missglückt. 2. *Verhalten zu Mineralsäuren bei Zimmertemperatur*. Das Eiweiss wird von den drei gewöhnlichen Mineralsäuren und von Metaphosphorsäure, nicht aber von Orthophosphorsäure, gefällt. Wird Salpetersäure in einem Reagenzglaschen vorsichtig mit einer Eiweisslösung überschüttet, so tritt an die Berührungsstelle eine weisse, undurchsichtige Scheibe von gefälligem Eiweiss auf (HELLER's Eiweissprobe). 3. *Fällbarkeit durch Metallsalze*, wie Kupfersulfat, neutrales und basisches Bleiacetat (in nicht zu grosser Menge), Quecksilberchlorid u. a. Hierauf gründet sich die Anwendung des Eiweisses als Gegengift bei Vergiftungen mit Metallsalzen. 4. *Fällbarkeit durch Ferro- oder Ferricyankalium in essigsaurer Flüssigkeit*, wobei jedoch die relativen Mengen des Reagenzes, des Eiweisses und der Säure nicht unwesentlich auf die Empfind-

Fällungsreaktionen der Eiweisskörper.

¹⁾ Vergl. HALLIBURTON, Journ. of Physiol. 5 u. 11. CORIN & BERAARD, Bull. de l'Acad. roy. de Belg. 15; HAYCRAFT und DUGGAN, Brit. med. Journ. 1890 und Proc. Roy. Soc. Edinb. 1889; CORIN et ANSIAUX, Bull. de l'Acad. roy. de Belg. 21; L. FRÉDERICQ, Centralbl. f. Physiol. 3; HAYCRAFT ebenda 4; HEWLETT, Journ. of Physiol. 13; DUCLAUX, Annal. Institut Pasteur 7. Ueber die Beziehungen der Nentralsalze zur Hitzegerinnung des Albumins vergl. man ferner J. STARKE, Sitzungsber. d. Gesellsch. f. Morph. u. Physiol. in München 1897.

lichkeit einwirken. 5. *Fällbarkeit durch Neutralsalze*, wie Na_2SO_4 oder NaCl , bis zur Sättigung in die mit Essig-säure oder etwas Salzsäure *angesäuerte* Flüssigkeit eingetragen. 6. *Fällbarkeit durch Alkohol*. Die Lösung darf nicht alkalisch reagieren, sondern muss neutral oder sehr schwach sauer sein. Sie muss ausserdem eine genügende Menge Neutralsalz enthalten. 7. *Fällbarkeit durch Gerbsäure* in essigsaurer Flüssigkeit. Bei Abwesenheit von Neutralsalz oder bei Gegenwart von freier Mineralsäure kann die Fällung ausbleiben. Nach Zusatz von einer genügenden Menge Natriumacetat kommt in beiden Fällen der Niederschlag zum Vorschein. 8. *Fällbarkeit durch Phosphorwolfram- oder Phosphormolybdänsäure* bei Gegenwart von freier Mineralsäure. *Kaliumquecksilberjodid* und *Kaliumwismuthjodid* fallen ebenfalls eine mit Salzsäure angesäuerte Eiweisslösung. 9. *Fällbarkeit durch Pikrinsäure* nach Ansäuern mit einer organischen Säure. 10. *Fällbarkeit durch Trichloressigsäure* in einer Konzentration von 2—5 p. c. und durch *Salicylsulfonsäure*. Das Eiweiss wird übrigens von Nukleinsäure, Taurocholsäure und Chondroitinschwefelsäure bei saurer Reaktion gefällt.

B. Färbungsreaktionen der Eiweisskörper.

1. *Die MILLON'sche Reaktion*¹⁾. Eine Lösung von Quecksilber in Salpetersäure, welche etwas salpetrige Säure enthält, giebt in Eiweisslösungen einen Niederschlag, welcher bei Zimmertemperatur langsamer, beim Kochen dagegen rasch roth gefärbt wird und auch der Flüssigkeit eine stärkere oder schwächere rothe Farbe geben kann. Auch feste Eiweisskörper werden von dem Reagenze in derselben Weise gefärbt. Diese Reaktion, welche durch die Gegenwart einer aromatischen Gruppe in dem Eiweiss bedingt ist, geben auch das Tyrosin und andere Benzolderivate mit einer oder zwei Hydroxylgruppen in dem Benzolkerne²⁾. 2. *Die Xanthoproteinsäurereaktion*. Mit starker Salpetersäure geben die Eiweisskörper in der Siedehitze gelbe Flöckchen oder eine gelbe Lösung. Nach Uebersättigen mit Ammoniak oder Alkalien wird die Farbe orangegeb. 3. *Die Reaktion von ADAMKIEWICZ*. Setzt man einem Gemenge von 1 Vol. konzentrirter Schwefelsäure und 2 Vol. Eisessig ein wenig Eiweiss zu, so wird die Flüssigkeit, langsamer bei Zimmertemperatur und rascher beim Erwärmen, schön rothviolett. Der Leim giebt, zum Unterschiede vom Eiweiss, diese Reaktion nicht. 4. *Die Biuretprobe*. Setzt man einer Eiweisslösung erst Kali- oder Natronlauge und dann tropfenweise eine verdünnte Kupfersulfat-

Färbungs-
reaktionen
der Eiweiss-
körper.

¹⁾ Das Reagenz erhält man auf folgende Weise: Man löst 1 Theil Quecksilber in 2 Theilen Salpetersäure von 1,42 spez. Gewicht zunächst in der Kälte, dann unter Erwärmen. Nach vollständiger Lösung des Quecksilbers fügt man zu 1 Vol. der Lösung 2 Vol. Wasser, lässt einige Stunden stehen und giesst die Flüssigkeit vom Bodensatz ab.

²⁾ Vergl. O. NASSE, Sitzungsber. d. Naturforsch.-Gesellsch. zu Halle 1879 und VAUBEL und BLUM, Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) 57.

lösung zu, so nimmt sie mit steigenden Kupfersalzmengen eine erst röthliche, dann rothviolette und zuletzt violettblaue Farbe an. 5. Von *konzentrierter Salzsäure* kann das Eiweiss beim Erhitzen mit violetter oder, wenn das Eiweiss erst mit warmem Alkohol ausgekocht und mit Aether gewaschen worden (LIEBERMANN¹⁾), mit einer schön blauen Farbe gelöst werden. 6. Mit *konzentrierter Schwefelsäure und Zucker* (in geringer Menge) können die Eiweissstoffe eine schöne rothe Farbe geben. Die Farbenreaktionen sind allen Eiweisskörpern gemeinsam.

Mehrere dieser Farbenreaktionen sind, wie SALKOWSKI²⁾ gezeigt hat, an die aromatischen Spaltungsprodukte des Eiweisses gebunden. Die MILLON'sche Reaktion geben nur die Substanzen der Phenolgruppe; die Xanthoproteinreaktion die der Phenolgruppe und das Skatol, bezw. die Skatolkarbonsäure. Die LIEBERMANN'sche Reaktion giebt keines der aromatischen Spaltungsprodukte. Die Reaktion von ADAMKIEWICZ geben nur die Stoffe der Indolgruppe, insbesondere die Skatolkarbonsäure. Diese Reaktion wird übrigens als eine Furfurolreaktion angesehen, bei deren Zustandekommen sowohl eine Kohlhydratgruppe wie eine aromatische Gruppe im Eiweiss theilhaftig sind. Die LIEBERMANN'sche wie auch die Reaktion mit Schwefelsäure und Zucker scheinen ebenfalls Furfurolreaktionen zu sein. Die Biuretreaktion wird nicht nur mit Eiweiss, Protamin und Biuret sondern auch mit künstlich dargestellten Kolloiden (GRIMAUZ, PICKERING) und vielen Diamiden erhalten. Nach H. SCHIFF³⁾ bedarf es zur Hervorrufung dieser Reaktion mindestens zweier Gruppen ($-\text{CO}\cdot\text{NH}_2$), die im Moleküle an ein einziges Atom Kohlenstoff oder Stickstoff gebunden oder durch eine oder mehrere Gruppen ($-\text{CO}\cdot\text{NH}$) in offener Kette vereinigt sind. Beide Gruppen $\text{CO}\cdot\text{NH}_2$ können auch direkt vereinigt sein wie im Oxamid. Ein natürliches Zersetzungsprodukt des Eiweisses, welches die Biuretreaktion giebt, ist das Asparagin. Das Urobilin giebt auch eine biuretähnliche Reaktion, und der Umstand, dass eine Substanz die Biuretreaktion giebt, ist allein kein Beweis für die Proteinnatur derselben.

Farben-
reaktionen.

Einem und demselben Eiweissreagenze gegenüber können verschiedene Eiweisskörper eine etwas verschiedene Empfindlichkeit zeigen, und es ist aus diesem Grunde nicht möglich, für jede einzelne Reaktion eine für alle Eiweisskörper zutreffende Empfindlichkeitsgrenze anzugeben. Unter den Fällungsreaktionen nimmt (wenn man von den Peptonen und einigen Albumosen absieht) die HELLEN'sche Probe ihrer Empfindlichkeit (wenn sie auch nicht die empfindlichste Reaktion ist) und leichten Ausführung wegen einen hervorragenden Platz ein. Unter den Fällungsreaktionen dürften sonst die Fällung mit basischem Bleiacetat (bei sehr vorsichtiger und korrekter Arbeit) wie auch die Reaktionen 6, 7, 8, 9 und 11 die empfindlichsten sein. Die Farbenreaktionen 1—4 zeigen eine mit der Reihenfolge, in welcher sie angeführt worden, abnehmende Empfindlichkeit.

Empfind-
lichkeit der
Eiweiss-
reaktionen.

Keine Eiweissreaktion ist an und für sich charakteristisch, und bei der Untersuchung auf Eiweiss darf man deshalb auch nicht mit einer einzigen Reaktion sich begnügen. Es müssen vielmehr stets mehrere Fällungs- und Färbungsreaktionen in Anwendung kommen.

Zur quantitativen Bestimmung der gerinnbaren Eiweissstoffe kann man mit Vortheil der Kochprobe mit Essigsäure sich bedienen, welche Probe bei sorgfältiger Arbeit sehr genaue Resultate liefert. Man setzt der eiweisshaltigen Flüssigkeit 1—2 p. c. Kochsalz zu oder man verdünnt sie bei reichlicherem Ei-

1) Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1887.

2) Zeitschr. f. physiol. Chem. 12.

3) Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 29.

weissgehalte mit einer passenden Menge Kochsalzlösung von obigem Prozentgehalte und neutralisirt dann genau mit Essigsäure. In kleinen abgemessenen Portionen der neutralisirten Flüssigkeit bestimmt man dann die Menge Essigsäure, die der vorher im Wasserbade erhitzten Portion zugesetzt werden muss, damit die Ausscheidung des Eiweisses so vollständig werde, dass das Filtrat mit der HELLER'schen Probe keine Eiweissreaktion giebt. Darauf erhitzt man eine abgewogene oder abgemessene, grössere Flüssigkeitsmenge im Wasserbade, setzt dann allmählich unter Umrühren die berechnete Menge Essigsäure zu und erhitzt noch einige Zeit. Man filtrirt nun, wäscht mit Wasser aus, extrahirt dann mit Alkohol und endlich mit Aether, trocknet, wägt, äschert ein und wägt von Neuem. Bei richtiger Arbeit darf das Filtrat keine Reaktion mit der HELLER'schen Probe geben. Diese Methode eignet sich für die allermeisten Fälle und besonders für solche, in welchen man das Filtrat behufs der quantitativen Bestimmung anderer Stoffe weiter verarbeiten will.

Zur quantitativen Bestimmung kann auch die Ausfällung des Eiweisses mit Alkohol benutzt werden. Die Flüssigkeit wird erst genau neutralisirt, nöthigenfalls mit etwas NaCl versetzt und darauf so viel Alkohol zugefügt, dass der Gehalt an wasserfreiem Alkohol 70—80 p. c. Vol. beträgt. Der Niederschlag wird nach 24 Stunden auf dem Filtrum gesammelt, mit Alkohol und Aether extrahirt, getrocknet, gewogen, eingeäschert und wieder gewogen. Diese Methode ist nur brauchbar, wenn die Flüssigkeit ausser Eiweiss keine in Alkohol unlöslichen Substanzen, wie z. B. Glykogen, enthält.

Bei Anwendung sowohl dieser Methode wie der vorigen können sehr kleine Eiweissmengen in dem Filtrate zurückbleiben. Diese Spuren können in der Weise bestimmt werden, dass man die Filtrate genügend konzentriert, etwa ausgeschiedenes Fett durch vorsichtiges Schütteln mit Aether entfernt und darauf mit Gerbsäurelösung fällt. Von dem mit kaltem Wasser gewaschenen und dann getrockneten Gerbsäureniedererschlage können rund 63 p. c. als Eiweiss berechnet werden.

In vielen Fällen kommt man zu guten Resultaten, wenn man sämmtliches Eiweiss mit Gerbsäure ausfällt und den gewaschenen Niederschlag zur Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl verwendet. Durch Multiplikation des gefundenen Stickstoffes mit 6,25 erhält man die Menge des Eiweisses.

Zur Abscheidung des Eiweisses aus einer Flüssigkeit kann man in den meisten Fällen die Kochprobe mit Essigsäure verwenden. Kleine, in Lösung zurückbleibende Reste von Eiweiss können durch Sieden mit eben gefälltem Bleikarbonat oder mit Ferriacetat nach einem von F. HOFMEISTER näher angegebenen Verfahren¹⁾ entfernt werden. Muss man das Kochen einer Flüssigkeit vermeiden, so kann man das Eiweiss durch sehr vorsichtigen Zusatz von Bleiacetat oder durch Zusatz von Alkohol ausfällen. Enthält die Flüssigkeit Stoffe, welche, wie das Glykogen, von Alkohol gefällt werden, so entfernt man das Eiweiss durch abwechselnden Zusatz von Kaliumquecksilberjodid und Salzsäure (vergl. Kap. 8, die Glykogenbestimmung) oder auch mit Trichloressigsäure nach OBERMAYER und FRÄNKEL²⁾.

¹⁾ Zeitschr. f. physiol. Chem. 2 u. 4.

²⁾ OBERMAYER, Wien. med. Jahrbücher 1888; FRÄNKEL, PFLÜGER's Arch. 52 u. 55.

Quantitative
Eiweiss-
bestimmung
mittels der
Kochprobe.

Quantitative
Eiweiss-
bestimmung
mit Alkohol.

Abscheid-
ung des Ei-
weisses aus
einer Flüssig-
keit.

Uebersicht der wichtigsten Eigenschaften der verschiedenen Hauptgruppen von Eiweissstoffen.

Diejenigen Eiweissstoffe, die der gewöhnlichen Ansicht nach in den thierischen Säften und Geweben vorgebildet sind und aus ihnen mit Erhaltung ihrer ursprünglichen Eigenschaften durch indifferente chemische Mittel isolirt werden können, nennt man native Eiweisskörper. Aus den nativen Eiweisskörpern können durch Erhitzen, durch Einwirkung verschiedener chemischer Reagenzien, wie Säuren, Alkalien, Alkohol u. a., wie auch durch proteolytische Enzyme neue Eiweissmodifikationen mit anderen Eigenschaften entstehen. Diese neuen Eiweissstoffe nennt man zum Unterschied von den nativen denaturirte Eiweisskörper. Unter den in dem Schema S. 17 aufgenommenen Gruppen von Eiweissstoffen gehören die Albumine, Globuline und Nuklealbumine zu den nativen und die Acid-, resp. Alkalialbuminate, die Albumosen, die Peptone und die koagulirten Eiweissstoffe zu den denaturirten.

Native und denaturirte Eiweisskörper.

Die nativen Eiweisskörper können ohne Aenderung ihrer Eigenschaften von hinreichenden Mengen Neutralsalz ausgefällt werden, wobei die einzelnen Eiweisskörper den verschiedenen Neutralsalzen gegenüber verschieden sich verhalten. So werden einige schon von NaCl, andere erst von $MgSO_4$ und andere wiederum erst von $(NH_4)_2SO_4$, welches ein Fällungsmittel für fast alle Eiweisskörper ist, gefällt. Dieses verschiedene Verhalten wie auch die verschiedene Löslichkeit in Wasser und verdünnter Salzlösung werden gegenwärtig als wichtige charakteristische Unterscheidungsmerkmale zwischen verschiedenen Eiweissstoffen und Gruppen von solchen benutzt, wenn man auch zugeben muss, dass diese Unterschiede von nur relativem, oft sehr unsicherem Werth sind.

Aussalzen der Eiweissstoffe.

Albumine. Diese Eiweissstoffe sind in Wasser löslich und werden durch Zusatz von ein wenig Säure oder Alkali nicht gefällt. Von grösseren Mengen Mineralsäure wie auch von Metallsalzen werden sie dagegen niedergeschlagen. Die Lösung in Wasser gerinnt beim Sieden bei Gegenwart von Neutralsalzen, während eine möglichst salzarme Lösung dagegen beim Sieden nicht gerinnt. Trägt man in die neutrale Lösung in Wasser NaCl oder $MgSO_4$ bis zur Sättigung bei Zimmertemperatur oder bei $+30^{\circ} C.$ hinein, so entsteht kein Niederschlag; setzt man dagegen der mit Salz gesättigten Lösung Essigsäure zu, so scheidet sich das Eiweiss aus. Von Ammoniumsulfat in Substanz, bis zur Sättigung eingetragen, wird eine Albuminlösung bei Zimmertemperatur vollständig gefällt. Die Albumine sind unter den bisher untersuchten Eiweisskörpern die schwefelreichsten (1,6—2,2 p. c. Schwefel).

Eigenschaften der Albumine.

Globuline. Diese Eiweisskörper sind unlöslich in Wasser, lösen sich aber in verdünnten Neutralsalzlösungen. Diese Lösungen scheiden bei genügender Verdünnung mit Wasser das Globulin wieder unverändert aus; beim Erhitzen gerinnen sie. Die Globuline lösen sich in Wasser bei Zusatz von sehr wenig Säure oder Alkali und bei Neutralisation des Lösungsmittels scheidet sie sich wieder aus. Die Lösung in Minimum von Alkali wird von Kohlensäure gefällt;

Eigen-
schaften der
Globuline.

von überschüssiger Kohlensäure kann aber der Niederschlag in der Regel wieder gelöst werden. Die neutralen, salzbaltigen Lösungen werden beim Sättigen mit NaCl oder $MgSO_4$ in Substanz bei Zimmertemperatur je nach der Art des Globulins theilweise oder vollständig gefällt. Von Ammoniumsulfat, bis zur Sättigung eingetragen, werden sie vollständig gefällt. Die Globuline enthalten eine mittlere Menge Schwefel, nicht unter 1 p. c.

Eine scharfe Grenze zwischen den Globulinen einerseits und den künstlichen Albuminaten andererseits lässt sich kaum ziehen. Die Albuminate sind zwar regelmässig unlöslich in verdünnter Kochsalzlösung, doch kann man durch stärkere Alkalieinwirkung Albuminate darstellen, welche, vor Allem unmittelbar nach ihrer Ausfällung, in Kochsalzlösung löslich sind. Umgekehrt giebt es auch Globuline, welche mit Wasser in Berührung nach einiger Zeit in Kochsalz unlöslich werden.

Nukleoalbumine nennt man eine Gruppe von phosphorhaltigen Eiweissstoffen, die im Thier- und auch im Pflanzenreiche sehr verbreitet vorkommen. Sie finden sich vor Allem in zellenreichen Organen, kommen aber auch in Sekreten und vielleicht in anderen Flüssigkeiten in scheinbarer Lösung als zerfallenes und umgewandeltes Protoplasma vor. Die Nukleoalbumine verhalten sich wie ziemlich starke Säuren; sie sind fast unlöslich in Wasser, lösen sich aber leicht mit Hilfe von sehr wenig Alkali. Eine solche, neutral oder sogar schwach sauer reagirende Lösung gerinnt beim Sieden nicht. Die Nukleoalbumine stehen bezüglich ihrer Löslichkeits- und Fällbarkeitsverhältnisse den Globulinen und Albuminaten (siehe unten) nahe, unterscheiden sich aber von jenen dadurch, dass sie von Neutralsalzen kaum gelöst werden. Der wichtigste Unterschied zwischen Nukleoalbuminen einerseits und Globulinen und Albuminaten andererseits liegt darin, dass die Nukleoalbumine phosphorhaltig sind. Durch diesen Gehalt an Phosphor unterscheiden sie sich auch von anderen genuinen Eiweisskörpern und stehen in dieser Hinsicht den Nukleoproteiden nahe. Von den letzteren unterscheiden sie sich aber dadurch, dass sie nicht als nächste Spaltungsprodukte Xanthinstoffe geben. Durch die Pepsinverdauung hat man aus den meisten Nukleoalbuminen eine sehr phosphorreiche Eiweisssubstanz abspalten können, die man zum Unterschied von den echten Nukleinen (Kap. 5) Parao- oder Pseudonukleïn genannt hat. Nach LIEBERMANN¹⁾ soll das Pseudonukleïn eine Verbindung von Eiweiss mit Metaphosphorsäure sein. Die Nukleoalbumine scheinen regelmässig etwas Eisen zu enthalten.

Eigen-
schaften der
Nukleo-
albumine.

Abspaltung
von Pseudonukleïn.

Die Abspaltung von Pseudonukleïn bei der Pepsinverdauung kann nicht als etwas für die Nukleoalbumin-Gruppe ganz Charakteristisches betrachtet werden. Ob und in welchem Umfange eine solche Abspaltung stattfindet, hängt nämlich von der Intensität der Pepsinverdauung, von dem Säuregrade und der Relation zwischen Nukleoalbumin und Verdauungsflüssigkeit ab. Die Ausscheidung eines Pseudonukleïns kann also, wie SALKOWSKI gezeigt hat, selbst bei der Verdauung des gewöhnlichen Kaseïns ausbleiben, und aus dem Frauenmilch-kaseïn hat man überhaupt kein Pseudonukleïn erhalten (WRÓBLEWSKI). Auch bei der Verdauung von pflanzlichem Nukleoalbumin hängt es, wie WIMAN²⁾ gezeigt hat, von der Versuchsanordnung ab, ob man viel oder kein Pseudonukleïn erhält. Das Wesentlichste dieser

1) Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 21.

2) SALKOWSKI, PFLÜGER's Arch. 63; WRÓBLEWSKI, Beiträge zur Kenntniss des Frauenkaseïns, Inaug.-Diss. Bern 1894; WIMAN, Upsala Läkarof. Förh. N. F. 2.

Gruppe von Eiweissstoffen ist also der Gehalt an Phosphor und die Abwesenheit von Xanthin-
stoffen unter den Spaltungsprodukten derselben.

Die Nuklealbumine werden vielfach theils mit Nukleoproteïden und theils
mit phosphorhaltigen Glykoproteïden verwechselt. Von jenen unterscheiden sie
sich dadurch, dass sie beim Sieden mit Säuren keine Xanthinkörper liefern, von
diesen dagegen dadurch, dass sie bei derselben Behandlung keine reduzierende
Substanz geben.

Lecithalbumine. Bei der Darstellung gewisser Proteinsubstanzen erhält man oft stark
lecithinhaltige Produkte, aus denen das Lecithin äusserst schwierig oder nur unvollständig mit
Alkohol-Aether zu entfernen ist. Eine solche, stark lecithinhaltige Proteinsubstanz ist das
Ovovitellin, welches HOPPE-SEYLER als eine Verbindung zwischen Eiweiss und Lecithin auf-
gefasst hat. Andere lecithinhaltige Eiweisskörper hat LIEBERMANN¹⁾ als unlösliche Rück-
stände bei der Pepsinverdauung von Magenschleimhaut, Leber, Nieren, Lungen und Milz er-
halten. Er betrachtet sie als Verbindungen von Eiweiss und Lecithin und nennt sie *Lecith-*
albumine. Weitere Untersuchungen über diese Stoffe sind wünschenswerth.

Lecith-
albumine.

Alkali- und Acidalbuminate. Native Eiweissstoffe können, wie die
Untersuchungen von mehreren Forschern, in neuerer Zeit von SJÖQVIST, O. COHN-
HEIM, BUGARSKY und L. LIEBERMANN²⁾ gezeigt haben, ohne Aenderung ihrer
Eigenschaften, Verbindungen mit Säuren oder Alkalien eingehen. Bei hin-
reichend starker Einwirkung der genannten Reagenzien findet dagegen Denat-
urierung statt. Durch Einwirkung von Alkalien können sämtliche native
Eiweisskörper unter Austritt von Stickstoff, bei stärkerer Alkalieinwirkung auch
unter Austritt von Schwefel, unter gleichzeitiger Steigerung der spezifischen
Drehung in eine neue Modifikation, welche man Alkalialbuminat genannt hat,
übergeführt werden. Lässt man Aetzkali in Substanz oder starke Lauge auf
eine konzentrierte Eiweisslösung, wie Blutserum oder Eiweiss, einwirken, so kann
man das Alkalialbuminat als eine feste, in Wasser beim Erwärmen sich lösende
Gallerte, „LIEBERKÜHN's festes Alkalialbuminat“, erhalten. Durch Einwirkung
von verdünnter Alkalilauge auf mehr verdünnte Eiweisslösungen entstehen —
langsamer bei Zimmertemperatur, rascher beim Erwärmen — Lösungen von
Alkalialbuminat. Je nach der Natur des ursprünglichen Eiweisses und der
Intensität der Alkalieinwirkung können diese Lösungen zwar ein etwas wech-
selndes Verhalten zeigen, aber es sind ihnen jedoch immer einige Reaktionen
gemeinsam.

Entsteh-
ungsweise
des Alkali-
albuminates.

Löst man Eiweiss in überschüssiger, konzentrierter Salzsäure oder digerirt
man eine mit einer Säure, am einfachsten mit 1—2 p. m. Salzsäure, versetzte
Eiweisslösung in der Wärme oder digerirt man endlich Eiweiss mit Pepsinchlor-
wasserstoffsäure kürzere Zeit, so erhält man ebenfalls neue Eiweissmodifikationen,
welche zwar unter sich ein etwas abweichendes Verhalten zeigen können, aber auch
gewisse Reaktionen gemeinsam haben. Diese Modifikationen, welche ebenfalls
bei genügender Konzentration als eine feste Gallerte gewonnen werden können,

Entsteh-
ungsweise
des Acid-
albuminates.

1) HOPPE-SEYLER, Med. chem. Unters. 1868; auch Zeitschr. f. physiol. Chem. **13**,
S. 479; LIEBERMANN, PFLÜGER's Arch. **50** u. **51**.

2) SJÖQVIST, Skand. Arch. f. Physiol. **5**; O. COHNHEIM, Zeitschr. f. Biologie **33**;
BUGARSKY und LIEBERMANN, PFLÜGER's Arch. **72**.

nennt man Acidalbuminate oder Acidalbumine, bisweilen auch Syntonine, wenn man auch als Syntonin vorzugsweise dasjenige Acidalbuminat bezeichnet, welches aus den Muskeln bei ihrer Extraktion mit Salzsäure von 1 p. m. erhalten wird.

Den Alkali- und Acidalbuminaten sind folgende Reaktionen gemeinam. Sie sind fast unlöslich in Wasser und verdünnter Kochsalzlösung (vergl. das oben S. 30 Gesagte), lösen sich aber leicht in Wasser nach Zusatz von einer sehr kleinen Menge Säure oder Alkali. Eine solche, möglichst nahe neutrale Lösung gerinnt beim Sieden nicht. Bei Zimmertemperatur wird sie durch Neutralisation des Lösungsmittels mit Alkali, bezw. Säure gefällt. Die Lösung eines Alkali- oder Acidalbuminates in Säure wird leicht, eine Lösung in Alkali dagegen, je nach dem Alkaligehalte, schwer oder nicht durch Sättigen mit NaCl gefällt. Mineralsäuren im Ueberschuss fällen die Lösungen sowohl der Acid- wie der Alkalialbuminate. Die, soweit möglich, neutralen Lösungen dieser Stoffe werden auch von vielen Metallsalzen gefällt.

Trotz dieser Uebereinstimmung in Reaktionen sind jedoch die Acid- und Alkalialbuminate wesentlich verschieden und durch Auflösung von einem Alkalialbuminat in etwas Säure erhält man keine Acidalbuminatlösung, ebensowenig wie ein in Wasser mit wenig Alkali gelöstes Acidalbuminat eine Alkalialbuminatlösung darstellt. Im ersteren Falle erhält man die in Wasser lösliche Verbindung des Alkalialbuminates mit der Säure und im letzteren die lösliche Verbindung des Acidalbuminates mit dem zugesetzten Alkali. Der chemische Vorgang bei der Denaturirung des Eiweisses mit einer Säure ist ein wesentlich anderer als bei der Denaturirung mit einem Alkali und dementsprechend sind auch die Denaturirungsprodukte verschiedener Art. Die Alkalialbuminate sind verhältnissmässig starke Säuren. Sie können in Wasser durch Zusatz von CaCO_3 unter Austreibung von CO_2 gelöst werden, was mit den typischen Acidalbuminaten nicht gelingt, und sie zeigen, den Acidalbuminaten gegenüber, auch andere Abweichungen, welche mit ihrer stark ausgeprägten Säurenatur im Zusammenhange stehen. Verdünnte Lösungen von Alkalien wirken auch auf das Eiweiss mehr eingreifend als Säuren von entsprechender Konzentration ein. Im ersteren Falle spaltet sich ein Theil des Stickstoffes und oft auch des Schwefels ab, und es kam wegen dieses Verhaltens zwar ein Acidalbuminat durch Alkaliwirkung in ein Alkalialbuminat aber nicht umgekehrt ein solches durch Säure in das entsprechende Acidalbuminat desselben Eiweissstoffes übergeführt werden (K. MÖRNER¹). Aus diesem Grunde führt es auch zu Missverständnissen oder einer irrigen Auffassung, wenn man, wie dies bisweilen geschieht, sowohl das durch Alkali wie das durch Säure denaturirte Eiweiss Protein nennt und die Verbindung dieses Proteins mit Alkali als Alkalialbuminat und die Verbindung mit Säure dagegen als Acidalbuminat bezeichnet.

Eigen-
schaften der
Albuminate

Unter-
schie-
de
zwischen
Alkali- und
Acidalbumi-
nat.

1) PFLÜGEE's Arch. 17.

Desamidoalbuminsäure hat SCHNIEDEBERG¹⁾ ein Alkalialbuminat genannt, welches durch so schwache Alkalieinwirkung entstand, dass zwar ein Theil des Stickstoffes austrat, der Gehalt an Schwefel aber unverändert blieb.

Desamidoalbuminsäure.

Dem Alkalialbuminate ähnelt sehr in Bezug auf Löslichkeits- und Fällbarkeitsverhältnisse eine von BLUM durch Einwirkung von Formol auf Eiweiss erhaltene, mit dem Albuminate jedoch nicht identische Eiweissverbindung, die er *Protozen* genannt hat²⁾.

Protozen.

Das Prinzip der Darstellung der Albuminate ist schon oben angegeben worden. Aus einer mit Alkali, bezw. mit Säure behandelten Eiweisslösung kann das entsprechende Albuminat durch Neutralisation mit Säure, bezw. Alkali ausgefällt werden. Den ausgewaschenen Niederschlag löst man in Wasser mit Hilfe von ein wenig Alkali, resp. Säure und fällt wiederum durch Neutralisation des Lösungsmittels. Den mit Wasser ausgewaschenen Niederschlag behandelt man, wenn es um die Darstellung eines reinen Präparates in fester Form sich handelt, mit Alkohol-Aether.

Albumosen und Peptone. Als Peptone bezeichnet man die Endprodukte der Zersetzung der Eiweissstoffe durch proteolytische Enzyme, insofern als diese Endprodukte noch wahre Eiweisskörper sind, während man als Albumosen, Proteosen oder Propeptone die bei der Peptonisirung des Eiweisses entstehenden Zwischenprodukte, insofern als sie nicht albuminatähnliche Substanzen sind, bezeichnet. Albumosen und Peptone können auch bei der hydrolytischen Zersetzung des Eiweisses mit Säuren oder Alkalien wie auch bei der Fäulniss desselben entstehen. Sie können auch in sehr kleinen Mengen als Laborationsprodukte bei der Untersuchung von thierischen Flüssigkeiten und Geweben auftreten, und die Frage, in wie weit sie in diesen unter physiologischen Verhältnissen vorgebildet sind, ist deshalb schwer zu entscheiden.

Albumosen und Peptone.

Zwischen demjenigen Pepton, welches das letzte Spaltungsprodukt repräsentirt, und derjenigen Albumose, welche dem ursprünglichen Eiweiss am nächsten steht, giebt es unzweifelhaft eine Reihe von Zwischenstufen. Unter solchen Umständen muss es gewiss eine missliche Aufgabe sein, eine scharfe Grenze zwischen der Pepton- und der Albumosegruppe zu ziehen, und ebenso schwierig dürfte es auch heutzutage sein, die Begriffe Peptone und Albumosen in exakter und befriedigender Weise zu definiren.

Als *Albumosen* bezeichnete man früher Eiweissstoffe, deren Lösungen beim Sieden bei neutraler oder schwach saurer Reaktion nicht gerinnen, und welche, zum Unterschied von den Peptonen, hauptsächlich durch folgende Eigenschaften charakterisirt sind. Die wässerige Lösung wird bei Zimmertemperatur von Salpetersäure wie auch von Essigsäure und Ferrocyankalium gefällt und die Niederschläge zeigen das Eigenthümliche, dass sie beim Erwärmen verschwinden und beim Abkühlen wieder auftreten. Sättigt man eine Lösung von Albumosen mit NaCl in Substanz, so scheiden sich die Albumosen bei neutraler Reaktion theilweise, bei Zusatz von mit Salz gesättigter Säure mehr vollständig aus. Der

Albumosen in älterem Sinne.

1) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **39**.

2) BLUM, Zeitschr. f. physiol. Chem. **22**. Aeltere Untersuchungen rühren von LOEWHER, vergl. MALY's Jahresber. 1888. Ueber die Einwirkung des Formaldehydes vergl. man ferner BENEDECENTI, DU BOIS-REYMOND's Arch. 1897.

auf Fibrin von ihm erhaltene Albumose. Gleichzeitig erhielt er auch eine, gewissermassen zwischen den Albuminaten und den Albumosen stehende Substanz, das *Atmidalbumin*.

Von den löslichen Albumosen bezeichnet NEUMEISTER die Proto- und Heteroalbumose als *primäre Albumosen*, die dem Pepton näher verwandten Deuteroalbumosen dagegen als *sekundäre Albumosen*. Als wesentliche Unterschiede zwischen beiden Gruppen hebt er folgende hervor¹⁾. Von Salpetersäure werden die primären Albumosen in salzfreier, die sekundären dagegen erst in salzbaltiger Lösung gefällt, wobei zu bemerken ist, dass einige Deuteroalbumosen, wie die Deuterovitellose und die Deuteroamyosinose, von Salpetersäure erst nach Sättigung der Lösung mit NaCl gefällt werden. Von Kupfersulfatlösung (2:100) wie auch von NaCl in Substanz in neutraler Flüssigkeit werden die primären, nicht aber die sekundären Albumosen gefällt. Aus einer mit NaCl gesättigten Lösung werden nach Zusatz von salzgesättigter Essigsäure die primären vollständig, die sekundären dagegen nur theilweise gefällt. Von Essigsäure und Ferrocyankalium werden die primären Albumosen leicht, die sekundären erst nach einiger Zeit theilweise gefällt. Die primären Albumosen werden ferner nach PICK²⁾ von Ammoniumsulfat (bis zu halber Sättigung der Lösung zugesetzt) vollständig gefällt, während die sekundären Albumosen hierbei in Lösung bleiben.

Primäre und sekundäre Albumosen.

Die echten Peptone sind ungemein hygroskopisch und zischen auf wie Phosphorsäureanhydrid, wenn sie in völlig trockenem Zustande mit wenig Wasser benetzt werden. Sie sind ungemein leicht löslich in Wasser, diffundiren leichter als die Albumosen und werden von Ammoniumsulfat nicht gefällt. Zum Unterschied von den Albumosen werden die echten Peptone ferner nicht gefällt von Salpetersäure (selbst in salzgesättigter Lösung), von salzgesättigter Essigsäure und Chlornatrium, von Ferrocyankalium und Essigsäure, Pikrinsäure, Trichloroessigsäure, Quecksilberjodidjodkalium und Salzsäure. Sie werden gefällt von Phosphorwolframsäure (Phosphormolybdänsäure), Sublimat (bei Abwesenheit von Neutralsalz), absolutem Alkohol und von Gerbsäure, welch' letztere indessen im Ueberschuss den Niedererschlag wieder löst. Als wichtiger Unterschied zwischen dem Ampho- und dem Antipepton wäre ferner hervorzuheben, dass, wie es scheint, nur jenes aber nicht dieses die MILLON'sche Reaktion giebt.

Echte Peptone.

Hinsichtlich der Fällbarkeit durch Alkohol ist indessen zu bemerken, dass nach FRÄNKEL nicht nur die Säureverbindungen der Peptone (PAAL), sondern auch die freien Peptone in Alkohol löslich sind, und FRÄNKEL hat sogar auf diesem Verhalten eine Methode zu ihrer Reindarstellung gegründet. SCHRÖTTER³⁾ hat auch krystallisirbare Albumosen dargestellt, die in heissem Alkohol, namentlich Methylalkohol, löslich waren.

Löslichkeit in Alkohol.

Der gewöhnlichen Anschauung gemäss sind die Albumosen Zwischenstufen bei der Peptonbildung und zwar so, dass aus den primären Albumosen die Deuteroalbumose und aus dieser dann die Peptone hervorgehen. Dieser

1) NEUMEISTER, Zeitschr. f. Biologie **24** u. **26**.

2) Zeitschr. f. physiol. Chem. **24**.

3) FRÄNKEL, Zur Kenntniss der Zerfallsprodukte des Eiweisses bei peptischer und tryptischer Verdauung. Wien 1896; SCHRÖTTER, Monatshefte f. Chem. **14** u. **16**.

Ansicht gegenüber erscheint es auffallend, dass, wie KÜHNE¹⁾ gefunden hat, die Denterofibrinosen weniger leicht als die Protofibrinose diffundiren, und ferner, dass nach SABANEJEW die Deuteroalbumose ein höheres Molekulargewicht (3200) als die Protalbumose (2467—2643) hat. Die Peptone haben jedenfalls ein niedrigeres Molekulargewicht, das für verschiedene Präparate zwischen 400 und 250 lag (SABANEJEW, PAAL, SJÖQVIST²⁾). Für seine Albumosen fand SCHRÖTTER das Molekulargewicht 600—700. Nach PAAL nimmt das Säurebindungsvermögen der bei der Peptonisation entstehenden Hydratationsprodukte mit abnehmendem Molekulargewicht zu. COHNHEIM³⁾ fand diesen Satz insoferne bestätigt, als das Antipepton ein viel grösseres Salzsäure-Bindungsvermögen als die Albumosen hatte. Dagegen fand er, dass die Heteroalbumose eine grössere Menge Säure als die Deuteroalbumose bindet.

Molekulargewichte der Albumosen und Peptone

Der obigen Ansicht von der Entstehung der Albumosen als Zwischenstufen bei der Peptonbildung tritt SCHRÖTTER⁴⁾ insoferne entgegen, als nach ihm bei der Einwirkung von Säuren auf die Eiweissstoffe diese nicht erst Albumosen liefern, aus denen dann die Peptone hervorgehen, sondern gleichzeitig in Albumosen und Peptone sich spalten.

Wie oben angegeben, betrachtet man allgemein das Verhalten zu Ammoniumsulfat als massgebenden Unterschied zwischen Albumosen und Peptonen. Man kann jedoch in Zweifel darüber sein, ob das Verhalten zu einem einzigen Salze, dem Ammoniumsulfate, einen genügenden Anhaltspunkt zur Charakterisierung von zwei Gruppen von Eiweissstoffen, den Albumosen und den Peptonen liefern kann, und ein solcher Zweifel ist um so mehr berechtigt, als es nach NEUMISTER auch Deuteroalbumose (bei der Pepsinverdauung aus der Protalbumose entstehende Deuteroalbumose) giebt, welche von Ammoniumsulfat nicht vollständig gefällt wird. Es hat den Anschein, als fände die Umsetzung des Eiweisses in Pepton mit einer Anzahl Zwischenstufen statt, ebenso wie die Stärke durch eine Reihe von Dextrinen in Zucker übergeht, und da das Ammoniumsulfat nicht, wie man angenommen hatte, ein Trennungsmittel zwischen Dextrinen und Zucker ist, indem es nämlich nur gewisse Dextrine nicht aber alle fällt, bleibt es noch mehr fraglich, ob es als Trennungsmittel für Albumosen und Peptone dienen kann. Eine vollständige Trennung dieser, einander nahestehenden und in einander übergehenden Zwischenprodukte wie auch die Reindarstellung eines jeden derselben dürfte eine so ausserordentlich schwierige Aufgabe sein, dass es wohl gegenwärtig nicht möglich ist zu sagen, in wie weit eine Differenzierung berechtigt oder durchführbar sei.

Verhalten zu Ammoniumsulfat.

Man hat in der That auch in der letzten Zeit nach anderen Unterscheidungsmerkmalen zwischen Peptonen und Albumosen gesucht und als ein solches betrachteten SCHRÖTTER und FRÄNKEL⁵⁾ den Schwefel. SCHRÖTTER bezeichnet als Unterschied zwischen Albumosen und

1) Zeitschr. f. Biologie **29**.

2) SABANEJEW, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. **26**. Ref. S. 385; PAAL ebenda **27**. S. 1827; SJÖQVIST, Skand. Arch. f. Physiol. **5**.

3) PAAL l. c.; COHNHEIM, Zeitschr. f. Biologie **33**.

4) Monatshefte f. Chem. **16**.

5) SCHRÖTTER l. c.; FRÄNKEL l. c.

Ansichten
von
Schrötter u.
Fränkel.

Peptonen Folgendes. Die Albumosen haben einen höheren Stickstoffgehalt und grösseres Molekulargewicht und enthalten Schwefel. Nach FRÄNKEL sind die Peptone immer schwefelfreie Substanzen. Die Albumosen sind dagegen schwefelhaltig und er hat nur eine Albumose (im Sinne KÜHNE's) gefunden, die nicht schwefelhaltig war.

Antipepton
und Fleisch-
säure.

Die Frage nach den Unterscheidungsmerkmalen zwischen Albumosen und Peptonen ist indessen in der letzten Zeit insoferne in ein neues Stadium eingetreten, als es fraglich ist, ob die sogenannten echten Peptone überhaupt wahre Eiweissstoffe sind. Nach den Untersuchungen von SIEGFRIED und seinen Schülern¹⁾ soll nämlich das Antipepton mit der Fleischsäure (vergl. Anhang zu diesem Abschnitte) identisch sein. Wenn dies richtig ist, würde also das Antipepton eine einbasische Säure von der Formel $C_{10}H_{15}N_3O_5$ sein, die ein noch kleineres Molekulargewicht als die Protamine hat und die wohl kaum als Eiweiss angesehen werden kann. Unter solchen Verhältnissen wäre es wohl auch am richtigsten, den Namen Antipepton gänzlich fallen zu lassen, wenn man fortwährend wie bisher als Peptone nur solche Stoffe bezeichnen will, die noch wahre Eiweisskörper (im gewöhnlichen Sinne) sind. Bei hinreichend energischer Trypsinverdauung würde also überhaupt kein Pepton, sondern nur einfachere Spaltungsprodukte entstehen, und als echtes Pepton wäre also nur das bei der Pepsinverdauung gebildete sogenannte Amphopepton übrig, dessen eingehenderes Studium folglich von dem allergrössten Interesse ist.

Verhalten
der Albumo-
sen und
Peptone zu
dem Eiweiss.

In welchem Verhältnisse stehen die Albumosen und Peptone zu demjenigen Eiweiss, aus welchem sie entstanden sind? Die bisher ausgeführten zahlreichen Analysen von Albumosen verschiedener Art haben als hauptsächlichstes Resultat ergeben, dass mit Ausnahme von denjenigen Albumosen, welche dem echten Pepton am nächsten stehen, der Unterschied in der Zusammensetzung des ursprünglichen Eiweisses und der entsprechenden Albumosen kein wesentlicher ist. Die echten Peptone wie auch einige, denselben nahestehende Albumosen scheinen dagegen bei etwa demselben Wasserstoff- und Stickstoffgehalte regelmässig nicht unwesentlich ärmer an Kohlenstoff als die primären Albumosen, bezw. das Eiweiss zu sein²⁾.

Die Elementaranalyse hat also noch keine ganz sicheren Anhaltspunkte zur Beantwortung der Frage, in welchem Verhältnisse das Eiweiss einerseits und die Albumosen und Peptone andererseits zu einander stehen, geliefert. Nach einer von HOPPE-SEYLER, KÜHNE, HENNINGER und, wie es scheint, wahrscheinlich den meisten neueren Forschern acceptirten Ansicht soll die Peptonbildung eine hydrolytische Spaltung sein. Als Stütze hierfür hat man auch einige Beobachtungen von HENNINGER und HOFMEISTER³⁾ angeführt, nach

1) Vergl. Fussnoten in dem Anhange zu diesem Abschnitte des Kapitels (Fleischsäure).

2) Elementaranalysen von Albumosen und Peptonen findet man in den in der Fussnote S. 35 citirten Arbeiten von KÜHNE und CHITTENDEN und deren Schülern; ferner bei HERTZ, Zeitschr. f. physiol. Chem. **1** und Monatshefte f. Chem. **5**; MALY, PFLÜGER's Arch. **9** u. **20**; HENNINGER, Compt. rend. **56**; SCHRÖTTER l. c.; PAAL l. c.

3) HOPPE-SEYLER, Physiol. Chem.; KÜHNE l. c.; HENNINGER l. c.; HOFMEISTER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **2**.

welchen das Pepton (die Albumosen) durch Einwirkung von Essigsäureanhydrid oder durch Erhitzen unter Austritt von Wasser in albuminatähnliches Eiweiss übergeführt werden soll. Nach SCHRÖTTER¹⁾ sollen allerdings die Albumosen mit Essigsäureanhydrid nicht regeneriertes Eiweiss sondern ein in Wasser unlösliches Acetylderivat liefern; durch Erhitzen kann man aber unzweifelhaft albuminatähnliches Eiweiss wiedergewinnen, was auch mit den Befunden von NEUMEISTER im Einklange steht.

Nach einer anderen Ansicht von MALY, HERTH, LOEW u. A. soll die Peptonbildung eine Depolymerisation des Eiweisses sein. Einer dritten Ansicht gemäss sollen Eiweiss und Peptone isomere Körper sein, während nach einer vierten Ansicht (GRIESSMAYER)²⁾ das Eiweiss aus Micellgruppen bestehen soll, welche bei der Peptonisation erst in Micellen und dann weiter in Moleküle zerfallen. Während eine gewöhnliche Eiweisslösung Micellen oder Micellverbände enthält, würde also nach dieser Ansicht eine Peptonlösung Eiweissmoleküle enthalten.

Theorien
der Pepton-
bildung.

Die Darstellung der verschiedenen Albumosen in völlig reinem Zustande ist sehr unständig und mit grossen Schwierigkeiten verbunden. Aus diesem Grunde wird hier nur in allgemeinen Zügen dasjenige Verfahren angeführt, durch welches die verschiedenen Albumosenniederschläge zu erhalten sind. Geht man von einer Lösung von Fibrin in Pepsinchlorwasserstoffsäure aus, so entfernt man zuerst durch Neutralisation und durch Koagulation in der Hitze das Syntonin, bezw. etwa anwesendes gerinnbares Eiweiss. Das neutralisirte Filtrat wird mit NaCl gesättigt, wobei ein Gemenge der primären Albumosen sich ausscheidet. Den mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschenen Niederschlag presst man aus und löst ihn in verdünnter Kochsalzlösung. Ein etwa zurückbleibender, nicht löslicher Rest wird Dysalbumose genannt. Die Lösung der primären Albumosen wird anhaltend und vollständig dialysirt. Es scheidet sich hierbei die Heteroalbumose aus, während die Protoalbumose in Lösung bleibt und mit Alkohol gefällt werden kann. Das von den primären Albumosen getrennte, mit NaCl gesättigte Filtrat versetzt man mit Essigsäure, welche mit NaCl gesättigt worden ist, bis keine Fällung mehr erfolgt. Der Niederschlag, welcher ein Gemenge von primären und sekundären Albumosen ist, wird abfiltrirt. Aus dem Filtrate entfernt man die Hauptmenge des Kochsalzes durch Dialyse und scheidet die Deuteroalbumose mit Ammoniumsulfat aus. Man kann natürlich auch erst sämtliche Albumosen mit Ammoniumsulfat ausfällen, den in Wasser gelösten Niederschlag durch Dialyse von dem Ammoniumsalze reinigen und dann wie oben verfahren.

Darstellung
der
Albumosen.

Zur Trennung der primären Albumosen von den sekundären wie auch zur Trennung verschiedener Deuteroalbumosen kann man nach PICK fraktionirte Fällung mit Ammoniumsulfat benutzen. S. FRÄNKEL³⁾ entfernt, behufs Reindarstellung der Deuteroalbumosen, erst die primären Albumosen durch Fällung mit Kupfersulfat.

Zur Darstellung von echtem Pepton kann man eine sehr anhaltende oder energische Pepsinverdauung verwenden, kommt aber bedeutend rascher durch Anwendung von der Trypsinverdauung zum Ziele. Die Albumosen müssen ganz vollständig entfernt werden, was nur durch abwechselndes Fällen mit Ammoniumsulfat bei saurer, neutraler und alkalischer Reaktion möglich ist.

1) Monatshefte f. Chem. **17**.

2) MALY l. c.; HERTH l. c.; LOEW, PFLÜGER's Arch. **31**; GRIESSMAYER, vergl. MALY's Jahresber. **14**, S. 26.

3) PICK l. c.; FRÄNKEL, Monatshefte f. Chem. **18**.

Nach KÜHNE¹⁾ verfährt man in folgender Weise. Die hinreichend verdünnte Lösung der von Albuminaten und koagulablem Eiweiss freien Verdauungsprodukte wird zuerst siedend heiss mit Ammoniumsulfat bei nahezu neutraler Reaktion gefällt und nach dem Abkühlen von ausgeschiedenen Albumosen und auskrystallisirtem Salz getrennt. Das Filtrat wird zum Sieden erhitzt, mit Ammoniak und Ammoniumkarbonat stark alkalisch gemacht, von Neuem in der Hitze mit Ammoniumsulfat gesättigt, nach dem Erkalten filtrirt, wieder erhitzt, bis der Geruch nach Ammoniak verschwunden ist, von Neuem mit Ammoniumsulfat in der Hitze gesättigt, darauf mit Essigsäure deutlich angesäuert und nach dem Erkalten filtrirt.

Das Filtrat wird durch starkes Konzentriren unter Umrühren, Erkaltenlassen und Absaugen von einem grossen Theil des Salzes befreit. Aus dem Filtrate kann durch vorsichtige fraktionirte Fällung mit Alkohol wieder eine grosse Menge Salz entfernt werden, so dass man zuletzt eine alkoholhaltige peptonreiche Lösung mit nur wenig Ammoniumsalz erhält. Diese Lösung wird durch Kochen von Alkohol und dann durch Sieden mit Baryumkarbonat von Ammoniumsulfat befreit. Das Filtrat wird durch vorsichtigen Zusatz von verdünnter Schwefelsäure von überschüssigem Baryt befreit. Das neue Filtrat, welches keine überschüssige Schwefelsäure enthalten darf, wird stark konzentriert und aus demselben das Pepton mit Alkohol ausgefällt.

S. FRÄNKEL hat ein anderes Verfahren, welches auf der Löslichkeit der Peptone in Alkohol sich gründet, angegeben. K. BAUMANN und A. BÖMER²⁾ fällen die Albumosen mit Zinksulfat aus.

Zum Nachweis von Albumosen und Peptonen in thierischen Flüssigkeiten hat DEVOTO ein Verfahren angegeben, nach welchem das koagulable Eiweiss durch andauerndes Erhitzen der mit Ammoniumsulfat gesättigten Lösung unlöslich gemacht wird. In dem erkalteten, salzgesättigten Filtrate kann mittels der Biuretprobe echtes Pepton (nebst nicht gefällter Deuteroalbumose) nachgewiesen werden. Die übrigen Albumosen sind in dem auf dem Filtrum gesammelten Gemenge von Niederschlag und Salzkry stallen enthalten. Bei dem Auswaschen dieses Gemenges mit Wasser werden die Albumosen gelöst und können in dem Waschwasser mittels der Biuretprobe nachgewiesen werden. Bei diesem Verfahren sollen indessen nach HALLIBURTON und COLLS³⁾ durch das langdauernde Erhitzen Spuren von Albumosen aus anderem Eiweiss entstehen können. Die besten Methoden sind nach ihnen entweder das Ausfällen des nativen Eiweisses durch Zusatz von 10 p. c. Trichloressigsäure oder das Unlöslichmachen desselben durch anhaltende Einwirkung von Alkohol. Das letztgenannte Verfahren ist indessen wenigstens für das Blutserum nicht ganz brauchbar, weil das sogenannte Fibrinferment, welches ebenfalls die Biuretreaktion giebt, dabei nicht unlöslich wird.

Will man eine mit Ammoniumsulfat gesättigte Lösung mit der Biuretreaktion prüfen, so muss man eine möglichst konzentrierte Natronlauge unter Abkühlung in geringem Ueberschuss zusetzen und nach dem Absitzen des Natriumsulfates der Flüssigkeit tropfenweise eine 2 prozentige Kupfersulfatlösung zufügen.

Zur quantitativen Bestimmung der Albumosen und Peptone hat man

1) Zeitschr. f. Biologie 29.

2) FRÄNKEL l. c., Zur Kenntniss etc.; BÖMER, Chem. Centralbl. 1898. I. S. 640.

3) DEVOTO, Zeitschr. f. physiol. Chem. 15; HALLIBURTON und COLLS Journ. of Pathol. and Bacteriol. 1895.

theils die Biuretprobe (kolorimetrisch) und theils die polarimetrische Methode verwendet. Diese Methoden geben indessen keine genauen Resultate.

Koagulierte Eiweissstoffe. Das Eiweiss kann auf verschiedene Weise, wie durch Erhitzen (siehe oben S. 24) durch Einwirkung von Alkohol, besonders bei Gegenwart von Neutralsalz, durch anhaltendes Schütteln seiner Lösung (RAMSDEN)¹⁾ und in gewissen Fällen, wie bei dem Uebergange von Fibrinogen in Fibrin (vergl. Kap. 6), durch Enzyme in den geronnenen Zustand übergeführt werden. Die Natur des bei der Gerinnung stattfindenden Vorganges ist nicht sicher bekannt. Die geronnenen Eiweisskörper sind unlöslich in Wasser, Neutralsalzlösung und verdünnten Säuren, bezw. Alkalien, bei Zimmertemperatur. Von weniger verdünnten Säuren oder Alkalien werden sie besonders in der Wärme gelöst und in Albuminate umgewandelt.

Koagulierte
Eiweiss-
stoffe.

Koagulierte Eiweissstoffe scheinen aber auch in den thierischen Geweben vorzukommen. Man findet wenigstens in vielen Organen, wie in der Leber und anderen Drüsen, Eiweissstoffe, die weder in Wasser, verdünnten Salzlösungen oder sehr verdünntem Alkali löslich sind und die erst unter Denaturirung von etwas stärkerem Alkali gelöst werden.

A n h a n g.

Vegetabilische Eiweissstoffe. Die pflanzlichen Eiweissstoffe scheinen dieselben wesentlichen Eigenschaften wie die thierischen zu haben, und es kommen auch in den Pflanzen dieselben drei Hauptgruppen von nativen Eiweissstoffen wie in dem thierischen Organismus vor. Man kennt also pflanzliche *Albumine*, *Globuline* (Phytovitellin, Pflanzenmyosin, Paraglobulin) und *Nuklealbumine* (Erbsenlegumin). Ausserdem kommen als eine besondere Gruppe die sogenannten Kleberproteinstoffe vor, die zum Theil in Alkohol löslich sind. Es scheint jedoch, als hätte man bei dem Studium der vegetabilischen Eiweissstoffe zu grosses Gewicht auf die Löslichkeitsverhältnisse derselben gelegt, und fortgesetzte, mehr eingehende Untersuchungen scheinen dringend nöthig zu sein²⁾.

Vegetabili-
sche Ei-
weissstoffe.

Giftige Eiweissstoffe. In dem ersten Kapitel wurde die Aufmerksamkeit darauf gelenkt, dass sowohl die höheren Pflanzen und Thiere wie auch die Mikrobien Eiweissstoffe von spezifischen, bisweilen intensiv giftigen Wirkungen erzeugen können.

Fragt man nach der Natur dieser sogenannten giftigen Eiweissstoffe, so müssen wir zugeben, dass wir darüber wenig Sicheres wissen. Die bisher isolirten giftigen Eiweissstoffe gehören zwar bestimmten Gruppen von Eiweissstoffen an — einige sind Albumine, andere Globuline oder Proteide und mehrere, wie

1) DU BOIS-REYMOND's Arch. 1894.

2) Vergl. KJELDHAHL, Undersøgelser over de optiske Forhold hos nogle Planteegeeghvidestoffer. Forhandlingar ved de skandinaviske Naturforskeres 14. Møde. Kjøbenhavn 1892.

Darstellung
der echten
Peptone.

Nach KÜHNE¹⁾ verfährt man in folgender Weise. Die hinreichend verdünnte Lösung der von Albuminaten und koagulablem Eiweiss freien Verdauungsprodukte wird zuerst siedend heiss mit Ammoniumsulfat bei nahezu neutraler Reaktion gefällt und nach dem Abkühlen von ausgeschiedenen Albumosen und auskrystallisiertem Salz getrennt. Das Filtrat wird zum Sieden erhitzt, mit Ammoniak und Ammoniumkarbonat stark alkalisch gemacht, von Neuem in der Hitze mit Ammoniumsulfat gesättigt, nach dem Erkalten filtrirt, wieder erhitzt, bis der Geruch nach Ammoniak verschwunden ist, von Neuem mit Ammoniumsulfat in der Hitze gesättigt, darauf mit Essigsäure deutlich angesäuert und nach dem Erkalten filtrirt.

Das Filtrat wird durch starkes Konzentriren unter Umrühren, Erkaltenlassen und Absaugen von einem grossen Theil des Salzes befreit. Aus dem Filtrate kann durch vorsichtige fraktionirte Fällung mit Alkohol wieder eine grosse Menge Salz entfernt werden, so dass man zuletzt eine alkoholhaltige peptonreiche Lösung mit nur wenig Ammoniumsalz erhält. Diese Lösung wird durch Kochen von Alkohol und dann durch Sieden mit Baryumkarbonat von Ammoniumsulfat befreit. Das Filtrat wird durch vorsichtigen Zusatz von verdünnter Schwefelsäure von überschüssigem Baryt befreit. Das neue Filtrat, welches keine überschüssige Schwefelsäure enthalten darf, wird stark konzentriert und aus demselben das Pepton mit Alkohol ausgefällt.

S. FRÄNKEL hat ein anderes Verfahren, welches auf der Löslichkeit der Peptone in Alkohol sich gründet, angegeben. K. BAUMANN und A. BÖMER²⁾ fällen die Albumosen mit Zinksulfat aus.

Zum Nachweis von Albumosen und Peptonen in thierischen Flüssigkeiten hat DEVOTO ein Verfahren angegeben, nach welchem das koagulable Eiweiss durch andauerndes Erhitzen der mit Ammoniumsulfat gesättigten Lösung unlöslich gemacht wird. In dem erkalteten, salzgesättigten Filtrate kann mittels der Biuretprobe echtes Pepton (nebst nicht gefällter Deuteroalbumose) nachgewiesen werden. Die übrigen Albumosen sind in dem auf dem Filtrum gesammelten Gemenge von Niederschlag und Salzkristallen enthalten. Bei dem Auswaschen dieses Gemenges mit Wasser werden die Albumosen gelöst und können in dem Waschwasser mittels der Biuretprobe nachgewiesen werden. Bei diesem Verfahren sollen indessen nach HALLIBURTON und COLLS³⁾ durch das langdauernde Erhitzen Spuren von Albumosen aus anderem Eiweiss entstehen können. Die besten Methoden sind nach ihnen entweder das Ausfällen des nativen Eiweisses durch Zusatz von 10 p. c. Trichloressigsäure oder das Unlöslichmachen desselben durch anhaltende Einwirkung von Alkohol. Das letztgenannte Verfahren ist indessen wenigstens für das Blutserum nicht ganz brauchbar, weil das sogenannte Fibrinferment, welches ebenfalls die Biuretreaktion giebt, dabei nicht unlöslich wird.

Will man eine mit Ammoniumsulfat gesättigte Lösung mit der Biuretreaktion prüfen, so muss man eine möglichst konzentrierte Natronlauge unter Abkühlung in geringem Ueberschuss zusetzen und nach dem Absitzen des Natriumsulfates der Flüssigkeit tropfenweise eine 2 prozentige Kupfersulfatlösung zufügen.

Zur quantitativen Bestimmung der Albumosen und Peptone hat man

1) Zeitschr. f. Biologie 29.

2) FRÄNKEL l. c., Zur Kenntniss etc.; BÖMER, Chem. Centrallbl. 1898. I. S. 640.

3) DEVOTO, Zeitschr. f. physiol. Chem. 15; HALLIBURTON und COLLS Journ. of Pathol. and Bacteriol. 1895.

Nachweis
der Albu-
mosen und
Peptone.

theils die Biuretprobe (kolorimetrisch) und theils die polarimetrische Methode verwendet. Diese Methoden geben indessen keine genauen Resultate.

Koagulierte Eiweissstoffe. Das Eiweiss kann auf verschiedene Weise, wie durch Erhitzen (siehe oben S. 24) durch Einwirkung von Alkohol, besonders bei Gegenwart von Neutralsalz, durch anhaltendes Schütteln seiner Lösung (RAMSDEN)¹⁾ und in gewissen Fällen, wie bei dem Uebergange von Fibrinogen in Fibrin (vergl. Kap. 6), durch Enzyme in den geronnenen Zustand übergeführt werden. Die Natur des bei der Gerinnung stattfindenden Vorganges ist nicht sicher bekannt. Die geronnenen Eiweisskörper sind unlöslich in Wasser, Neutralsalzlösung und verdünnten Säuren, bezw. Alkalien, bei Zimmertemperatur. Von weniger verdünnten Säuren oder Alkalien werden sie besonders in der Wärme gelöst und in Albuminate umgewandelt.

Koagulierte
Eiweiss-
stoffe.

Koagulierte Eiweissstoffe scheinen aber auch in den thierischen Geweben vorzukommen. Man findet wenigstens in vielen Organen, wie in der Leber und anderen Drüsen, Eiweissstoffe, die weder in Wasser, verdünnten Salzlösungen oder sehr verdünntem Alkali löslich sind und die erst unter Denaturirung von etwas stärkerem Alkali gelöst werden.

A n h a n g.

Vegetabilische Eiweissstoffe. Die pflanzlichen Eiweissstoffe scheinen dieselben wesentlichen Eigenschaften wie die thierischen zu haben, und es kommen auch in den Pflanzen dieselben drei Hauptgruppen von nativen Eiweissstoffen wie in dem thierischen Organismus vor. Man kennt also pflanzliche *Albumine*, *Globuline* (Phytovitellin, Pflanzenmyosin, Paraglobulin) und *Nuklealbumine* (Erbsenlegumin). Ausserdem kommen als eine besondere Gruppe die sogenannten Kleberproteinstoffe vor, die zum Theil in Alkohol löslich sind. Es scheint jedoch, als hätte man bei dem Studium der vegetabilischen Eiweissstoffe zu grosses Gewicht auf die Löslichkeitsverhältnisse derselben gelegt, und fortgesetzte, mehr eingehende Untersuchungen scheinen dringend nöthig zu sein²⁾.

Vegetabili-
sche Ei-
weissstoffe.

Giftige Eiweissstoffe. In dem ersten Kapitel wurde die Aufmerksamkeit darauf gelenkt, dass sowohl die höheren Pflanzen und Thiere wie auch die Mikroben Eiweissstoffe von spezifischen, bisweilen intensiv giftigen Wirkungen erzeugen können.

Fragt man nach der Natur dieser sogenannten giftigen Eiweissstoffe, so müssen wir zugeben, dass wir darüber wenig Sicheres wissen. Die bisher isolirten giftigen Eiweissstoffe gehören zwar bestimmten Gruppen von Eiweissstoffen an — einige sind Albumine, andere Globuline oder Proteide und mehrere, wie

1) DU BOIS-REYMOND's Arch. 1894.

2) Vergl. KJELDAHL, Undersøgelser over de optiske Forhold hos nogle Planteæggehvide-stoffer. Forhandlingar ved de skandinaviske Naturforskeres 14. Møde. Kjøbenhavn 1892.

Giftige Eiweissstoffe.

es scheint, Albumosen — aber damit ist nichts Näheres über ihre chemische Natur gesagt. In chemischer Hinsicht kennen wir nämlich keinen bestimmten Unterschied zwischen einem giftigen und einem unschädlichen Eiweisskörper entsprechender Art, wie z. B. zwischen einem giftigen und nicht giftigen Globulin. Selbst die fundamentale Frage, ob dasjenige, was man als giftiges Eiweiss isolirt hat, in der That giftiges und nicht vielmehr von einer anderen giftigen Substanz verunreinigtes, unschädliches Eiweiss gewesen sei, kann nicht als entschieden angesehen werden.

In nächster Beziehung zu den sogenannten echten Peptonen steht die Fleischsäure, die man mit dem Antipepton identisch angesehen hat.

Fleischsäure.

Fleischsäure. Diese von SIEGFRIED entdeckte Säure wurde von ihm zuerst als Spaltungsprodukt der im Muskel vorkommenden Phosphorfleischsäure (vgl. Kap. 11) erhalten. Die Fleischsäure entsteht nach SIEGFRIED aus dem Eiweiss unter denselben Verhältnissen wie das Antipepton, mit dem sie nach ihm und BALKE¹⁾ identisch ist.

Zusammensetzung.

Die Fleischsäure ist eine einbasische Säure von der Formel $C_{10}H_{15}N_3O_5$. Durch Salzsäure von 15 p. c. soll sie bei 130° C. in Lysin, Lysatinin und Ammoniak gespalten werden, was in Anbetracht des niedrigen Molekulargewichtes der Säure und des Vorhandenseins von nur drei Stickstoffatomen im Moleküle etwas auffallend erscheint. Bei der Oxydation des Baryumsalzes mit Baryumpermanganat entsteht die *Orylfleischsäure* von der Formel $C_{30}H_{41}N_9O_{15}$, welche letztere Säure also aus drei Molekülen Fleischsäure unter Austritt von vier Atomen Wasserstoff entstehen soll.

Eigenschaften.

Die Fleischsäure ist eine äusserst hygroskopische, in Wasser ungemein leicht lösliche Substanz. Sie löst sich auch in heissem Alkohol und scheidet sich beim Erkalten in Individuen mit undeutlichen Krystallflächen aus. Sie giebt mit Salzsäure ein Additionsprodukt von der Formel $C_{10}H_{15}N_3O_5 \cdot HCl$ und liefert ferner Salze mit mehreren Metallen. Unter den Salzen ist besonders das Silbersalz mit 42,6 p. c. Ag von Wichtigkeit. Den meisten Fällungsmitteln gegenüber verhält sich die Säure wie das Antipepton und wie dieses wird sie von Ammoniumsulfat nicht gefällt.

Darstellung.

Die Methoden zur Darstellung der Fleischsäure aus Eiweiss fallen mit den Methoden zur Reindarstellung des Antipeptons bei der Trypsinverdauung zusammen. Aus dem Fleischextrakte stellt man sie nach SIEGFRIED in folgender Weise dar: Das enteiweisste Extrakt wird mit Chlorecalcium und Ammoniak vollständig gefällt. Aus dem Filtrate scheidet man durch Fällung mit Eisenchlorid im Sieden die Phosphorfleischsäure als Eisenverbindung, Carniferrin, aus. Das Carniferrin zersetzt man bei +50° C. mit Barythydrat, filtrirt, scheidet aus dem Filtrate den überschüssigen Baryt mit Schwefelsäure aus, filtrirt, konzentriert und fällt mit Alkohol. Durch wiederholtes Auflösen und Fällen mit Alkohol wird die Säure gereinigt.

1) SIEGFRIED, DU BOIS-REYMOND's Arch. 1894 und Zeitschr. f. physiol. Chem. 21; BALKE ebenda 22.

II. Proteide.

Mit diesem, von HOPPE-SEYLER eingeführten Namen werden hier Stoffe bezeichnet, welche mehr zusammengesetzt als die Eiweissstoffe sind und als nächste organische Spaltungsprodukte einerseits Eiweissstoffe und andererseits irgend welche andere, nicht eiweisartige Stoffe, Farbstoffe, Kohlehydrate, Xanthinkörper u. dergl. liefern. Proteide.

Die bisher bekannten Proteide können auf drei Hauptgruppen vertheilt werden. Diese Gruppen sind die *Hämoglobine*, die *Glykoproteide* und die *Nukleoproteide*. Von diesen dürften die Hämoglobine am passendsten in einem folgenden Kapitel (Kapitel 6 über das Blut) abgehandelt werden.

Glykoproteide nennt man diejenigen Proteide, welche bei ihrer Zersetzung als nächste Spaltungsprodukte Eiweiss einerseits und Kohlehydrate oder Derivate von solchen andererseits, aber keine Xanthinkörper, liefern. Die Glykoproteide sind theils phosphorfrei (Mucinsubstanzen, Chondroproteide und Hyalogene), theils phosphorhaltig (Phosphoglykoproteide). Glykoproteide

Mucinsubstanzen. Als Mucine hat man kolloide Substanzen bezeichnet, deren Lösungen schleimig fadenziehend sind, mit Essigsäure einen in überschüssiger Säure unlöslichen Niederschlag geben und welche beim Sieden mit verdünnter Mineralsäure eine Kupferoxydhydrat reduzierende Substanz liefern. Durch diese letztgenannte, von EICHWALD¹⁾ zuerst beobachtete Eigenschaft unterscheiden sich die Mucine von anderen, ihrer physikalischen Beschaffenheit nach ihnen ähnlichen und mit ihnen lange verwechselten Stoffen. Auf der anderen Seite hat man auch als Mucine andere, durch ihre physikalische Beschaffenheit von ihnen abweichende Stoffe bezeichnet, welche ebenfalls beim Sieden mit verdünnter Mineralsäure reduzierende Substanz geben. Mucinsubstanzen.

Die verschiedenen, bisher als Mucinsubstanzen bezeichneten Stoffe kann man auf folgende drei Gruppen 1. *echte Mucine*, 2. *Mukoide* oder *Mucinoide* und 3. *Chondroproteide* vertheilen.

Alle Mucinsubstanzen enthalten *Kohlenstoff*, *Wasserstoff*, *Stickstoff*, *Schwefel* und *Sauerstoff*. Den Eiweissstoffen gegenüber sind sie ärmer an Stickstoff und in der Regel auch nicht unbedeutend ärmer an Kohlenstoff. Als nächste Zersetzungsprodukte liefern sie einerseits Eiweissstoffe und andererseits Kohlehydrate oder ihnen verwandte Säuren. Beim Sieden mit verdünnten Mineralsäuren geben sie alle ein reduzierendes Kohlehydrat oder Kohlehydratderivat.

Die *echten Mucine* sind dadurch charakterisirt, dass ihre natürlichen oder mit einer Spur Alkali dargestellten Lösungen schleimig fadenziehend sind und mit Essigsäure einen in einem Ueberschusse der Säure unlöslichen oder jedenfalls sehr schwer löslichen Niederschlag geben. Die *Mukoide* zeigen diese Mucine und Mukoide.

1) Annal. d. Chem. u. Pharm. 134.

physikalische Beschaffenheit nicht oder haben andere Löslichkeits- und Fällbarkeitsverhältnisse. Wie es Uebergangsstufen zwischen verschiedenen Eiweissstoffen giebt, so giebt es auch solche zwischen echten Mucinen und Mukoïden und eine scharfe Grenze zwischen diesen zwei Gruppen lässt sich nicht ziehen.

Echte Mucine werden von den grossen Schleimdrüsen, von gewissen sogenannten Schleimhäuten wie auch von der Haut der Schnecken und anderer Thiere abge sondert. Echtes Mucin kommt auch in dem Bindegewebe und dem Nabelstrange vor. Bisweilen, wie bei Schnecken und in der Hülle des Froscheies (GLACOSA)¹⁾, findet sich eine Muttersubstanz des Mucins, ein Mucinogen, welches von Alkalien in Mucin übergeführt werden kann. Mukoïde Substanzen sind beispielsweise in einigen Cysten, in der Kornea, dem Glaskörper, dem Hühnereiweiss und in gewissen Ascitesflüssigkeiten gefunden worden. Da die Mucinfuge noch nicht hinreichend studirt ist, können gegenwärtig keine ganz sicheren Angaben über das Vorkommen der Mucine und der Mukoïde gemacht werden und zwar um so weniger, als unzweifelhaft in gewissen Fällen nicht mucinartige Substanzen als Mucine beschrieben worden sind. So viel ist jedoch sicher, dass Mucine oder ihnen nahe verwandte Stoffe innerhalb des Organismus weit verbreitet, in gewissen Geweben in reichlichen Mengen, vorkommen. Durch ihre Zersetzungsprodukte dürften sie auch für die Frage von der Entstehung und der Abspaltung der Kohlehydrate oder ihnen verwandter Stoffe (Glukuronsäure) aus anderen Atomkomplexen von grossem Interesse sein.

1. **Echte Mucine.** Bisher sind nur wenige Mucine in, wie es scheint, reinem, durch die verwendeten Reagenzien nicht verändertem Zustande erhalten worden. Die Elementaranalysen dieser Mucine haben folgende Zahlen gegeben.

	C	H	N	S	O	
Zusammensetzung der Mucine.	Schneckenmucin	50,32	6,84	13,65	1,75	27,44 (HAMMARSTEN)
	Schnemmucin	48,30	6,44	11,75	0,81	32,70 (LOEBISCH)
	Submaxillarismucin	48,84	6,80	12,32	0,84	31,20 (HAMMARSTEN).

Das dem Keratin näher stehende Mucin der Schneckenhaut enthält eine grössere Menge Schwefel als die anderen Mucine. Dasselbe gilt auch von dem aus der Achillessehne des Ochsen von CHITTENDEN und GIES²⁾ dargestellten Mucin, dessen Gehalt an Schwefel als Mittel 2,33 p. c. betrug. Der Schwefel ist übrigens wenigstens in gewissen Mucinen zum Theil durch Alkali abspaltbar, zum Theil dagegen nicht.

Bei der Einwirkung von gespannten Wasserdämpfen soll angeblich aus dem Mucin ein Kohlehydrat, thierisches Gummi (LANDWEHR), sich abspalten, eine Angabe, die indessen von anderen Forschern wie Verf., FOLIN und

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. 7. Vergl. auch HAMMARSTEN, PFLÜGER's Arch 36.

2) HAMMARSTEN, PFLÜGER's Arch. 36 und Zeitschr. f. physiol. Chem. 12; LOEBISCH ebenda 10; CHITTENDEN und GIES vergl. MALY's Jahresber. 26.

F. MÜLLER¹⁾ nicht bestätigt worden ist. Statt eines stickstofffreien Gummis hat man nämlich ein stoffhaltiges Kohlehydratderivat erhalten.

Beim Sieden mit verdünnten Mineralsäuren erhält man aus dem Mucin Aeidalbuminat und albumoseähnliche Stoffe nebst reduzierender Substanz. Aus dem Schleime der Respirationsorgane erhielt FR. MÜLLER durch Kochen mit Schwefelsäure von 3 p. c. 25—32 p. c. reduzierende Substanz. Er stellte ferner eine krystallisierende Phenylhydrazinverbindung dar, die einen Schmelzpunkt von 198° C. zeigte und auch in anderer Beziehung von dem Glukosazon abwich. Er betrachtete sie als das Osazon einer Hexose, die er *Mukose* nennt. Den Zucker selbst konnte er nicht darstellen, wohl aber eine krystallisierende Substanz mit 6,4 p. c. N, die er als *Mukosamin* betrachtet. JAZEWITZ²⁾ konnte ebenfalls aus Mucin keinen Zucker, wohl aber ein bei 185° C. schmelzendes Osazon und ein Mukosamin darstellen. Durch Einwirkung von stärkeren Säuren erhält man unter anderen Stoffen Leucin, Tyrosin und Lävulinsäure. Von sehr verdünnten Alkalien, wie von Kalkwasser, werden gewisse Mucine, wie das Submaxillarmucin, leicht, andere wiederum, wie das Sehnenmucin, nicht verändert. Lässt man eine stärkere Alkalilauge, wie z. B. von 5 p. c. KOH, einwirken, so erhält man aus dem Submaxillarmucin Alkalialbuminat, albumose- oder peptonähnliche Stoffe und eine oder mehrere stark reduzierende und sauer reagierende Substanzen.

Mukose und Mukosamin.

Zersetzungsprodukte der Mucine.

In der einen oder anderen Hinsicht können die verschiedenen Mucine etwas verschieden sich verhalten. So sind z. B. Schnecken- und Sehnenmucin in verdünnter Salzsäure von 1—2 p. m. unlöslich, während das Mucin der Submaxillardrüse und des Nabelstranges darin löslich sind. Das Sehnenmucin wird von Essigsäure flockig, die anderen Mucine dagegen als mehr oder weniger faserige, zähe Massen gefällt. Abgesehen hiervon sind sämtlichen Mucinen jedoch gewisse Reaktionen gemeinsam.

In trockenem Zustande stellt das Mucin ein weisses oder gelblich-graues Pulver dar. Feucht dagegen erhält man es als Flöckchen oder gelblich-weiße, zähe Klumpen oder Massen. Die Mucine reagiren sauer. Sie geben die Farbenreaktionen der Eiweissstoffe. In Wasser sind sie nicht löslich, können aber mit Wasser und möglichst wenig Alkali neutral reagierende Lösungen geben. Eine solche Lösung gerinnt beim Sieden nicht; bei Zimmertemperatur giebt sie mit Essigsäure einen im Ueberschusse des Fällungsmittels fast unlöslichen Niederschlag. Setzt man einer Mucinlösung 5—10 p. c. NaCl zu, so kann sie dann mit Essigsäure vorsichtig angesäuert werden, ohne einen Niederschlag zu geben. Eine solche angesäuerte Lösung wird von Gerbsäure reichlich gefällt; mit Ferrocyankalium giebt sie keinen Niederschlag, kann aber bei genügender Konzen-

Eigenschaften der Mucine.

¹⁾ LANDWEHR, Zeitschr. f. physiol. Chem. **8** u. **9**, auch PFLÜGER's Arch. **39** u. **40**; FOLIN, Zeitschr. f. physiol. Chem. **23**; FR. MÜLLER, Sitzungsber. d. Gesellsch. zur Beförd. d. gesamm. Naturwiss. zu Marburg 1896.

²⁾ MÜLLER l. c.; JAZEWITZ, Arch. d. scienc. biol. de St. Pétersbourg **5**.

tration davon dickflüssig oder zähe werden. Eine neutrale Lösung von Mucinalkali wird von Alkohol bei Gegenwart von Neutralsalz gefällt; sie giebt auch mit mehreren Metallsalzen Niederschläge. Wird das Mucin mit verdünnter Salzsäure von etwa 2 p. c. im Wasserbade erwärmt, so wird die Flüssigkeit allmählich gelbbraun oder schwarzbraun und reduzirt dann Kupferoxydhydrat in alkalischer Flüssigkeit.

Das in grösseren Mengen am leichtesten zu erhaltende Mucin, das Submaxillarismucin, kann auf folgende Weise rein erhalten werden. Das von Formelementen freie, möglichst wenig (von Blutfarbstoff) gefärbte, filtrirte Wasserextrakt der Drüse versetzt man mit so viel Salzsäure von 25 p. c., dass die Flüssigkeit 1,5 p. m. HCl enthält. Bei Zusatz von der Säure wird das Mucin dabei sogleich gefällt, löst sich aber bei Umrühren wieder auf. Wird diese saure Flüssigkeit unmittelbar darauf mit 2—3 Vol. Wasser verdünnt, so scheidet sich das Mucin aus und kann durch neues Auflösen in Säure von 1,5 p. m, Verdünnung mit Wasser und Auswaschen damit gereinigt werden. Auf dieselbe Weise kann man auch das Mucin des Nabelstranges darstellen¹⁾. Das Sehnenmucin stellt man aus Sehnen, welche erst mit Wasser und Kochsalzlösung von Eiweiss befreit worden, dar. Man extrahirt sie mit halbgesättigtem Kalkwasser, fällt das Filtrat mit Essigsäure und reinigt den Niederschlag durch Wiederauflösung in verdünntem Alkali oder Kalkwasser, Fällung mit Säure und Auswaschen mit Wasser (ROLLETT, LOEBISCH, CHITTENDEN und GIES)²⁾. Zuletzt werden die Mucine mit Alkohol und Aether behandelt.

2. Mukoide oder Mucinoide. Zu dieser Gruppe muss man bis auf Weiteres alle diejenigen phosphorfreien Glykoproteide rechnen, die weder echte Mucine noch Chondropoteide sind, wenn sie auch unter einander ein so verschiedenartiges Verhalten zeigen, dass man recht wohl mehrere Untergruppen von Mukoiden unterscheiden könnte. Zu den Mukoiden gehören z. B. das *Pseudomucin*, das diesem wahrscheinlich verwandte *Kolloid*, das *Oromukoïd* und andere Stoffe, die ihrer Verschiedenartigkeit wegen am besten je für sich gesondert in den betreffenden Kapiteln abgehandelt werden.

Hyalogene. Mit diesem Namen hat KRUKENBERG³⁾ eine Menge verschiedenartiger Stoffe bezeichnet, welche durch Folgendes charakterisirt sein sollen. Durch Einwirkung von Alkalien sollen sie — unter Abspaltung von Schwefel und etwas Stickstoff — in lösliche, von ihm *Hyaline* genannte, stickstoffhaltige Produkte sich umsetzen, welche bei weiterer Zersetzung reine Kohlehydrate liefern sollen. Innerhalb dieser Gruppe können also sehr verschiedenartige Substanzen Platz finden. Einige dieser Hyalogene scheinen unzweifelhaft Glykoproteide zu sein. Als solche verhalten sich das *Xoassin*⁴⁾ in den essbaren chinesischen Schwalbennestern, die *Membranine*⁵⁾ der DESCOMET'schen Haut und des Linsen kapsels und das *Spirographin*⁶⁾ in den Spirographishüllen. Andere dagegen, wie das *Hyalin*⁷⁾ der Echinococcus-

1) Bisher ist dieses jedoch nicht (vom Verf.) so rein erhalten worden, dass die Analysen davon in die obige tabellarische Zusammenstellung aufgenommen werden konnten.

2) ROLLETT, Wien. Sitzungsber. **39**, Abth. 2; LOEBISCH, CHITTENDEN u. GIES I. e.

3) Verh. d. physik.-med. Gesellsch. zu Würzburg 1883 u. Zeitschr. f. Biologie. **22**.

4) KRUKENBERG, Zeitschr. f. Biologie. **22**.

5) C. Th. MÖRNER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **18**.

6) KRUKENBERG, Würzburg, Verhandl. 1883 und Zeitschr. f. Biologie. **22**.

7) A. LÜCKE, VIRCHOW's Arch. **19**, vergl. auch KRUKENBERG, Vergleichende physiol. Stud. Reih. 1 u. 2. 1881.

blasen, das *Onuphin*¹⁾ in den Wohnröhren von *Onuphis tubicola*, scheinen keine Proteide zu sein. Zu den Hyalogenen können auch das sogenannte *Mucin der Holothurien*²⁾ das *Chondrosin*³⁾ der Gallertschwämme u. a. gerechnet werden. Da die verschiedenen, von KRUCKENBERG als Hyalogene bezeichneten Stoffe sehr verschiedenartig sind, dürfte es von wenig Nutzen sein, sie zu einer besonderen Gruppe zusammen zu führen.

3. **Chondroproteide** sind solche Glykoproteide, die als nächste Spaltungsprodukte Eiweiss und eine kohlehydrathaltige Aetherschwefelsäure, die *Chondroitinschwefelsäure*, liefern. Als Repräsentant dieser Gruppe ist in erster Linie zu nennen das im Knorpel vorkommende *Chondromukoïd*. Zu derselben Gruppe gehört ferner, wie es scheint, das unter pathologischen Verhältnissen auftretende *Amyloïd*. Wegen der eiweissfällenden Fähigkeit der Chondroitinschwefelsäure können auch unter Umständen aus dem Harne Verbindungen von dieser Säure mit Eiweiss, die ebenfalls als Chondroproteide aufzufassen sind, ausgefällt werden.

Das Chondromukoïd hat sein grösstes Interesse als Bestandtheil des Knorpels, und aus diesem Grunde soll dieser Stoff wie auch sein Spaltungsprodukt, die Chondroitinschwefelsäure, bei Besprechung des Knorpels abgehandelt werden. Dagegen dürfte das Amyloïd, welches bisher immer mit den Protein-substanzen zusammen beschrieben wurde, hier passend seinen Platz finden.

Amyloïd hat VIRCHOW eine unter pathologischen Verhältnissen in inneren Organen, wie Milz, Leber und Nieren als Infiltrationen und auf serösen Membranen als konzentrisch geschichtete Körnchen auftretende Proteinsubstanz genannt. Vielleicht kommt es auch als Bestandtheil einiger Prostatasteine vor. Das in der Arterienwandung physiologisch vorkommende Chondroproteid soll nach KRAWKOW der Amyloïds substanz jedenfalls sehr nahe verwandt, wenn nicht mit ihr identisch sein.

Die Reindarstellung des Amyloïds ist erst in neuerer Zeit KRAWKOW⁴⁾ einigermassen gelungen. Die von ihm dargestellten Präparate enthielten **C** 48,86 bis 50,38; **H** 6,65—7,02; **N** 13,79—14,07 und **S** 2,65—2,89 p. c. Phosphor kommt in der reinen Substanz nicht vor. Das Amyloïd spaltet sich durch Alkalieinwirkung in Eiweiss und Chondroitinschwefelsäure (vergl. Kap. 10) und soll dementsprechend nach KRAWKOW eine feste, vielleicht esterartige Verbindung von dieser Säure mit Eiweiss sein.

Das Amyloïd ist eine amorphe, weisse, in Wasser, Alkohol, Aether, verdünnter Salzsäure und Essigsäure unlösliche Substanz. Von konzentrierter Salzsäure oder Alkallauge wird das Amyloïd gelöst und gleichzeitig zersetzt. Beim Sieden mit verdünnter Salzsäure liefert es Schwefelsäure und eine reduzierende Substanz. Vom Magensaft wird es nach KRAWKOW, in Uebereinstimmung mit

1) SCHMIEDERBERG, Mitth. aus d. zool. Stat. zu Neapel. **3**. 1882. Cit. nach HOPPE-SEYLER, Handb., 6. Aufl., S. 153.

2) HILGER, Pflüger's Arch. **3**.

3) KRUCKENBERG, Zeitschr. f. Biologie. **22**.

4) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **40**, wo man auch die ältere Literatur findet.

Eigen-
schaften
und
Reaktionen.

den meisten älteren Angaben, nicht gelöst. Es wird aber dabei derart verändert, dass es in verdünntem Ammoniak löslich wird, während das genuine, typische Amyloid darin unlöslich ist. Das Amyloid giebt die Xanthoprotein-säurereaktion und die Reaktionen von MILLON und ADAMKIEWICZ. Eine wichtige Eigenschaft des Amyloids ist sein Verhalten gewissen Farbstoffen gegenüber. Es wird also von Jod rothbraun oder schmutzig violett, von Jod und Schwefelsäure violett oder blau, von Jodmethylamin roth — besonders nach Zusatz von Essigsäure — und von Anilingrün roth gefärbt. Von diesen Farbenreaktionen sind diejenigen mit Anilinfarbstoffen die wichtigsten. Die Reaktion mit Jod tritt weniger konstant an und ist sehr von der physikalischen Beschaffenheit des Amyloids abhängig. Die Farbenreaktionen hängen von dem Chondroitinschwefelsäurekomponenten ab.

Darstellung
des
Amyloids.

Die Darstellung des Amyloids geschieht nach KRAWKOW in folgender Weise. Die fein zerriebene Organmasse wird erst mit Wasser und darauf mit schwacher Ammoniaklösung erschöpft, wobei das Amyloid ungelöst zurückbleibt, während freie oder salzartig gebundene Chondroitinschwefelsäure nebst anderen Substanzen in Lösung geht. Der mit Wasser ausgewaschene Rückstand wird dann mehrere Tage bei 38°C der Pepsinverdauung ausgesetzt. Den Verdauungsrückstand löst man nach dem Auswaschen mit Salzsäure und Wasser in verdünntem Ammoniak, filtrirt, fällt mit verdünnter Salzsäure wieder ans, löst nöthigenfalls noch einmal in Ammoniak, fällt zum zweiten Male mit Salzsäure, wäscht mit Wasser aus, löst den Niederschlag in Barytwasser, wobei die Nukleine ungelöst zurückbleiben, fällt das Barytfiltrat mit Salzsäure und wäscht dann mit Wasser, Alkohol und Aether aus.

Phospho-
glyko-
proteide.

Phosphoglykoproteide. Diese Gruppe umfasst die phosphorhaltigen Glykoproteide. Diese liefern als Spaltungsprodukte keine Xanthinstoffe (Nukleïnbasen). Sie sind also keine Nukleoproteide und dürfen dementsprechend weder mit den Glykonukleoproteiden (Nukleoglykoproteiden) zu einer Gruppe zusammengeführt, noch mit ihnen verwechselt werden. Bei der Pepsinverdauung können sie wie einige Nukleoalbumine ein Pseudonukleïn geben, unterscheiden sich aber von den Nukleoalbuminen dadurch, dass sie beim Sieden mit verdünnter Säure eine reduzierende Substanz geben. Von den Glykonukleoproteiden unterscheiden sie sich dadurch, dass sie, wie oben bemerkt, keine Xanthinstoffe (Nukleïnbasen) liefern.

Ichthulin.

Es sind bisher nur zwei phosphorhaltige Glykoproteide bekannt, in erster Linie das in Karpfienciern vorkommende, von WALTER¹⁾ näher studirte *Ichthulin*, welches eine Zeit lang als ein Vitellin aufgefasst wurde. Das Ichthulin hat die Zusammensetzung **C** 53,52; **H** 7,71; **N** 15,64; **S** 0,41; **P** 0,43; **Fe** 0,10 p. c. Den Löslichkeitsverhältnissen nach ähnelt es einem Globulin. Aus dem Paranukleïn des Ichthulins stellte WALTER eine reduzierende Substanz dar, die mit Phenylhydrazin eine gut krystallisirende Verbindung gab.

Helico-
proteid.

Ein anderes Phosphoglykoproteid ist das vom Verf.²⁾ aus der Eiweissdrüse von *Helix Pomatia* isolirte *Helicoproteid*. Es hat die Zusammensetzung **C** 46,99; **H** 6,78; **N** 6,08; **S** 0,62; **P** 0,47 p. c. Durch Alkaliwirkung kann ein gummiähnliches, links drehendes Kohlehydrat, *thierisches Sinistrin* abgespalten werden. Beim Sieden mit einer Säure liefert es eine rechtsdrehende reduzierende Substanz.

Nukleoproteide. Mit diesem Namen hat man zu bezeichnen diejenigen Proteide, die bei der Pepsinverdauung echtes Nukleïn (vergl. Kap. 5 über die Zelle) geben und die beim Sieden mit verdünnter Mineralsäure ausser Eiweiss auch Xanthinkörper oder sogenannte Nukleïnbasen (Purinbasen) liefern.

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. **15**.

2) HANMARSTEN, PFLÜGER's Arch. **36**.

Die Nukleoproteide scheinen in dem Thierkörper weit verbreitet zu sein. Sie kommen hauptsächlich in den Zellkernen, wie es scheint aber auch oft in dem Protoplasma der Zellen vor. Durch den Zerfall der Zellen können sie in die thierischen Flüssigkeiten übergehen und man hat auch Nukleoproteide in dem Blutserum und anderen Flüssigkeiten gefunden.

Die Nukleoproteide können aufgefasst werden als Verbindungen von einem Eiweisskörper mit einer Seitengruppe, welche von KOSSEL als prosthetische Gruppe bezeichnet wird. Diese Seitenkette, welche den Phosphor enthält, kann durch Alkalieinwirkung als Nukleinsäure (vergl. Kap. 5) abgespalten werden. Da es nun mehrere Nukleinsäuren giebt, muss es folglich je nach der Art der mit dem Eiweisse verbundenen Nukleinsäure auch mehrere verschiedenartige Nukleoproteide geben. Einige Nukleinsäuren enthalten einen leicht abspaltbaren Zucker (Pentose oder Hexose), andere dagegen nicht. Im ersteren Falle erhält man aus dem entsprechenden Nukleoproteide durch Sieden mit verdünnter Mineralsäure einen reduzierenden Zucker, was in letzterem Falle nicht gelingt. Diesem verschiedenen Verhalten entsprechend, kann man auch als eine besondere Untergruppe der Nukleoproteide die Glykonukleoproteide oder Nukleoglykoproteide abtrennen. Solche Glykonukleoproteide kommen in den Hefezellen, im Pankreas und wie es scheint überhaupt weit verbreitet im Thierorganismus vor.

Nukleo-
proteide.

Die nativen Nukleoproteide haben einen wechselnden, aber nicht sehr hohen Gehalt an Phosphor, der in den von HALLIBURTON¹⁾ untersuchten Nukleoproteiden zwischen 0.5 und 1.6 p. c. schwankte. Durch Erhitzen seiner Lösung wie durch Einwirkung von verdünnten Säuren findet eine Denaturirung des Proteides statt und hierbei entstehen eiweissärmere aber phosphorreichere Nukleoproteide von stärker saurem Charakter. Die nativen Nukleoproteide sind in Wasser nicht lösliche schwache Säuren, deren in Wasser lösliche Alkaliverbindungen, so weit sie bisher untersucht sind, beim Erhitzen der Lösung unter Abspaltung von geronnenem Eiweiss und in Lösung bleibendem, phosphorreicherem Nukleoproteid sich spalten. Bei der Pepsinverdauung liefern sie sogenanntes echtes Nukleïn. Aus der Verbindung mit Alkali kann das Proteid mit Essigsäure ausgefällt werden und der Niederschlag löst sich mehr oder weniger schwer in einem Ueberschuss der Säure. Hierdurch kann eine Verwechslung mit Nukleoalbuminen und auch mit Mucinsubstanzen geschehen. Diese Verwechslung vermeidet man in der Weise, dass man einige Zeit mit verdünnter Schwefelsäure im Wasserbade erwärmt, die siedend heisse Flüssigkeit mit Barythydrat beinahe neutralisirt, möglichst rasch siedend heiss filtrirt, das Filtrat mit Ammoniak übersättigt und dann nach dem Erkalten (wobei eine etwa aus Guanin bestehende Fällung abfiltrirt und gesondert untersucht wird) mit ammoniakalischer Silberlösung auf Xanthinörper prüft. Ein etwa

Eigen-
schaften.

1) Journ. of Physiol. 18.

entstehender Niederschlag wird nach dem im Kap. 5 angegebenen Verfahren näher untersucht. Die Nukleoproteide geben die Farbenreaktionen des Eiweisses.

Die Eigenschaften der verschiedenen Nukleoproteide sollen in den betreffenden Kapiteln näher besprochen werden.

III. Albumoide oder Albuminoide.

Unter diesem Namen fasst man als eine besondere Hauptgruppe alle diejenigen Proteinstoffe zusammen, welche nicht gut irgend einer der obigen zwei Hauptgruppen zugerechnet werden können, obgleich sie unter einander wesentlich verschieden sind und in chemischer Hinsicht keine durchgreifenden Unterschiede von den eigentlichen Eiweissstoffen zeigen. Die meisten und wichtigsten der dieser Gruppe angehörenden Stoffe sind wichtige Bestandtheile des tierischen Gerüsts oder der tierischen Hautgebilde. Sie kommen im Allgemeinen in ungelöstem Zustande im Organismus vor und sie sind in den meisten Fällen durch eine grosse Resistenz gegen die eiweisslösenden Reagenzien oder gegen chemische Agenzien im Allgemeinen ausgezeichnet.

Die Keratingruppe. Keratin hat man den Hauptbestandtheil der Horngebe, der Epidermis, der Haare, Wolle, Nägel, Hufe, Hörner, Federn, des Schildpatts u. s. w. genannt. Keratin findet sich auch als Neurokeratin (KÜHNE) in Gehirn und Nerven. Die Schalenhaut des Hühnereies scheint aus Keratin zu bestehen und nach NEUMEISTER¹⁾ gehört die organische Grundsubstanz der Eierschalen verschiedener Wirbelthiere in den meisten Fällen der Keratingruppe an.

Wie es scheint, gibt es mehrere Keratine, welche eine Gruppe von Stoffen bilden. Dieser Umstand wie auch die Schwierigkeit das Keratin aus den Geweben in reinem Zustande ohne theilweise Zersetzung zu isoliren, dürfte eine genügende Erklärung für die Schwankungen der gefundenen elementären Zusammensetzung abgeben. Es werden hier als Beispiele die Analysen einiger keratinreichen Gewebe und Keratine angeführt²⁾.

	C	H	N	S	O
Menschenhaare	50,65	6,36	17,14	5,00	20,85 (v. LAAR.)
Nägel	51,00	6,94	17,51	2,80	21,85 (MULDER.)
Neurokeratin	56,11—58,45	7,26—8,02	11,46—14,32	1,63—2,24	— (KÜHNE.)
Horn (Mittelzahl)	50,86	6,94	—	3,20	— (HORBACZEWSKI.)
Schildpatt	54,89	6,56	16,77	2,22	19,56 (MULDER.)
Schalenhaut	49,78	6,94	16,43	4,25	22,90 (LINDVALL.)

Der Schwefel, über dessen Menge in verschiedenen Keratinsubstanzen Bestimmungen von P. MOHR³⁾ vorliegen, ist wenigstens zum Theil locker ge-

1) KÜHNE und EWALD, Verhandl. d. naturhist.-med. Vereins zu Heidelberg (N. F.) **1**, ferner KÜHNE u. CHITTENDEN, Zeitschr. f. Biologie, **26**, NEUMEISTER, ebenda **31**.

2) v. LAAR, Annal. d. Chem. u. Pharm. **45**; MULDER, Versuch einer allgem. physiol. Chem. Braunschweig 1844—51; KÜHNE, Zeitschr. f. Biologie **26**; HORBACZEWSKI, vergl. DRECHSEL in LADENBURG's Handwörterbuch d. Chem. **3**; LINDVALL, MALY's Jahresber. 1881.

3) Zeitschr. f. physiol. Chem. **20**.

Albuminoide.

Keratine.

bunden und er tritt bei Einwirkung von Alkalien (als Schwefelalkali) oder sogar beim Sieden mit Wasser theilweise aus. Es können auch Käämme von Blei nach längerem Benutzen durch Einwirkung von dem Schwefel der Haare schwarz gefärbt werden. Beim Erhitzen mit Wasser in zugeschmolzenen Röhren auf 150—200° C. löst sich das Keratin unter Freiwerden von Schwefelwasserstoff zu einer nicht gelatinirenden Flüssigkeit, welche Albumose (von KRUKENBERG¹⁾ *Keratinose* genannt) und (?) Pepton enthält. In Alkalien kann das Keratin, besonders in der Wärme, gelöst werden, und es entstehen dabei nebst Schwefelalkali Albumosen und Peptone (?).

Die Zersetzungsprodukte der Keratine sind im Uebrigen dieselben wie die der echten Eiweisskörper. Beim Sieden mit Säuren hat man, ausser Leucin und verhältnissmässig viel Tyrosin (1—5 p. c.) Asparaginsäure²⁾ und Glutaminsäure³⁾, Ammoniak und Schwefelwasserstoff erhalten. HEDIN⁴⁾ hat aus Hornspänen Lysin, Arginin und eine schwefelhaltige Substanz, deren Verbindung mit Chlorwasserstoff die Zusammensetzung $C_{14}H_{38}N_4O_{12}S_4Cl_4$ hatte, erhalten. Dass die Keratine aus Eiweiss entstehen, ist gar nicht zu bezweifeln. DRECHSEL⁵⁾ hatte die Ansicht ausgesprochen, dass in dem Keratin ein Theil von dem Sauerstoffe des Eiweisses gegen Schwefel und ein Theil des Leucins oder irgend einer anderen Amidosaure gegen Tyrosin ausgetauscht sei. Das Keratin giebt nämlich die Zersetzungsprodukte des Eiweisses, aber eine verhältnissmässig grosse Menge Tyrosin. Unter den schwefelhaltigen Zersetzungsprodukten des Keratins glaubt EMMERLING Cystin gefunden zu haben. SUTER⁶⁾ fand Thiomilchsäure, konnte aber weder Cystin noch Cystein nachweisen.

Zersetzungsprodukte des Keratins.

In dem Thierreiche kommen Stoffe vor, die gewissermassen Zwischenstufen zwischen koagulirtem Eiweiss und Keratin darstellen. Ein solcher Stoff ist das von C. TH. MÖRNER⁷⁾ in dem Trachealknorpel nachgewiesene *Albumoid*, welches ein netzförmiges Balkengewebe darstellt. Durch ihren Gehalt an bleischwärendem Schwefel und ihre Löslichkeitsverhältnisse steht diese Substanz den Keratinen nahe, während sie durch Löslichkeit in Magensaft dem Eiweiss näher steht. Eine andere, noch mehr keratinähnliche Substanz ist die, welche die Hornschicht in dem Muskelmagen der Vögel bildet. Diese Substanz ist nach J. HEDENIUS⁸⁾ unlöslich in Magensaft und Pankreassaft und verhält sich

Keratin-ähnliche Substanzen.

1) Unters. über d. chem. Bau d. Eiweisskörper. Sitzungsber. d. Jenaischen Gesellsch. f. Med. u. Naturwissensch. 1886.

2) KREUSLER, Journ. f. prakt. Chem. 107.

3) HORBACZEWSKI, Wien, Sitzungsber. 80.

4) Vergl. MALY's Jahresber. 1893 und Zeitschr. f. physiol. Chem. 20 u. 21.

5) DRECHSEL in LADENBURG's Handwörterbuch 3.

6) EMMERLING, Ref. in Chemiker-Zeitg. Nr. 80, 1894; SUTER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 20.

7) Vergl. MALY's Jahresber. 18.

8) Skand. Arch. f. Physiol. 3.

im Grossen und Ganzen wie Keratin. Sie enthält aber nur 1 p. c. Schwefel und giebt bei ihrer Zersetzung neben viel Leucin nur äusserst wenig Tyrosin.

Das Keratin ist amorph oder hat die Form der zu seiner Darstellung verwendeten Gewebe. Beim Erhitzen wird es zersetzt und entwickelt einen Geruch nach verbranntem Horn. In Wasser, Alkohol oder Aether ist es unlöslich. Beim Erhitzen mit Wasser auf 150—200° C. wird es gelöst. Ebenso löst es sich allmählich in Alkalilauge, besonders beim Erwärmen. Von künstlichem Magensaft oder von Trypsinlösung wird es nicht gelöst. Das Keratin giebt die Xanthoproteinsäurereaktion wie auch die MILLON'sche Reaktion (wenn auch nicht immer ganz typisch).

Zur Darstellung des Keratins behandelt man die fein zertheilten Horngebilde erst mit siedendem Wasser, dann nach einander mit verdünnter Säure, Pepsinchlorwasserstoffsäure und alkalischer Trypsinlösung und zuletzt mit Wasser, Alkohol und Aether.

Elastin kommt in dem Bindegewebe höherer Thiere, bisweilen in so reichlicher Menge vor, dass es ein besonderes Gewebe bildet. Am reichlichsten findet es sich in dem Nackenbände (Ligamentum nuchae).

Das Elastin ist früher allgemein als eine schwefelfreie Substanz betrachtet worden. Nach den Untersuchungen von CHITTENDEN und HART war es indessen fraglich, ob nicht das Elastin etwas Schwefel enthält, welcher bei der Reindarstellung in Folge der Alkalieinwirkung austritt. H. SCHWARZ hat in der That nach einer anderen Methode aus der Aorta ein schwefelhaltiges Elastin dargestellt, dessen Schwefel durch Alkalieinwirkung ohne Aenderung der Eigenschaften des Elastins entfernt werden konnte, und in der jüngsten Zeit haben auch ZOJA, HEDIN und BERGH¹⁾ das Elastin schwefelhaltig gefunden. Die Analysen von Elastin (1. und 2. aus Lig. nuchae, 3. aus Aorta) haben folgende Zahlen ergeben, die unter einander gute Uebereinstimmung zeigen.

	C	H	N	S	O	
Zusammensetzung.	1.	54,32	6,99	16,75	—	21,94 (HORBACZEWSKI) ²⁾
	2.	54,24	7,27	16,70	—	21,79 (CHITTENDEN u. HART)
	3.	53,96	7,03	16,67	0,38	— (H. SCHWARZ).

ZOJA fand in dem Elastin 0,276 p. c. Schwefel und 16,96 p. c. Stickstoff. HEDIN und BERGH fanden in dem Aortaelastin, je nachdem es nach der Methode von HORBACZEWSKI oder SCHWARZ dargestellt worden, etwas abweichende Werthe für den Stickstoffgehalt, nämlich beziehungsweise 15,44 und 14,67 p. c. Der Gehalt an Schwefel war 0,55 bezw. 0,66 p. c.

Die Spaltungsprodukte des Elastins sind dieselben wie die der echten Eiweisskörper mit dem Unterschiede, dass man Glykokoll aber keine Asparagin- oder Glutaminsäure erhalten hat³⁾. Tyrosin ist nur in geringer Menge erhalten

1) CHITTENDEN und HART, Zeitschr. f. Biologie **25**; SCHWARZ, Zeitschr. f. physiol. Chem. **18**; ZOJA, ebenda **23**; BERGH, ebenda **25**; HEDIN, ebenda.

2) HORBACZEWSKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. **6**.

3) Vergl. DRECHSEL in LADENBURG's Handwörterbuch **3**.

worden. SCHWARZ konnte unter den Zersetzungsprodukten Lysatin nachweisen, wogegen HEDIN und BERGH weder Lysin (Lysatin) noch Arginin auffinden konnten. Bei der Fäulniss durch anaërobe Mikroorganismen fand ZOJA als Zersetzungsprodukte Kohlensäure, Wasserstoff, Sumpfgas, Merkaptan, Butter-säure, Valeriansäure, Ammoniak und mit Wahrscheinlichkeit auch Phenylpropionsäure und aromatische Oxysäuren. Indol und Skatol hat man bei der Fäulniss nicht gefunden, während SCHWARZ dagegen aus dem Aortaelastin durch Schmelzen mit Kali Indol, Skatol, Benzol und Phenole erhielt. Beim Erhitzen mit Wasser in geschlossenen Gefässen, beim Sieden mit verdünnter Säure oder bei der Einwirkung von proteolytischen Enzymen löst sich das Elastin und spaltet sich in zwei Hauptprodukte, von HORBACZEWSKI *Hemi-elastin* und *Elastinpepton* genannt. Nach CHITTENDEN und HART entsprechen diese Produkte zwei Albumosen, von ihnen als *Proto-* bzw. *Deuteroclastose* bezeichnet. Die erstere ist in kaltem Wasser löslich und scheidet sich beim Erwärmen aus, ihre Lösung wird von Mineralsäuren wie auch von Essigsäure und Ferrocyankalium gefällt. Die wässerige Lösung der letzteren wird beim Erwärmen nicht getrübt und wird von den oben genannten Reagenzien nicht gefällt.

Spaltungs-
produkte.

Das reine Elastin ist trocken ein gelblich-weisses Pulver; in feuchtem Zustande wird es als gelblich-weiße Fasern oder Häute erhalten. Es ist unlöslich in Wasser, Alkohol oder Aether und zeigt eine grosse Resistenz gegen die Einwirkung chemischer Agenzien. Von starker Alkalilauge wird es bei Zimmer-temperatur nicht und im Sieden nur langsam gelöst. Von kalter konzentrierter Schwefelsäure wird es sehr langsam angegriffen, von starker Salpetersäure wird es beim Erwärmen verhältnissmässig leicht gelöst. Zu kalter, konzentrierter Salzsäure verhält sich Elastin verschiedener Abstammung etwas verschieden, indem das Aortaelastin darin leicht, das Elastin des *Lig. nuchae*, wenigstens von alten Thieren, schwer löslich ist. Von warmer konzentrierter Salzsäure wird das Elastin leichter gelöst. Das Elastin giebt die Xanthoprotein- und die MILLON'sche Reaktion.

Eigen-
schaften des
Elastins.

In Folge seiner Resistenz gegen chemische Reagenzien stellt man das Elastin (bisher am öftesten aus *Lig. nuchae*) in folgender Weise dar. Man kocht erst mit Wasser, dann mit Kalilauge von 1 p. c., dann wieder mit Wasser und darnach mit Essigsäure aus. Den Rückstand behandelt man mit kalter, 5 p. c. iger Salzsäure während 24 Stunden, wäscht genau mit Wasser aus, kocht wieder mit Wasser und behandelt dann mit Alkohol und Aether.

SCHWARZ unterwarf zuerst das Gewebe einer unvollständigen Pepsinver-dauung, wusch darauf erst mit Sodalösung und dann mit Wasser nach und kochte endlich mit Wasser bis die elastische Substanz sich loslöste. Die ge-trocknete und gepulverte Substanz wurde wieder wie oben mit Magensaft u. s. w. behandelt und zuletzt so lange mit Wasser gekocht, bis die verunreinigende, retikulähnliche Substanz vollständig entfernt war.

Darstellung
des Elastins.

1) Vgl. WÄLCHLI, Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) 17.

Kollagen oder leimgebende Substanz kommt bei den Wirbeltieren sehr verbreitet vor. Auch das Fleisch der Cephalopoden soll Kollagen enthalten¹⁾. Das Kollagen ist der Hauptbestandtheil der Bindegewebsfibrillen und (als Ossein) der organischen Substanz des Knochengewebes. In dem Knorpelgewebe kommt es auch als die eigentliche Grundsubstanz vor, findet sich aber hier mit anderen Substanzen in einem Gemenge, welches früher Chondrigen genannt wurde. Das Kollagen verschiedener Gewebe hat nicht ganz dieselbe Zusammensetzung und es dürfte anscheinend mehrere Kollagene geben.

Bei anhaltendem Kochen mit Wasser, leichter bei Gegenwart von ein wenig Säure, geht das Kollagen in Leim über. Umgekehrt soll der Leim durch Erhitzen auf 130^o C. in Kollagen zurückverwandelt werden können (HOFMEISTER)²⁾, und dieses letztere könnte also als das Anhydrid des Leimes betrachtet werden. Das Kollagen und der Leim haben etwa dieselbe Zusammensetzung³⁾.

	C	H	N	S+O	
Kollagen	50,75	6,47	17,86	24,92	(HOFMEISTER).
Leim (aus Hirschhorn)	50,05	6,55	18,37	25,02	(MULDER).
Leim	50,00	6,50	17,50	26,00	(FREMY).
Gereinigte Gelatine	50,14	6,69	18,12	—	(PAAL).

Der Leim enthält regelmässig eine kleine Menge Schwefel, die anscheinend dem Leime selbst angehört und kaum von einer Verunreinigung mit Eiweiss herzuleiten ist. VAN NAME⁴⁾ erhielt aus Bindegewebe, welches fünf Tage lang mit alkalischem Pankreasauszug (2,5 p. m. Na₂CO₃) digerirt worden war, einen Leim, der als Mittel 0,256 p. c. Schwefel enthielt. C. MÖRNER⁵⁾ hat durch tagelange Extraktion von käuflicher Gelatine mit Kalilauge von 1—5 p. m. und weiteres Reinigen ebenfalls ganz typischen Leim mit nur 0,2 p. c. Schwefel dargestellt.

Die Zersetzungsprodukte des Kollagens sind dieselben wie die des Leimes. Der Leim giebt unter ähnlichen Verhältnissen wie die Eiweisskörper Amidosäuren, wie Leucin, Asparagin- und Glutaminsäure, nicht aber — was besonders wichtig ist — Tyrosin. Dagegen giebt er viel Glykokoll, welches in Folge dessen und seines süssen Geschmackes wegen den Namen Leimzucker erhalten hat. Lysin und Lysatinin sind von DRECHSEL und E. FISCHER und Arginin von HEDIN⁶⁾ aus dem Leime erhalten worden. Bei der Fäulniss giebt der Leim, abweichend von dem Eiweiss, weder Tyrosin noch Indol oder Skatol⁷⁾.

1) HOFPE-SEYLER, *Physiol. Chem.* S. 97.

2) *Zeitschr. f. physiol. Chem.* **2**.

3) HOFMEISTER, l. c.; MULDER, *Annal. d. Chem. u. Pharm.* **45** S. 63; FREMY, *Jahresber. d. Chem.* 1854; PAAL, *Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch.* **25** S. 1208.

4) *Journ. of exp. Med.* **2**, cit. nach *Centralbl. f. Physiol.* **11** S. 308.

5) Private Mittheilung von MÖRNER.

6) DRECHSEL, *Der Abbau der Eiweisskörper*; DU BOIS-REYMOND's *Arch.* 1891; HEDIN, *Zeitschr. f. physiol. Chem.* **21**.

7) Vergl. DRECHSEL in LADENBURG's *Handwörterbuch* **3**.

Trotzdem soll nach MALY¹⁾ die aromatische Gruppe in dem Leime nicht fehlen und der Leim verhält sich nach ihm wie das oxydirte Eiweiss, die Oxyprotosulfonsäure, indem er Benzoësäure giebt.

Das Kollagen ist unlöslich in Wasser, Salzlösungen, verdünnten Säuren und Alkalien, quillt aber in verdünnten Säuren auf. Bei anhaltendem Sieden mit Wasser geht es in Leim über. Von Magensaft wird es gelöst und ebenso löst es sich in Pankreassaft (Trypsinlösung), wenn es vorher mit Säure behandelt oder mit Wasser über $+70^{\circ}$ C. erhitzt worden²⁾. Bei der Einwirkung von Eisen-Eigen-
schaften des
Kollagens.vitriol, Sublimat oder Gerbsäure schrumpft es stark. Das mit diesen Stoffen behandelte Kollagen fault nicht, und die Gerbsäure ist deshalb auch von grosser Bedeutung für die Herstellung von Leder.

Der **Leim**, auch **Glutin** oder **Colla** genannt, ist farblos, amorph, in dünneren Schichten durchsichtig. In kaltem Wasser quillt er auf, ohne sich zu lösen. In warmem Wasser löst er sich zu einer klebrigen Flüssigkeit, welche bei genügender Konzentration beim Erkalten erstarrt. Hierbei soll indessen der Aschengehalt des Glutins von grosser Bedeutung sein, indem nämlich nach O. NASSE und A. KRÜGER³⁾ das Gelatinirungsvermögen der Glutinlösungen mit Abnahme des Aschengehaltes abnimmt.

Leimlösungen werden nicht beim Sieden, nicht von Mineralsäuren, Essigsäure, Alaun, Bleiesig oder Metallsalzen im Allgemeinen gefällt. Von gelbem Blutlaugensalz kann eine mit Essigsäure angesäuerte Leimlösung bei vorsichtiger und richtiger Arbeit gefällt werden. Leimlösungen werden ferner gefällt von Gerbsäure, bei Gegenwart von Salz, von Essigsäure und Kochsalz in Substanz, Quecksilberchlorid bei Gegenwart von HCl und NaCl, Metaphosphorsäure, Phosphormolybdänsäure bei Gegenwart von Säure und endlich auch von Alkohol, besonders wenn Neutralsalze zugegen sind. Leimlösungen diffundiren nicht. Der Leim giebt die Bimetreaktion, nicht aber die Reaktion von ADAMKIEWICZ. Die MILLON'sche Reaktion und die Xanthoproteinsäurereaktion giebt er gewöhnlich so schwach, dass man dieselben von einer Verunreinigung mit Eiweiss hat herleiten wollen. Nach C. MÖRNER giebt auch der reinste Leim eine schöne MILLON'sche Reaktion, wenn man nicht zu viel Reagenz zusetzt; widrigenfalls erhält man keine oder eine nur schwache Reaktion. Eigen-
schaften und
Reaktionen
des Leimes.

Bei genügend anhaltendem Kochen mit Wasser geht das Glutin erst in eine nicht gelatinirende Modifikation, von NASSE β -Glutin genannt, über. Nach NASSE und KRÜGER geht dabei die spezifische Drehung beträchtlich herunter, von $-167,5$ auf etwa -136° ¹⁾. Bei noch länger fortgesetztem Kochen mit Wasser, besonders leicht bei Gegenwart von verdünnter Säure, wie auch bei der Verdauung mit Magensaft oder Trypsinlösung entstehen aus dem Leime

1) Monatshefte f. Chem. 10.

2) KÜHNE und EWALD, Verh. d. naturhist. med. Vereins in Heidelberg 1877. I.

3) Vergl. MALY's Jahresber. 19. S. 29.

4) Ueber die Drehung des β -Glutins vergl. man FRAMM, PFLÜGER's Arch. 68.

Leimalbumosen, sogen. *Gelatosen*, und *Leimpeptone*, die mehr oder weniger leicht diffundiren.

Nach HOFMEISTER entstehen zwei neue Stoffe, das *Semiglutin* und *Hemicollin*. Das erstere ist unlöslich in Alkohol von 70—80 p. c. und wird von Platinchlorid gefällt. Das letztere, welches von Platinchlorid nicht gefällt wird, löst sich in Alkohol. CHITTENDEN und SOLLEY¹⁾ haben ausser etwas echtem Pepton eine *Proto-* und eine *Deutero-gelatose* sowohl bei der Pepsin- wie bei der Trypsinverdauung erhalten. Die elementäre Zusammensetzung dieser Gelatosen unterscheidet sich nicht wesentlich von der des Leimes. Endlich hat PAAL²⁾ durch Einwirkung von verdünnter Salzsäure auf Leim Chlorhydrate von Gelatinpeptonen dargestellt. Diese Salze sind theils in Aethyl und Methylalkohol löslich und theils darin unlöslich. Die aus den Salzen isolirten Peptone hatten einen etwas niedrigeren Kohlenstoff- und etwas höheren Wasserstoffgehalt als das Glutin, was für eine Hydratation spricht. Das Molekulargewicht der Gelatinpeptone bestimmte PAAL nach der RAOULT'schen Gefriermethode zu 200 bis 352, während er für das Glutin Zahlen von 878—960 fand.

Das Kollagen kann aus Knochen durch Extraktion mit Salzsäure (welche die Knochenerde löst) und sorgfältiges Auswaschen der Säure mit Wasser gewonnen werden. Aus Sehnen erhält man es durch Auslaugen mit Kalkwasser oder verdünnter Alkalilauge (welche das Eiweiss und Mucin lösen) und gründliches Auswaschen mit Wasser. Leim erhält man dagegen durch Kochen von Kollagen mit Wasser. Die feinste, käufliche Gelatine enthält regelmässig ein wenig Eiweiss, welches man in der Weise zu entfernen versucht, dass man die fein zerschnittene Gelatine in kaltem Wasser aufquellen lässt und mit genügend häufig gewechseltem Wasser längere Zeit auswäscht. Man löst darauf in warmem Wasser und füllt mit Alkohol.

Man kann auch nach dem Vorgange VAN NAME's das Kollagen durch Verdauung mit einer alkalischen Trypsinlösung reinigen oder nach C. MÖRNER die Gelatine tagelang mit Kalilauge von 1—5 p. m. extrahiren, um alles Eiweiss zu entfernen. Der Leim ändert hierdurch seine typischen Eigenschaften nicht.

Das *Chondrin* oder Knorpelleim ist nur ein Gemenge von Glutin mit den spezifischen Bestandtheilen des Knorpels und deren Umwandlungsprodukten.

Das *Retikulin*. Das Stützgewebe der Lymphdrüsen enthält eine Art von Fasern, die von MALL auch in Milz, Darmmukosa, Leber, Nieren und den Luftbläschen der Lunge aufgefunden worden sind. Diese Fasern bestehen aus einer besonderen Substanz, dem von SIEGFRIED³⁾ näher untersuchten Retikulin.

Das Retikulin hat folgende Zusammensetzung: **C** 52,88; **H** 6,97; **N** 15,63; **S** 1,88; **P** 0,34; Asche 2,27. Der Phosphor soll in organischer Bindung vorkommen. Bei der Spaltung mit Salzsäure liefert es kein Tyrosin. Dagegen liefert es Schwefelwasserstoff, Ammoniak, Lysin, Lysatinin und Amidovalerian-

1) HOFMEISTER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **2**; CHITTENDEN und SOLLEY, Journ. of Physiol. **12**.

2) Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. **25**.

3) MALL, Abhandl. d. Math. phys. Klasse d. Kgl. sächs. Gesellsch. d. Wiss. 1891; SIEGFRIED, Ueber die chem. Eigensch. des retik. Geweb. Habil.-Schrift Leipzig 1892.

Gelatosen
und Leim-
peptone.

Darstellung
von Kollagen
und
Leim.

Retikulin.

säure. Durch andauerndes Kochen mit Wasser, noch leichter mit verdünntem Alkali, wird es zu einer von Essigsäure fällbaren Substanz gelöst und dabei spaltet sich der Phosphor ab.

Das Retikulin ist unlöslich in Wasser, Alkohol, Aether, Kalkwasser, kohlensaurem Natron und verdünnten Mineralsäuren. Von verdünnter Natronlauge wird es bei gewöhnlicher Temperatur erst nach Wochen gelöst. Pepsinchlorwasserstoffsäure oder Trypsin löst es nicht. Es giebt die Biuret-, Xanthoprotein- und ADAMKIEWICZ'sche Reaktion, nicht aber die MILLON'sche.

Eigenschaf-
ten.

Das Retikulin stellte SIEGFRIED in folgender Weise dar. Darmmukosa wurde mit Trypsin und Alkali verdaut. Der Rückstand wurde ausgewaschen, mit Aether extrahirt, von Neuem mit Trypsin verdaut und mit Alkohol-Aether behandelt. Durch vorsichtiges Kochen mit Wasser entfernte er dann vorhandenes Kollagen, welches entweder als Beimengung oder als eine Verbindung mit Retikulin sich vorfindet. Der vollständig ausgekochte Rückstand besteht aus Retikulin.

Darstellung.

Ichthylepudin nennt C. MÖRNER¹⁾ eine organische Substanz, die neben Kollagen in den Fischschuppen vorkommt und etwa $\frac{1}{5}$ der organischen Grundsubstanz derselben beträgt. Das Ichthylepudin mit 15,9 p. c. Stickstoff und 1,1 p. c. Schwefel steht durch seine Eigenschaften dem Elastin ziemlich nahe. Es ist unlöslich in kaltem und heissem Wasser wie auch in verdünnten Säuren und Alkalien bei Zimmertemperatur. Beim Sieden wird es davon gelöst. Pepsinchlorwasserstoffsäure wie auch eine alkalische Trypsinlösung lösen es ebenfalls. Es giebt schön die MILLON'sche Reaktion, die Xanthoproteinsäure- und die Biuretreaktion. Wenigstens ein Theil des Schwefels spaltet sich durch Alkaliwirkung ab.

Ichthy-
lepudin.

Skeletine hat KRUKENBERG²⁾ eine Anzahl stickstoffhaltiger Substanzen genannt, die bei verschiedenen Klassen der Wirbellosen die Grundlage der Stütz- oder Deckgebilde darstellen. Diese Stoffe sind: *Chitin*, *Spongin*, *Conchiolin*, *Kornein* und *Fibroin* (Seide). Von diesen gehört das Chitin nicht zu den Proteinsubstanzen und das Fibroin (die Seide) ist wohl kaum als ein Skeletin zu betrachten. Hier können nur diejenigen sogen. Skeletine besprochen werden, die wirklich der Proteingruppe angehören.

Skeletine.

Das **Spongin** stellt die Hauptmasse des Badeschwammes dar. Es giebt keinen Leim. Beim Sieden mit Säuren giebt es nach früheren Angaben Leucin und Glykokoll aber kein Tyrosin. ZALOCOSTAS hat indessen auch Tyrosin und ausserdem Bitalanin und Glykalanin ($C_5H_{12}N_2O_4$) erhalten. Nachdem schon HUNDESHAGEN das Vorkommen von Jod und Brom in organischer Bindung in verschiedenen Hornschwämmen gezeigt und das jodhaltige Albumoid als *Jodospongin* bezeichnet hatte, ist später von HARNACK³⁾ aus dem Badeschwamme durch Spaltung mit Mineralsäuren ein Jodospongin mit gegen 9 p. c. Jod und 4,5 p. c. Schwefel isolirt worden. Das **Conchiolin** findet sich in den Schalen von Muscheln und Schnecken wie auch in den Eierschalen derselben Thiere. Es giebt Leucin aber kein Tyrosin. Der **Byssus** enthält ebenfalls eine schwerlösliche, dem Conchiolin nahestehende Substanz. Das **Kornein** bildet das Achsenskelet von *Antipathes* und *Gorgia*. Giebt Leucin und eine krystallisirende Substanz, das *Kornkrystallin*. Nach DRECHSEL⁴⁾ enthält das Achsenskelet von *Gorgia Cavolini* fast Sp. c. der Trockensubstanz an Jod. Das Jod kommt in organischer Bindung in einem jodirten Albumoid, dem *Gorgonin*, welches ein Kornein ist, vor. Als Spaltungsprodukte des *Gorgonins* erhielt DRECHSEL Leucin, Tyrosin, Lysin, Ammoniak und eine jodirte Amidosäure, die *Jodgorgosäure*, welche die Zusammensetzung einer Monojodamidobuttersäure hat.

Spongin,
Conchiolin,
Byssus,
Kornein.

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. 24.

2) Grundzüge einer vergl. Physiol. d. thier. Gerüstsubst. Heidelberg, 1885.

3) ZALOCOSTAS, Compt. rend. 107; HUNDESHAGEN, MALY's Jahresbericht 25 S. 394; HARNACK, Zeitschr. f. physiol. Chem. 24.

4) Zeitschr. f. Biologie 33.

Das **Fibroïn** und das **Sericin** sind die zwei Hauptbestandtheile der Rohseide. Bei der Einwirkung von überhitztem Wasser löst sich das **Sericin**, welches beim Erkalten gelatiniren kann (Seidenleim), während das schwer lösliche **Fibroïn** von der Form der ursprünglichen Fäden ungelöst zurückbleibt. Beim Sieden mit Säuren liefert das **Fibroïn** Alanin (WEYL¹⁾, Glykokoll und viel Tyrosin. Von kalter, konzentrierter Salzsäure wird das **Fibroïn** unter Austritt von 1 p. c. Stickstoff (als Ammoniak) gelöst und es geht dabei in eine andere, nahe verwandte Substanz, das **Sericöïn** (WEYL) über. Das **Sericin** giebt kein Glykokoll aber Leucin und **Serin** (Amidoäthylennilchensäure).

Die Zusammensetzung der obengenannten Stoffe ist folgende²⁾:

	C	H	N	S	O	
Conchiolin (aus Schneckenkiern)	50,92	6,88	17,86	0,31	24,34	(KRÜKENBERG).
Spongïn	46,50	6,30	16,20	0,5	27,50	(CROOCKEWITT).
do.	48,75	6,35	16,40	—	—	(POSSELT).
Kornöïn	48,96	5,90	16,81	—	28,33	(KRÜKENBERG).
Fibroïn	48,23	6,27	18,31	—	27,19	(CRAMER).
do.	48,30	6,50	19,50	—	26,00	(VIGNON).
Sericin	44,32	6,18	18,30	—	30,20	(CRAMER).

Anhang zu Kapitel 2.

A. Protamine und Histone.

1. Protamine. In naher Beziehung zu den Eiweissstoffen steht eine Gruppe von Substanzen, die von MIESCHER entdeckten Protamine, welche von KOSSEL als die einfachsten Eiweisskörper oder als Kern der Proteïnstoffe bezeichnet werden. Mit den Eiweissstoffen stimmen sie darin überein, dass sie als Spaltungsprodukte die drei basischen Stoffe Lysin, Arginin und Histidin geben, unterscheiden sich aber von den Eiweissstoffen unter anderem dadurch, dass sie als Spaltungsprodukte keine Monoamidosäuren liefern.

Von MIESCHER³⁾ wurde das Protamin in dem Lachssperma entdeckt. Später hat KOSSEL ähnliche Basen aus dem Sperma von Hering und Stör isolirt und näher studirt. Da alle diese Basen nicht identisch sind, benutzt KOSSEL den Namen Protamine als Gruppennamen und nennt die verschiedenen Protamine bezw. *Salmin*, *Clupeïn* und *Sturin*.

Die Protamine sind stickstoffreiche Substanzen (30 p. c. N oder mehr) von basischer Natur. Das *Salmin*, mit dem das Clupeïn identisch ist (KOSSEL), hat nach MIESCHER und SCHMIEDEBERG die Formel $C_{16}H_{28}N_9O_2$, nach KOSSEL dagegen die Formel $C_{30}H_{57}N_{17}O_6$. Das Sturin hat wahrscheinlich die Formel

1) Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. **21**.

2) KRÜKENBERG, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. **17** u. **18** und Zeitschr. f. Biologie **22**; CROOCKEWITT, Annal. d. Chem. u. Pharm. **48**; POSSELT, ebenda **45**; CRAMER, Journ. f. prakt. Chem. **96**; VIGNON, Compt. rend. **115**.

3) Ueber die Protamine vergl. man: MIESCHER in den histochemischen und physiol. Arbeiten von FR. MIESCHER, Leipzig 1897; PICCARD, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. **7**; SCHMIEDEBERG, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **37**; KOSSEL, Zeitschr. f. physiol. Chem. **22** (Ueber die basischen Stoffe des Zellkernes) u. **25** S. 165 u. 190 und Sitzungsber. der Gesellsch. zur Beförd. der ges. Naturwiss. zu Marburg 1897. Ferner zusammen mit MATHEWS, Zeitschr. f. physiol. Chem. **23** u. **25**.

Fibroïn und
Sericin.

Protamine.

Zusammen-
setzung.

$C_{36}H_{69}N_{19}O_7$. Beim Erhitzen mit verdünnter Mineralsäure wie auch bei der Trypsinverdauung (KOSSEL und MATHEWS) liefern die Protamine zuerst Protaminpeptone, *Protone*, aus denen dann durch weitere Spaltung die drei Basen, Lysin, Arginin und Histidin hervorgehen. Ein Molekül Salmin liefert hierbei nach KOSSEL je ein Molekül Histidin und Lysin neben drei Molekülen Arginin. Das Sturin dagegen ein Molekül Histidin neben drei Molekülen Arginin und zwei Molekülen Lysin.

Die Lösungen dieser Basen in Wasser reagiren alkalisch und haben die Eigenschaft, mit ammoniakalischen Lösungen von Eiweiss oder primären Albumosen Niederschläge zu geben, die von KOSSEL als Histone aufgefasst werden. Die Salze mit Mineralsäuren sind in Wasser löslich aber in Alkohol und Aether unlöslich. Sie können durch Neutralsalze (NaCl) mehr oder weniger leicht ausgesalzen werden. Unter den Salzen der Protamine sind besonders wichtig das Sulfat, das Pikrat und das Platinchloriddoppelsalz, welche für die Darstellung der Protamine benutzt werden können. Die Protamine sind wie die Eiweissstoffe linksdrehend. Sie geben sehr schön die Biuretprobe, nicht aber die MILLON'sche Reaktion. Die Protaminsalze werden in neutraler und sogar in schwach alkalischer Lösung durch phosphorwolframsaures, wolframsaures, pikrinsaures, chromsaures und ferrocyanwasserstoffsaures Alkali gefällt. Die zwei Protamine Salmin (Clupein) und Sturin unterscheiden sich hauptsächlich durch verschiedene Zusammensetzung wie durch verschiedene Löslichkeit und etwas abweichendes Verhalten der Sulfate.

Eigen-
schaften.

Zur Darstellung der Protamine extrahirt man nach KOSSEL die mit Alkohol-Aether extrahirten Spermaköpfe mit verdünnter Schwefelsäure (1—2 p. c.), filtrirt und fällt mit dem 4fachen Volum Alkohol. Das Sulfat kann durch wiederholtes Auflösen in Wasser und Ausfällen mit Alkohol — wenn nöthig nach vorausgegangener Ueberführung in das Pikrat — gereinigt werden. MIESCHER extrahirt mit sehr verdünnter Salzsäure, stumpfte den Säureüberschuss grösstentheils ab und fällte die Base als Platindoppelsalz.

Darstellung.

Wie oben schon bemerkt, betrachtet KOSSEL die Protamine als die einfachsten Eiweisskörper. Wenn man aber, wie dies bisher allgemein geschehen ist, als wahre Proteinsubstanzen nur solche Stoffe bezeichnet, die bei ihrer Zersetzung nicht nur basische Stoffe, sondern auch, und zwar hauptsächlich, Monoamidosäuren liefern, so würde man, um den alten Begriff Proteinstoffe nicht gänzlich zu verrücken, eher geneigt sein, mit KOSSEL die Protamine als den Kern der Eiweissstoffe zu betrachten. Bevor man dies thut, müssen indessen jedenfalls die folgenden zwei Verhältnisse näher aufgeklärt werden. 1. Man muss zeigen, dass alle Proteinsubstanzen als Spaltungsprodukte die drei Protaminbasen liefern, was bisher nicht ganz sicher für alle (vergl. Elastin) bewiesen ist. 2. Man muss weitere Aufklärung über die Molekulargewichte der Peptone erhalten, denn wie die Sache jetzt liegt sollen sowohl die Eiweiss- wie die Gelatinpeptone — die allgemein als Eiweissstoffe betrachtet werden — ein niedrigeres Molekulargewicht (250—400) als die Protamine (Salmin 751 und Sturin 879 nach KOSSEL) haben.

Protamine
und Eiweiss-
stoffe.

Histon.

2. **Histon** hat **KOSSEL**¹⁾ zuerst eine von ihm aus den rothen Blutkörperchen des Gänseblutes isolirte Substanz genannt, die in einigen Beziehungen dem Pepton im älteren Sinne (den Albumosen) ähnelte. Dieses Histon hatte etwa denselben Gehalt an Kohlenstoff und Wasserstoff wie gewöhnliches Eiweiss, aber einen etwas höheren Stickstoffgehalt, etwa 18 p. c. Wie es von **KOSSEL** aus den Blutkörperchen durch Extraktion mit Salzsäure, Fällung der sauren Lösung mit Steinsalz und Dialyse bis zur Entfernung des Salzes erhalten wurde, hatte es in neutraler, salzfreier Lösung folgende drei charakteristische Reaktionen. 1. Die Lösung gerann nicht beim Sieden. 2. Mit Ammoniak gab die salzfreie Lösung einen im Ueberschuss des Fällungsmittels unlöslichen Niederschlag. 3. Salpetersäure erzeugte einen Niederschlag, der beim Erwärmen verschwand und beim Erkalten wieder zum Vorschein kam.

Histone.

Später hat man als Histone Stoffe beschrieben, die in der einen oder anderen Beziehung ein abweichendes Verhalten zeigten. **LILIENFELD** stellte aus Leukocyten ein Histon dar, dessen Lösung beim Sieden gerann und dabei ein in Mineralsäuren leicht lösliches Gerinnsel gab. Dieses Histon verhielt sich zu Ammoniak wie das **KOSSEL**'sche. **SCHULZ** betrachtet das bei der Spaltung des Hämoglobins frei werdende Eiweiss, das Globin, als ein Histon, trotzdem es in Ammoniak äusserst leicht löslich ist und nur bei gleichzeitiger Gegenwart von Chlorammonium in überschüssigem Ammoniak sich nicht löst. **MATHEWS**²⁾ hat endlich aus den Spermatozoen des Seeigels (*Arbacia*) einen Stoff, das Arbacin isolirt, welches er als ein Histon betrachtet, das von anderen Histonen nur dadurch sich unterscheiden soll, dass es durch Ammoniak nicht niedergeschlagen werden kann. Die neutrale Lösung dieses Histons wurde von den (S. 59) genannten protaninfällenden Salzen niedergeschlagen. Wie andere, sogenannte Histone zu diesen Fällungsmitteln sich verhalten, ist nicht geprüft worden.

Es scheint also, als hätte man als Histone Stoffe verschiedener Art beschrieben, und der **VERF.** sieht sich jedenfalls nicht im Stande, eine klare und präcise Definition des Begriffes Histon zu geben. Nach **KOSSEL** sollen die Histone wahrscheinlich Verbindungen von Protaminen und Eiweiss sein.

B. Hydrolytische Spaltungsprodukte der Proteinsubstanzen²⁾.

1. Monoamidosäuren.

Leucin.

Leucin, $C_6H_{13}NO_2$, Amidokapronsäure oder, näher bestimmt, α -Amidoisobutylessigsäure $(CH_3)_2CH \cdot CH_2 \cdot CH(NH_2) \cdot COOH$. Das Leucin ent-

¹⁾ **KOSSEL**, Zeitschr. f. physiol. Chem. **8** und Sitzungsber. der Gesellsch. zur Beförd. d. ges. Wissensch. zu Marburg 1897. **LILIENFELD**, Zeitschr. f. physiol. Chem. **18**; **SCHULZ**, ebenda **24**; **MATHEWS**, ebenda **23**.

²⁾ Es würde zu weit führen und dem Plane dieses Buches nicht entsprechen, wenn man auf sämtliche bei der Spaltung der Proteinstoffe entstehende Substanzen, die übrigens in den Handbüchern der Chemie ihre Besprechung finden, hier des Näheren eingehen wollte.

steht aus den Proteinsubstanzen bei deren Zersetzung durch Sieden mit verdünnten Säuren oder Alkalien, durch Schmelzen mit Alkalihydrat, bei der Trypsinverdauung und bei der Fäulnis. Der Leichtigkeit wegen, mit welcher Leucin und Tyrosin bei der Zersetzung der Proteinstoffe entstehen, ist es schwierig sicher zu entscheiden, in wie weit diese Stoffe, wenn sie in Geweben gefunden werden, als Bestandtheile des lebenden Körpers oder als nach dem Tode entstandene Zersetzungsprodukte anzusehen sind. Das Leucin ist indessen, Vorkommen
des Leucins. wie es scheint, als normaler Bestandtheil in Pankreas und dessen Sekret, Milz, Thymus und Lymphdrüsen, in der Schilddrüse, in Speicheldrüsen, Leber und Nieren gefunden worden. In der Schafwolle, im Schmutze auf der Haut (gefalter Epidermis) und zwischen den Zehen kommt es auch vor und trägt durch seine Zersetzungsprodukte wesentlich zum üblen Geruche des Fusschweisses bei. Pathologisch ist es in Atherombälgen, Ichthyosisschuppen, Eiter, Blut, Leber und Harn (bei Leberkrankheiten, Phosphorvergiftung) gefunden worden. Es ist ein häufiger Bestandtheil bei den Evertebraten und kommt auch häufig in dem Pflanzenreiche vor. Bei der hydrolytischen Spaltung liefern verschiedene Proteinsubstanzen verschiedene Mengen Leucin. ERLÉNMEYER und SCHÖFFER erhielten aus dem Nackenbade 36—45, COHN aus Kasein 32 und NENCKI aus Gelatine 1,5—2 p. c.¹⁾

Das Leucin ist synthetisch von HÜFNER²⁾ aus Isovaleraldehydammoniak und Cyanwasserstoffsäure dargestellt worden. Dieses Leucin ist optisch inaktiv. Ebenso erhält man, wie E. SCHULZE und BOSSHARD³⁾ gefunden haben, inaktives Leucin bei Spaltung des Eiweisses mit Baryt bei 160° C. oder beim Erhitzen von gewöhnlichem Leucin mit Barytwasser bei derselben Temperatur. Durch Einwirkung von Penicillium glaucum entsteht aus inaktivem Leucin die linksdrehende Modifikation. Das bei der Pankreasverdauung entstandene wie auch das durch Spaltung von Eiweissstoffen mit Salzsäure erhaltene Leucin scheint regelmässig rechtsdrehend zu sein. COHN⁴⁾ hat indessen bei der Trypsinverdauung von Fibrin ein von dem gewöhnlichen verschiedenes Leucin erhalten. Aus Monobromkapronsäure und Ammoniak hat HÜFNER ein isomeres Leucin dargestellt. Ob es aber der Normalkapronsäure entsprechende

Verschiedene
Leucine.

Dagegen dürfte es der Uebersichtlichkeit wegen passend sein, ausser der schon abgehandelten Fleischsäure und den Peptonen, die wichtigsten hydrolytischen Spaltungsprodukte der Eiweissstoffe im Anschluss an die Proteinsubstanzen zu besprechen. Aus praktischen Rücksichten werden hierbei die zwei Amidosäuren Leucin und Tyrosin in einem Zusammenhange abgehandelt, wenn es auch theoretisch richtiger wäre, die Säuren der aliphatischen und der aromatischen Reihe gesondert zu behandeln.

1) ERLÉNMEYER und SCHÖFFER. Cit. nach MALY, Chemie d. Verdauungssäfte in HERMANN's Handbuch d. Physiol. 5. Theil 2, S. 209. COHN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 22: NENCKI, Journ. f. prakt. Chem. N. F. 15.

2) Journ. f. prakt. Chem. N. F. 1.

3) Vergl. Zeitschr. f. physiol. Chem. 9 u. 10.

4) Ueber die sp. Drehung vergl. man HOPPE-SEYLER's Handbuch 6. Aufl. S. 134 und COHN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 20.

natürliche Leucine giebt, steht noch dahin. Bei der Oxydation geben die Leucine die entsprechenden Oxysäuren (Leucinsäuren). Beim Erhitzen zersetzt sich das Leucin unter Entwicklung von Kohlensäure, Ammoniak und Amylamin. Beim Erhitzen mit Alkali wie auch bei der Fäulniss liefert es Valeriansäure und Ammoniak.

Das Leucin krystallisirt in reinem Zustande in glänzenden, weissen, ausserordentlich dünnen Blättchen. Gewöhnlich erhält man es jedoch als runde Knollen oder Kugeln, die entweder hyalin erscheinen oder auch abwechselnd hellere oder dunklere, konzentrische, aus radial gruppirten Blättchen bestehende Schichten zeigen. Das Leucin, wie es aus thierischen Flüssigkeiten und Geweben gewonnen wird, löst sich leicht in Wasser und ziemlich leicht in Alkohol. Das reine Leucin ist schwerlöslicher; nach einigen Angaben löst es sich in etwa 29, nach anderen in etwa 46 Theilen Wasser von Zimmertemperatur oder etwas höherer Temperatur. Die Verschiedenheiten dürften nach GMELIN¹⁾ daher rühren, dass die optisch aktiven Leucine wechselnde Gemengen der rechts- und linksdrehenden Modifikation sein können. Das inaktive Leucin ist bedeutend schwerlöslicher. Die spez. Drehung des gewöhnlichen, in Salzsäure gelösten Leucins ist in den meisten Fällen zu etwa $(\alpha)D = +17,5^{\circ}$ bestimmt worden.

Von Alkalien und Säuren wird das Leucin leicht gelöst. Mit den Mineralsäuren giebt es krystallisirende Verbindungen. Wird das salzsaure Leucin mit Alkohol, welcher 3—4 p. c. Salzsäure enthält, gekocht, so entsteht der in langen schmalen Prismen krystallisirende salzsaure Leucinäthylester von dem Schmelzpunkte 134°. Bei langsamem Erhitzen auf 170° C. schmilzt das Leucin und sublimirt in weissen wolligen Flocken, welche dem sublimirten Zinkoxyde ähnlich sind. Gleichzeitig entwickelt es auch einen deutlichen Geruch nach Amylamin.

Die Lösung des Leucins in Wasser wird im Allgemeinen von Metallsalzen nicht gefällt. Die siedend heisse Lösung kann jedoch von einer ebenfalls siedend heissen Lösung von Kupferacetat gefällt werden, was zur Abscheidung des Leucins benutzt werden kann. Kocht man die Lösung des Leucins mit Bleizucker und setzt dann der nicht abgekühlten Lösung vorsichtig Ammoniak zu, so können glänzende Krystallblättchen von Leucinbleioxyd sich absetzen. Das Leucin löst Kupferoxydhydrat, ohne es beim Kochen zu reduzieren.

Das Leucin erkennt man an dem Aussehen der Kugeln oder Knollen unter dem Mikroskope, durch das Verhalten beim Erhitzen (Sublimationsprobe) und durch die SCHERER'sche Probe. Diese letztere besteht darin, dass das Leucin bei vorsichtigem Verdampfen desselben mit Salpetersäure auf Platinblech einen fast ungefärbten Rückstand giebt, der mit einigen Tropfen Natronlauge erwärmt mehr oder weniger gelb bis braun (je nach der Reinheit des Leucins) sich färbt und beim weiteren Konzentriren über der Flamme sich bald zu einem

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. 18.

Krystalle
und Löslich-
keit.

Verbind-
ungen.

Verhalten
der Leucin-
lösungen.

Scherer's
Leucin-
probe.

ölarartigen Tropfen zusammenzieht, welcher auf dem Platinbleche, ohne dasselbe zu benetzen, herumrollt.

Tyrosin, $C_9H_{11}NO_3$ oder p-Oxyphenylamidopropionsäure, $HO \cdot C_6H_4 \cdot C_2H_3(NH_2) \cdot COOH$, entsteht aus den meisten Proteinstoffen (nicht aus Leim und Retikulin) unter denselben Verhältnissen wie das Leucin, welches es regelmässig begleitet. Aus genuinen Eiweissstoffen, wie dem Kasein, hat man 3—4, aus Hornsubstanz 1—5, aus Elastin 0,25 und aus Fibroin etwa 5 p. c. (WEYL gewonnen¹). Besonders findet es sich, neben Leucin, in reichlicher Menge in altem Käse (*Tyrós*), wovon der Name hergeleitet ist. Das Tyrosin ist nicht mit Sicherheit in ganz frischen Organen gefunden worden. Es kann aber im Darne bei der Verdauung von Eiweissstoffen vorhanden sein und es hat physiologisch wie pathologisch etwa dieselbe Verbreitung wie das Leucin.

Tyrosin.

Das Tyrosin ist von ERLNMEYER und LIPP²) aus p-Amidophenylalanin durch Einwirkung von salpetriger Säure dargestellt worden. Beim Schmelzen mit Aetzkali liefert es p-Oxybenzoësäure, Essigsäure und Ammoniak. Bei der Fäulniss kann es p-Hydrokumarsäure, Oxyphenylessigsäure und p-Kresol liefern.

Das Tyrosin kann in sehr unreinem Zustande leucinähnliche Kugeln bilden. Das gereinigte Tyrosin stellt dagegen farblose, seideglänzende, feine Nadeln dar, welche oft zu Büscheln oder Ballen gruppirt sind. Es ist sehr schwer löslich. Es wird von 2454 Theilen Wasser bei $+20^{\circ} C$. und 154 Theilen siedendem Wasser gelöst, scheidet sich aber beim Erkalten in Büscheln von Nadeln aus. Bei Gegenwart von Alkalien, Ammoniak oder einer Mineralsäure löst es sich leichter. In Essigsäure ist es schwer löslich. Aus einer ammoniakalischen Lösung scheidet es sich bei der spontanen Verdunstung des Ammoniaks in Krystallen aus. Die Lösung des aus Proteinstoffen mit Säuren erhaltenen Tyrosins ist regelmässig schwach linksdrehend. Das durch Zersetzung mit Baryt oder synthetisch dargestellte Tyrosin ist optisch inaktiv³). Von Alkohol und Aether wird das Tyrosin nicht gelöst. Man erkennt es an der Krystallform und an folgenden Reaktionen.

Eigenschäften.

PIRIA's Probe. Man löst das Tyrosin in konzentrierter Schwefelsäure unter Erwärmen auf, wobei Tyrosinschwefelsäure entsteht, lässt erkalten, verdünnt mit Wasser, neutralisirt mit $BaCO_3$ und filtrirt. Das Filtrat giebt bei Zusatz von Eisenchloridlösung eine schöne violette Farbe. Die Reaktion wird durch Gegenwart von freier Mineralsäure und durch Zusatz von zu viel Eisenchlorid gestört.

Piria's Tyrosinprobe

HOFMANN's Probe. Uebergiesst man eine kleine Menge Tyrosin im Reagenzglas mit etwas Wasser, fügt einige Tropfen der MILLON'schen Reagenzflüssig-

1) Vergl. MALY, l. c. 5 Theil 2 S. 212. R. COHN, l. c. WEYL, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 21.

2) Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 15.

3) Vergl. MAUTHNER, Wiener Sitzungsber. Bd. 85 und E. SCHULZE, Zeit-schr. f. physiologische Chemie. Bd. 9.

Hoffmann's
Probe.

keit zu und kocht die Probe einige Zeit, so färbt sich die Flüssigkeit schön roth und giebt dann einen rothen Niederschlag. Man kann auch erst Mercurinitrat zusetzen, darauf zum Sieden erhitzen und dann Salpetersäure, welche etwas salpeterige Säure enthält, zufügen.

Scherer's
Probe.

SCHERER'S *Probe*. Wird das Tyrosin vorsichtig mit Salpetersäure auf Platinblech zur Trockene abgedampft, so erhält man einen schön gelben Rückstand (Nitrotyrosinnitrat), welcher mit Natronlauge eine tief rothgelbe Farbe annimmt. Diese Probe ist jedoch nicht charakteristisch, denn es geben auch andere Stoffe eine ähnliche Reaction.

Darstellung
des Leucins
und Tyro-
sins.

Die Darstellung des Leucins und Tyrosins in grösserem Massstabe geschieht gewöhnlich durch Kochen von Eiweissstoffen oder Albuminoiden mit verdünnter Mineralsäure. Gewöhnlich verwendet man Hornspäne (2 Theile), welche mit verdünnter Schwefelsäure (5 Theilen concentrirter Säure und 13 Theilen Wasser) während 24 Stunden gekocht werden. Die nach beendetem Kochen mit Wasser verdünnte Lösung wird noch warm mit Kalkmilch neutralisirt und von dem Gypse abfiltrirt. Der letztere wird wiederholt mit Wasser ausgekocht, sämtliche Filtrate vereinigt und concentrirt. Aus der concentrirten Flüssigkeit wird der Kalk mit Oxalsäure ausgefällt, der Niederschlag abfiltrirt, wiederholt mit Wasser ausgekocht, sämtliche Filtrate vereinigt und zur Krystallisation verdunstet. Das zuerst auskrystallisirende besteht hauptsächlich aus Tyrosin mit nur wenig Leucin. Durch Concentration können aus der Mutterlauge neue Krystallisationen, welche hauptsächlich aus Leucin mit etwas Tyrosin bestehen, gewonnen werden. Um das Leucin und das Tyrosin von einander zu trennen, kann man bei ihrer Darstellung in grösserem Massstabe von ihrer ungleichen Löslichkeit in Wasser ausgehen oder auch das folgende, von HLASIWETZ und HAERMANN¹⁾ angegebene Verfahren benutzen. Die Krystallmassen werden mit viel Wasser unter Zusatz von der zu ihrer Lösung nöthigen Menge Ammoniak gekocht. Dieser, siedend heissen Lösung setzt man dann soviel Bleiessig zu, bis der entstehende Niederschlag fast weiss erscheint, filtrirt, erhitzt das hellgelbe Filtrat zum Sieden, neutralisirt mit Schwefelsäure und filtrirt siedend heiss. Nach dem Abkühlen ist fast alles Tyrosin ausgefällt, während das Leucin in Lösung geblieben ist. Das Tyrosin kann dann durch Umkrystallisiren aus siedendem Wasser oder aus ammoniakalischem Wasser gereinigt werden. Die obengenannte, leucinreiche Mutterlauge wird mit H_2S entbleit, das Filtrat concentrirt und mit eben gefälltem Kupferoxydhydrat im Ueberschuss gekocht. Ein Theil des Leucins wird dabei niedergeschlagen, der Rest bleibt aber in Lösung und krystallisirt beim Erkalten theilweise als Kupferverbindung aus. Aus dem Niederschlage einerseits und der Lösung andererseits wird nun das Kupfer mit H_2S entfernt, die Filtrate, wenn nöthig, mit Thierkohle entfärbt, stark concentrirt und zur Krystallisation hingestellt. Das aus dem Niederschlage erhaltene Leucin ist sehr rein, das aus dem Filtrate ist unreiner.

Nachweis
des Leucins
und Tyro-
sins.

Arbeitet man mit kleineren Mengen, so kann man die aus einem Gemenge der beiden Stoffe bestehenden Krystallisationen in Wasser lösen und diese Lösung dann mit Bleiessig fällen. Das Filtrat wird mit H_2S entbleit, das neue Filtrat zur Trockne verdunstet und der Rückstand mit warmem Alkohol, von welchem das Leucin, aber nicht das Tyrosin, gelöst wird, behandelt. Das rückständige Tyrosin wird durch Umkrystallisiren aus ammoniak-

1) *Annal. d. Chem. u. Pharm.* 169 S. 160.

haltigem Alkohol gereinigt. Das Leucin reinigt man durch Umkrystallisieren aus siedendem Alkohol oder auch durch Ausfällen desselben als Leucinbleioxyd, Zersetzen des in Wasser aufgeschwemmten Niederschlages mit H_2S und Verdunsten der filtrirten Lösung zur Krystallisation. Zur Reinigung des Rohleucins stellt RÖHMANN¹⁾ die Salzsäureverbindung desselben dar, reinigt sie durch Auflösen in wenig Wasser und Krystallisirenlassen unter Abkühlung und stellt dann den salzsauren Leucinäthylester dar.

Zum Nachweise von Leucin und Tyrosin in thierischen Flüssigkeiten oder Geweben entfernt man erst das Eiweiss durch Koagulation mit Essigsäurezusatz und fällt dann mit Bleiessig. Das Filtrat wird mit H_2S behandelt, das neue Filtrat zum Syrup oder zur Trockne verdunstet, in dem Rückstande die zwei Stoffe mit warmem Alkohol getrennt und dann, wie eben angegeben, gereinigt.

Glykokoll oder Amidoessigsäure. Diese Säure ist bisher nicht als Spaltungsprodukt der genuinen Eiweissstoffe, sondern nur aus Leim und anderen Albuminoiden erhalten worden. Da sie ihr grösstes Interesse als Spaltungsprodukt der Glykocholsäure und einiger anderen gepaarten Säuren hat, soll sie später (Kapitel 8) abgehandelt werden. Glykokoll.

Alanin oder α -Amidopropionsäure $C_3H_7NO_2$ oder $CH_3 \cdot CH(NH_2)COOH$ ist von WEYL²⁾ als Spaltungsprodukt aus dem Fibrin der Rohseide erhalten worden. Als ein Derivat desselben betrachtet man allgemein das in seltenen Fällen im Harne auftretende *Cystin*. Alanin.

Das Phenylalanin, α -Phenylamidopropionsäure $C_9H_9 \cdot CH_2 \cdot CH(NH_2)COOH$, stellen zuerst SCHULZE und BARBIERI als Spaltungsprodukt aus vegetabilischem Eiweiss dar. Die Entstehung dieser Säure bei der Spaltung des Kaseins mit Salzsäure und Zinnchlorür ist auch von E. SCHULZE³⁾ wahrscheinlich gemacht worden. Phenylalanin.

Butalanin oder δ -Amidovaleriansäure $C_5H_{11}NO_2 = CH_2(NH_2)(CH_2)_3COOH$. Diese Säure ist zuerst von v. GORUP-BESANEZ in Pankreas, dann von SCHULZE und BARBIERI in Lupinenkeimlingen, ferner von E. und H. SALKOWSKI bei der Fäulnis von Fibrin, Fleisch und Leim (H. SALKOWSKI), von SIEGFRIED unter den Spaltungsprodukten des Retikulins und von ZALOCOSTAS⁴⁾ unter denen des Spongins nachgewiesen worden. Butalanin.

Die Säure bildet farblose Blättchen oder sternförmig gruppirte Nadeln. Sie schmilzt bei $157-158^\circ C$ unter Zersetzung. Sie löst sich leicht in Wasser, sehr schwer in siedendem Alkohol und ist fast unlöslich in Alkohol und Aether.

Asparaginsäure, $C_4H_7NO_4$, oder Amidobernsteinsäure $C_2H_3(NH_2)_2(COOH)_2$. Diese Säure hat man bei der Trypsinverdauung von Fibrin und Gluten erhalten. Sie kann auch durch Zersetzung von Eiweissstoffen oder Albuminoiden mit Säuren erhalten werden. HLASIWETZ und HABERMANN⁵⁾ erhielten aus Eialbumin 23,8 und aus Kasein 9,3 p. c. Asparaginsäure, die jedoch nicht rein war. Die Säure kommt übrigens im Pflanzenreiche sehr verbreitet als Asparagin (Amidobernsteinsäureamid) vor, welches für die Entwicklung der Pflanze und die Entstehung der Eiweissstoffe in ihr von grosser Bedeutung zu sein scheint. Asparaginsäure.

Die Asparaginsäure löst sich in 256 Thl. Wasser von $+10^\circ C$. und in 18,6 Thl. siedendem Wasser und sie krystallisirt beim Erkalten in rhombischen Prismen. Die aus Proteinstoffen dargestellte Säure ist optisch aktiv, in von

1) Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. **30**, S. 1980.

2) Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. **21**.

3) SCHULZE und BARBIERI, ebenda **16**; E. SCHULZE, Zeitschr. f. physiol. Chem. **9**.

4) v. GORUP-BESANEZ, Annal. d. Chem. u. Pharm. **98**; SCHULZE und BARBIERI, Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) **27**; E. u. H. SALKOWSKI, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. **16**; H. SALKOWSKI, ebenda **31**; SIEGFRIED, vergl. Fussnote S. 56; ZALOCOSTAS, Compt. rend. **107**.

5) Annal. d. Chem. u. Pharm. **159** u. **169**.

Eigen-
schaften der
Asparaginsäure.

Salpetersäure stark saurer Lösung ist sie dextrogyr, in wässriger Lösung dagegen je nach der Temperatur rechts- oder linksdrehend¹⁾. Mit Kupferoxyd geht sie eine, in siedend heissem Wasser lösliche, in kaltem Wasser fast unlösliche krystallisirende Verbindung ein, welche zur Reindarstellung der Säure aus einem Gemenge mit anderen Stoffen verwendet werden kann. Bezüglich der Darstellungsmethode vergl. man HLASIWETZ und HABERMANN und E. SCHULZE²⁾.

Glutaminsäure.

Glutaminsäure, $C_5H_9NO_4$ oder Amidopyroweinsäure $C_3H_5(NH_2) \cdot (COOH)_2$. Nachdem das Vorkommen dieser Säure unter den Spaltungsprodukten der vegetabilischen Eiweissstoffe zuerst durch RITTHAUSEN und KREUSLER erkannt worden war, fanden sie HLASIWETZ und HABERMANN unter den Spaltungsprodukten thierischer Eiweissstoffe und sie erhielten aus Kasein 29 p.c. Glutaminsäure. Ausser aus den genuinen Eiweissstoffen ist sie auch aus einem Albumoid, dem Retikulin, von SIEGFRIED dargestellt worden³⁾.

Eigen-
schaften.

Die Glutaminsäure krystallisirt in rhombischen Tetraedern oder Oktaedern oder in kleinen Blättchen. Sie schmilzt bei 135—140° C. unter theilweiser Zersetzung. Sie löst sich in 100 Theilen Wasser bei 16° C. und in 1500 Theilen Weingeist von 80 p.c. In Alkohol und Aether ist sie unlöslich. Die aus Eiweiss durch Sieden mit einer Säure gewonnene Glutaminsäure ist rechtsdrehend, die durch Erhitzen mit Barythydrat gewonnene ist optisch inaktiv. Mit Salzsäure bildet sie eine schön krystallisirende, in konzentrierter Salzsäure fast unlösliche Verbindung, die zur Isolirung der Säure benutzt werden kann. Beim Sieden mit Kupferhydroxyd entsteht das schwerlösliche, schön krystallisirende Kupfersalz. Hinsichtlich der Darstellungsmethode vergl. man HLASIWETZ und HABERMANN⁴⁾ und E. SCHULZE⁴⁾.

Trennung
der Amido-
säuren.

Zur Trennung verschiedener Amidosäuren bedützt ORLOFF⁵⁾ das Verhalten der Nickelsalze. Glykokoll und Alanin geben beim Kochen mit überschüssigen Nickelkarbonat schwerlösliche, krystallisirende Salze. Die Asparaginsäure giebt ein leichtlösliches, nicht krystallisirendes Nickelsalz; das Lencin giebt aber beim Kochen mit Nickelkarbonat kein Nickelsalz.

2. Basische Stoffe.

Die wichtigsten basischen Produkte der hydrolytischen Spaltung der Proteinsubstanzen sind Lysin (Lysatin), Arginin und Histidin, welche von KOSSEL Hexonbasen genannt worden sind.

Lysin. $C_6H_{14}N_2O_2$, wahrscheinlich Diamidokapronsäure, $C_5H_9(NH_2)_2COOH$, ist dem Ornithin (der Diamidovaleriansäure?) homolog. Das Lysin ist von DRECHSEL und seinen Schülern nicht nur aus verschiedenen

1) Vergl. LANDOLT, Das optische Drehungsvermögen org. Substanzen. Braunschweig 1879 und COOK, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. **30**.

2) HLASIWETZ und HABERMANN, Annal. d. Chem. u. Pharm. **169**. E. SCHULZE, Zeitschrift f. physiol. Chem. **9**.

3) RITTHAUSEN und KREUSLER, Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) **3**. HLASIWETZ und HABERMANN, l. c. **159**. SIEGFRIED, l. c. Fussnote S. 56.

4) l. c. **169**. SCHULZE, l. c.

5) Centrallbl. f. d. med. Wissensch. 1897 S. 642.

Eiweißstoffen, sondern auch aus mehreren Albumoiden beim Sieden mit Säuren erhalten worden. Es entsteht auch bei der tryptischen, nicht aber bei der peptischen Verdauung des Eiweißes und ebenso bei der Spaltung von Protaminen (KOSSEL)¹⁾.

Das Lysin ist in Wasser leicht löslich, krystallisiert aber nicht. Es ist rechtsdrehend, geht aber beim Erhitzen mit Barytwasser auf 150° C. in optisch inaktives Lysin über. Mit Salzsäure giebt es zwei Chlorhydrate und mit Platinchlorid ein durch Alkohol fällbares Chloroplatinat von der Zusammensetzung $C_6H_{14}N_2O_2 \cdot H_2PtCl_6 + C_2H_5OH$. Es giebt mit $AgNO_3$ zwei Silbersalze, eines von der Formel $AgNO_3 + C_6H_{14}N_2O_2$ und ein anderes von der Formel $AgNO_3 + C_6H_{14}N_2O_2 \cdot HNO_3$ (HEDIN); dagegen giebt es keine in Natron unlösliche Silberverbindung (KOSSEL). Mit Benzoylchlorid und Alkali geht das Lysin in eine gepaarte Säure, die *Lysursäure*, $C_6H_{12}N_2(C_7H_5O)_2O_2$ (DRECHSEL) über, welche der Ornithursäure homolog ist und beim Erhitzen mit konzentrierter Salzsäure auf 140—150° C. in Benzoësäure und Lysin zerfällt²⁾. Die Lysursäure kann zur Abscheidung des Lysins benutzt werden, wobei man erst das saure Barymsalz darstellt.

Eigen-schaften.

Ornithin, $C_5H_{12}N_2O_2$, wahrscheinlich Diamidovaleriansäure, $C_4H_7(NH_2)_2COOH$. Das Ornithin entsteht neben Benzoësäure durch Spaltung der von JAFFÉ entdeckten gepaarten *Ornithursäure*, welche von Vögeln nach Einverleibung von Benzoësäure ausgeschieden wird. Es entsteht auch wie es scheint neben Harnstoff bei der Spaltung des Arginins mit Barytwasser (SCHULZE und WINTERSTEIN³⁾). Mit Salpetersäure giebt das Ornithin ein in breiten farblosen Blättern krystallisirendes Salz. Mit Natronlauge erwärmt giebt es einen spermaähnlichen Geruch.

Ornithin.

Diamidoessigsäure, $C_2H_5N_2O_2 = CH(NH_2)_2COOH$, ist von DRECHSEL⁴⁾ als Spaltungsprodukt der Eiweißstoffe beim Sieden mit Zinn und Salzsäure erhalten worden. Sie krystallisiert in Prismen und giebt eine in kaltem Wasser wenig lösliche, in Alkohol fast unlösliche Monobenzoylverbindung, die zur Isolirung der Säure benutzt werden kann.

Diamido-essigsäure.

Lysatin oder Lysatinin. Die Formel dieser Substanz ist entweder $C_6H_{13}N_3O_2$ oder $C_6H_{11}N_3O + H_2O$. In jenem Falle ist die Base dem Kreatin $C_4H_9N_3O_2$, in diesem dem Kreatinin $C_4H_7N_3O$ homolog; und dies ist der Grund, warum dieser Stoff sowohl Lysatin wie Lysatinin genannt worden ist. Diese Base entsteht unter denselben Bedingungen wie das Lysin und nach HEDIN ist sie vielleicht nur ein Gemenge von Lysin und Arginin.

Lysatin und Lysatinin.

Die Base zersetzt sich leicht und beim Sieden mit Barytwasser liefert sie Harnstoff. Sie giebt ein in Wasser lösliches Silberdoppelsalz von der Formel $C_6H_{13}N_3O_2 \cdot HNO_3 + AgNO_3$, welches in Alkohol-Aether unlöslich ist und zur Abscheidung und Reingewinnung der Base benützt wurde.

Arginin, $C_6H_{14}N_4O_2$, ist zuerst von SCHULZE und STEIGER in etiolirten Lupinen- und Kürbiskeimlingen entdeckt worden. Von HEDIN wurde es darauf

Arginin.

1) Die Arbeiten über Lysin und Lysatin findet man bei DRECHSEL: Der Abbau der Eiweißstoffe in DU BOIS-REYMOND's Arch. 1891, ferner bei HEDIN in Zeitschr. f. physiol. Chem. 21. KOSSEL, ebenda 25.

2) DRECHSEL, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 28.

3) JAFFÉ, ebenda 10 u. 11; SCHULZE und WINTERSTEIN, ebenda 30.

4) Ber. der sächs. Ges. d. Wissensch. 44.

als Spaltungsprodukt von Hornsubstanz, Leim und mehreren Eiweissstoffen nachgewiesen. HEDIN erhielt aus Hornsubstanz, Leim, Konglutin, Albumin aus Eigelb, Eialbumin und Kasein resp. folgende Mengen 2,25; 2,6; 2,75; 2,3; 0,8; 0,8 p. c. Arginin. Besonders reichliche Mengen Arginin, gegen 10 p. c., erhielten SCHULZE und RONGGER aus dem Eiweiss der Koniferensamen. Das Arginin kommt auch unter den Produkten der Trypsinverdauung vor (KOSSEL und KUTSCHER).

Eigenschaft.

Das Arginin ist eine krystallisierende Substanz, die beim Sieden mit Baryhydrat Harnstoff und daneben, wie es scheint, auch Ornithin liefert (vergl. oben). Es sind mehrere krystallisierende Salze und Doppelsalze der Base bekannt, unter denen namentlich die Silbersalze von Bedeutung sind. Das Silbersalz $\text{AgNO}_3 + \text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2 + 1/2\text{H}_2\text{O}$ scheidet sich bei langsamer Krystallisation in schönen prismatischen Krystallen aus. Es ist das schwerlöslichste Silbersalz und eignet sich am besten zur Isolirung der Base. Mit Silbersalz und freiem Alkali oder Baryt giebt das Arginin eine unlösliche Silberverbindung (KOSSEL)¹⁾.

Histidin.

Histidin, $\text{C}_6\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2$, wurde zuerst von KOSSEL als Spaltungsprodukt der Protamine (des Sturins) entdeckt. Darauf wurde es von HEDIN²⁾ unter den Spaltungsprodukten des Eiweisses beim Sieden mit verdünnter Säure und von KUTSCHER unter den Produkten der Trypsinverdauung gefunden.

Eigenschaft.

Das Histidin krystallisirt in nadel- und tafelförmigen, farblosen Krystallen. Die wässrige Lösung wird von Silbernitrat allein nicht gefällt; bei vorsichtigem Zusatz von Ammoniak entsteht dagegen ein amorpher, in überschüssigem Ammoniak sehr leichtlöslicher Niederschlag. Das Chlorhydrat krystallisirt in schönen tafelförmigen Krystallen³⁾. Es ist optisch inaktiv, löst sich ziemlich leicht in Wasser, ist aber unlöslich in Alkohol und Aether. Zu Silbersalz und Alkali verhält sich das Histidin wie das Arginin. Kohlensaures Histidin wird von Quecksilberchlorid gefällt (KOSSEL).

Das Prinzip der Darstellung der obigen Basen besteht darin, dass man erst mit Phosphorwolframsäure sämtliche Basen ausfällt, wobei die Amidosäuren in Lösung bleiben. Der Niederschlag wird in kochendem Wasser mit Baryumhydroxyd zersetzt und aus dem neuen Filtrate die Basen als Silberverbindungen gewonnen. Bezüglich der näheren Details wird auf die oben citirten Arbeiten von DRECHSEL und HEDIN hingewiesen. KOSSEL scheidet erst das Histidin von den anderen Basen durch Fällung mit Quecksilberchlorid ab. Das Arginin wird nach ihm von dem Lysin durch Ausfällung mit Silbersulfat und Baryumhydroxyd getrennt.

1) SCHULZE und STEIGER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **11**; HEDIN, ebenda **21**. SCHULZE (und RONGGER), ebenda **24**. KUTSCHER, ebenda **25**. KOSSEL, ebenda.

2) KOSSEL, Sitzungsber. d. kgl. Preuss. Akad. d. Wissensch. **18** u. Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**. HEDIN, ebenda **22**.

3) Vergl. BAUER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **22**.

Drittes Kapitel.

Die Kohlehydrate.

Die mit diesem Namen bezeichneten Stoffe kommen besonders reichlich in dem Pflanzenreiche vor. Wie die Proteinstoffe die Hauptmasse der festen Theile der thierischen Gewebe bilden, so stellen nämlich die Kohlehydrate ihrerseits die Hauptmasse der Trockensubstanz des Pflanzenleibes dar. In dem Thierreiche kommen sie dagegen verhältnissmässig spärlich, theils frei und theils als Bestandtheile mehr komplexer Moleküle, der Proteide, vor. Als Nahrungsmittel sind sie sowohl für Menschen wie für Thiere von ausserordentlich grosser Bedeutung.

Vorkommen
der Kohle-
hydrate.

Die Kohlehydrate enthalten nur Kohlenstoff, Wasserstoff und Sauerstoff. Die zwei letztgenannten Elemente finden sich in der Regel in ihnen in derselben Relation wie im Wasser, also in der Relation 2:1; und dies ist der Grund, warum man ihnen seit Alters her den Namen Kohlehydrate gegeben hat. Dieser Name ist indessen, streng genommen, nicht ganz zutreffend, denn abgesehen davon, dass es Stoffe giebt, welche, wie die Essigsäure und Milchsäure, keine Kohlehydrate sind und dennoch Sauerstoff und Wasserstoff in derselben Relation wie das Wasser enthalten, kennt man nunmehr auch Zucker (die Rhamnose $C_6H_{12}O_5$), welche die fraglichen Elemente in einem anderen Verhältnisse enthalten. Früher glaubte man auch die Kohlehydrate als Stoffe charakterisiren zu können, die im Moleküle 6 Atome Kohlenstoff oder ein Vielfaches davon enthalten; aber auch diese Anschauung ist nicht länger stichhaltig. Man kennt nämlich nunmehr wahre Kohlehydrate, die weniger als 6, aber auch solche, die 7, 8 und 9 Kohlenstoffatome im Moleküle enthalten.

Definition
der Kohle-
hydrate.

Aeussere Eigenschaften oder Charaktere, welche allen Kohlenhydraten gemeinsam sind und sie als eine besondere Gruppe von anderen Stoffen unterscheiden, giebt es ebenfalls nicht, denn die verschiedenen Kohlehydrate sind im Gegentheil hinsichtlich ihrer äusseren Eigenschaften in vielen Fällen sehr verschiedenartig. Unter solchen Umständen muss es schwierig sein, eine zutreffende Definition der Kohlehydrate zu geben.

In chemischer Hinsicht kann man indessen sagen, dass alle Kohlehydrate aldehyd- oder ketonartige Derivate mehrwerthiger Alkohole sind. Die ein-

Aldehyd-
oder Ketone-
derivate.

fachsten Kohlehydrate, die einfachen Zuckerarten oder Monosaccharide, sind nämlich entweder Aldehyde oder Ketone derartiger Alkohole, und die mehr zusammengesetzten Kohlehydrate scheinen durch Anhydridbildung aus jenen entstanden zu sein. Thatsache ist es jedenfalls, dass die mehr zusammengesetzten Kohlehydrate bei der hydrolytischen Spaltung entweder je zwei oder auch mehrere Moleküle von einfachen Zuckerarten liefern können.

Dem nun Gesagten entsprechend theilt man auch allgemein die Kohlehydrate in drei Hauptgruppen ein, nämlich in *Monosaccharide*, *Disaccharide* und *Polysaccharide*.

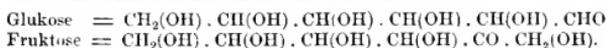
Unsere Kenntniss von den Kohlehydraten und deren Strukturverhältnissen ist in neuerer Zeit, Dank den bahubrechenden Untersuchungen von KILIANI¹⁾ und ganz besonders von E. FISCHER²⁾, höchst bedeutend erweitert worden.

Da die Kohlehydrate hauptsächlich im Pflanzenreiche vorkommen, kann es selbstverständlich nicht hier am Platze sein, eine ausführliche Besprechung der zahlreichen bekannten Kohlehydrate zu gehen. Dem Plane dieses Buches gemäss wird hier nur eine kurzgedrängte Uebersicht geliefert, und es können hierbei nur diejenigen Kohlehydrate berücksichtigt werden, die entweder im Thierreiche vorkommen oder als Nährstoffe für Menschen und Thiere von besonderer Bedeutung sind.

Monosaccharide.

Sämmtliche Zuckerarten, sowohl die Mono- wie die Disaccharide, werden hinsichtlich der Nomenklatur durch die Endung „ose“ charakterisirt, die an einen die Herkunft oder andere Beziehungen andeutenden Stamm angesetzt wird. Je nach der Anzahl der in dem Moleküle vorkommenden Kohlenstoff- oder, richtiger, Sauerstoffatome, kann man dem entsprechend auch die Monosaccharide in *Triosen*, *Tetrosen*, *Pentosen*, *Hexosen*, *Heptosen* u. s. w. eintheilen.

Sämmtliche Monosaccharide sind entweder Aldehyde oder Ketone mehrwerthiger Alkohole. Jene Zuckerarten werden *Aldosen*, diese dagegen *Ketosen* genannt. Die gewöhnliche Glukose ist also z. B. eine Aldose, der gewöhnliche Fruchtzucker dagegen eine Ketose. Diese Verschiedenheit findet in den Strukturformeln der zwei Zuckerarten ihren Ausdruck.



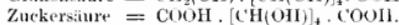
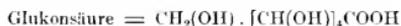
Auch bei der Oxydation kommt dieser Unterschied zum Vorschein. Die Aldosen kann man nämlich hierbei in Oxyssäuren von gleicher Kohlenstoffzahl

1) Vergl. Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 18, 19 u. 20.

2) Vergl. besonders E. FISCHER's Vortrag: „Synthesen in der Zuckergruppe“ ebenda 23, S. 2114. Eine vorzügliche Arbeit über die Kohlehydrate ist: „Kurzes Handbuch der Kohlehydrate“ von B. TOLLENS, Breslau, Bd. 2 1895 u. Bd. 1 2. Auflage 1898, welche Arbeit auch ein sehr vollständiges Litteraturverzeichniss enthält.

Aldosen und
Ketosen.

überführen, die Ketosen dagegen nur in Säuren von niederer Kohlenstoffzahl. Bei milder Oxydation liefern die Aldosen einbasische Oxysäuren, bei kräftigerer Oxydation dagegen zweibasische. So liefert die gewöhnliche Glukose im ersteren Falle Glukonsäure und im letzteren Zuckersäure.



Die einbasischen Oxysäuren sind von grosser Bedeutung für die künstliche Darstellung der Monosaccharide. Diese Säuren können nämlich als Laktone durch nasirenden Wasserstoff in die zugehörigen Aldehyde — d. h. die Oxysäuren. entsprechenden Zuckerarten — übergeführt werden. Andererseits können sie auch durch Erhitzen mit Chinolin, Pyridin etc. in stereoisomere Säuren übergehen, aus denen dann durch Reduktion stereoisomere Zuckerarten hervorgehen können.

Unter den Monosacchariden und besonders unter den Hexosen kommen nämlich zahlreiche Isomerien vor. In einigen Fällen, wie z. B. bei dem Traubenzucker und dem Fruchtzucker, handelt es sich hierbei um eine verschiedene Konstitution (Aldosen oder Ketosen), in den meisten Fällen aber um durch die Gegenwart von asymmetrischen Kohlenstoffatomen bedingte Stereoisomerien.

Durch nasirenden Wasserstoff kann man die Monosaccharide in die entsprechenden mehrwerthigen Alkohole überführen. So geht die Arabinose, welche eine Pentose, $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}_5$, ist, in den fünfwerthigen Alkohol Arabit, $\text{C}_5\text{H}_{12}\text{O}_5$, über. Die drei Hexosen Glukose, Fruktose und Galaktose, $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$, gehen in die entsprechenden drei Hexite Sorbit, Mannit und Dulcitol, $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{O}_6$, über. Bei dieser Reduktion erhält man indessen zugleich auch einen zweiten, isomeren Alkohol und also bei der Reduktion von Lävulose neben Mannit auch Sorbit. Umgekehrt kann man durch vorsichtige Oxydation der mehrwerthigen Alkohole die entsprechenden Zuckerarten darstellen.

Die entsprechenden Alkohole.

Ebenso wie die gewöhnlichen Aldehyde und Ketone können auch die Zuckerarten Cyanwasserstoff aufnehmen. Es werden hierbei Cyanhydrine gebildet. Diese Additionsprodukte sind von besonderem Interesse dadurch, dass sie die künstliche Darstellung von kohlenstoffreicheren Zuckerarten aus kohlenstoffärmeren ermöglichen.

Geht man z. B. von der Glukose aus, so entsteht aus ihr durch Anlagerung von Cyanwasserstoff Glukocyanhydrin nach dem Schema: $\text{CH}_2(\text{OH}) \cdot [\text{CH}(\text{OH})]_4 \cdot \text{COH} + \text{HCN} = \text{CH}_2(\text{OH}) \cdot [\text{CH}(\text{OH})]_4 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CN}$. Durch Verseifung geht aus ihm die entsprechende Oxysäure hervor: $\text{CH}_2\text{OH} \cdot [\text{CH}(\text{OH})]_4 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CN} + 2\text{H}_2\text{O} = \text{CH}_2(\text{OH}) \cdot [\text{CH}(\text{OH})]_4 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{COOH} + \text{NH}_3$. Aus dem Laktone dieser Säure erhält man dann durch Einwirkung von nasirendem Wasserstoff die Glukoheptose, $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_7$.

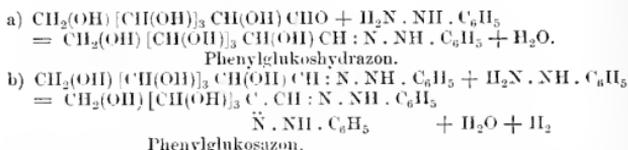
Mit Hydroxylamin geben die Monosaccharide die entsprechenden Oxime, die Glukose z. B. Glukosoxim $\text{CH}_2(\text{OH}) \cdot [\text{CH}(\text{OH})]_4 \cdot \text{CH} : \text{N OH}$. Diese Verbindungen sind von Wichtigkeit dadurch, dass sie, wie WOHL¹⁾ gefunden hat den Ausgangspunkt für den Abbau der Zuckerarten, d. h. für die Darstellung

1) Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 26, S 730.

von kohlenstoffärmeren Zuckerarten aus kohlenstoffreicheren darstellen. (Vergl. WOHL a. a. O.).

Die Monosaccharide sind wie die Aldehyde stark reduzierende Stoffe. Aus ammoniakalischer Silberlösung scheiden sie metallisches Silber ab und ebenso reduzieren sie beim Erwärmen in alkalischer Lösung mehrere Metalloxyde, wie Kupfer-, Wismuth- und Quecksilberoxyd. Dieses Verhalten ist von grosser Bedeutung für den Nachweis und die quantitative Bestimmung der Zuckerarten.

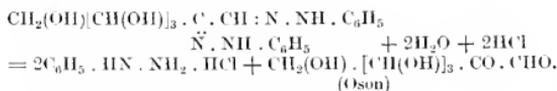
Von ganz besonderer Wichtigkeit ist das Verhalten der Zuckerarten zu essigsauerm Phenylhydrazin. Ihre Lösungen in Wasser geben nämlich hiermit erst Hydrazone und darauf bei hinreichend lang dauerndem Erwärmen im Wasserbade sogen. Osazone. Diese Reaktionen verlaufen nach folgenden Gleichungen:



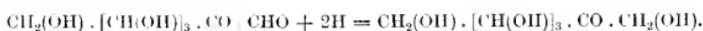
Der Wasserstoff wird indessen nicht frei, sondern wirkt auf ein zweites Molekül Phenylhydrazin ein und spaltet es in Anilin und Ammoniak. $\text{H}_2\text{N} \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_5 + \text{H}_2 = \text{H}_2\text{N} \cdot \text{C}_6\text{H}_5 + \text{NH}_3$.

Die Osazone sind gelbgefärbte, krystallinische Verbindungen, die durch Schmelzpunkt, Löslichkeit und optisches Verhalten von einander sich unterscheiden und die in Folge hiervon für die Charakterisirung der einzelnen Zuckerarten eine grosse Bedeutung gewonnen haben. Sie sind aber auch in anderen Hinsichten von ausserordentlich grosser Wichtigkeit für das Studium der Kohlehydrate geworden. Sie eignen sich nämlich sehr gut zur Abscheidung der Zuckerarten aus Lösungen, in denen sie zusammen mit anderen Stoffen vorkommen, und sie sind ferner für die künstliche Darstellung der Zuckerarten von der grössten Bedeutung.

Bei der Spaltung durch kurzdauerndes gelindes Erwärmen mit rauchender Salzsäure geben sie nämlich salzsaures Phenylhydrazin und sogen. Osone, Stoffe, die Ketoaldehyde sind.



Aus den Osonen erhält man ferner durch Reduktion mit Zinkstaub und Essigsäure Ketosen.



Geht man von einer Aldose aus, so erhält man also nicht denselben Zucker wieder, sondern eine isomere Ketose, und in dieser Weise kann man z. B. den Traubenzucker in Fruchtzucker überführen.

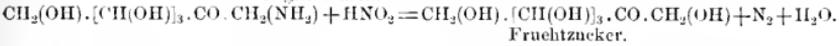
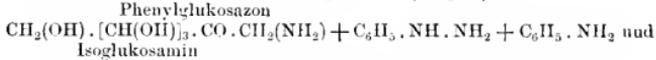
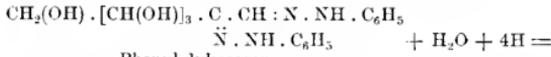
Auch in anderer Weise kommt man von den Osazonen zu den entsprechenden Zuckern (Ketosen), nämlich durch direkte Reduktion der ersteren

Reduzierende
Eigen-
schaften.

Phenyl-
hydrazin-
reaktion.

Osazone.

mit Essigsäure und Zinkstaub. Hierbei entsteht zuerst das entsprechende Osamin, aus dem darauf durch Behandlung mit salpetriger Säure Ketose entsteht.



Aus dem bisher Gesagten folgt also, dass verschiedene Wege zu der künstlichen Darstellung von Zuckerarten führen. Man erhält nämlich die Zuckerarten durch: 1. vorsichtige Oxydation der betreffenden mehrwerthigen Alkohole, 2. Reduktion der entsprechenden einbasischen Oxyssäuren, 3. Spaltung der Osazone mit Salzsäure und Reduktion der Osone, 4. direkte Reduktion der Osazone und Behandlung des gebildeten Osamins mit salpetriger Säure, 5. Synthese aus kohlenstoffärmeren Verbindungen (vergl. unten die Synthese der Hexosen).

Künstliche
Darstellung
der Zucker-
arten.

Das in obiger Weise aus Phenylglukosazon dargestellte Isoglukosamin ist einem andern Glukosamin isomer, welches aus dem Chitin (vergl. Kap. 16) durch Spaltung mit Salzsäure gewonnen wird. Beide Glukosamine geben krystallisirende Salze und wirken reduzierend. Durch salpetrige Säure wird das Glukosamin (aus Chitin) in einen rechtsdrehenden, nicht gährenden Zucker, das Isoglukosamin dagegen in Lävulose übergeführt. E. FISCHER ist der Ansicht, dass das Glukosamin von der Dextrose, das Isoglukosamin von der Lävulose sich ableitet.

Glukos-
amine.

Mit Ammoniak können zahlreiche Zuckerarten, wenn man sie in ammoniakalischem Methylalkohol auflöst, krystallisirende Verbindungen eingehen, die fast alle als Osamine aufgefasst werden (LOBBY DE BRUYN¹⁾). Mit Säuren geben sie keine Salze und unterscheiden sich dadurch von den früher bekannten isomeren Osaminen.

Mit Alkoholen können, wie E. FISCHER und seine Schüler²⁾ gezeigt haben, sowohl Aldosen (auch Pentosen) wie Ketosen bei Gegenwart von Salzsäure ätherartige Verbindungen eingehen, die man Glukoside nennt. Solche Glukoside hat man übrigens nicht nur mit fetten Alkoholen sondern auch mit Benzylalkohol, mehratomigen Phenolen und Oxyssäuren erhalten. Auch die mehr zusammengesetzten Kohlehydrate können nach FISCHER als Glukoside der Zucker angesehen werden. So ist beispielsweise die Maltose das Glukosid und der Milchzucker das Galaktosid des Traubenzuckers.

Glukoside.

Durch die Einwirkung von Alkalien, selbst in kleinen Mengen, wie auch von alkalischen Erden und Bleihydroxyd kann, wie LOBBY DE BRUYN und ALBERDA VAN EKENSTEIN³⁾ gezeigt haben, eine wechselseitige Umwandlung von Zuckerarten wie Glukose, Fruktose und Mannose in einander stattfinden.

Uebergang
der Zucker-
arten in ein-
ander.

Bei der Einwirkung von Kali oder Natron entstehen hierbei aus jeder der drei Zuckerarten, Glukose, Fruktose und Galaktose, vier andere Zucker, darunter zwei Ketosen. Es entstehen also z. B. aus der Glukose zwei Ketosen — Fruktose und Pseudofruktose, ferner Mannose und ein nicht gährungs-fähiger Zucker, die Glutose. Aus der Galaktose entstehen Tallose und Galtose nebst zwei Ketosen, die Tagatose und Pseudotagatose.

1) Ber. d. deutsch. chem. Gesellschaft **28**, S. 3082 und Chem. Centrbl. 1896 **2**.

2) Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. **26**, **27**, **28**.

3) Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. **28**, S. 3078; Bull. soc. chim. de Paris (3) **15**; chem. Centrbl. 1896 **2** n. 1897 **2**.

Eigen-
schaften der
Mono-
saccharide.

Die Monosaccharide sind farb- und geruchlose, neutral reagirende und süß schmeckende, in Wasser leicht, in absolutem Alkohol im Allgemeinen schwer und in Aether nicht lösliche Stoffe, die wenigstens zum Theil in reinem Zustande gut krystallisirbar sind. Sie sind optisch aktiv, theils links- und theils rechtsdrehend, es giebt aber auch optisch inaktive (racemische) Modifikationen, die von zwei in optischer Hinsicht entgegengesetzten Komponenten gebildet sind.

Es liegt nahe zur Hand, die Kohlehydrate je nachdem sie linksdrehend, lävo-gyr, rechtsdrehend, dextrogyr, oder optisch inaktiv sind, mit den Buchstaben l, d und i zu bezeichnen. Dies ist auch in der That zum Theil gebräuchlich. So wird die rechtsdrehende Glukose als d-Glukose, die linksdrehende als l-Glukose und die inaktive als i-Glukose bezeichnet. EMIL FISCHER hat indessen diese Zeichen in einem anderen Sinne gebraucht. Er bezeichnet nämlich hierdurch nicht das optische Verhalten, sondern vielmehr die Zusammengehörigkeit verschiedener Zuckerarten unter einander. So bezeichnet er z. B. die linksdrehende Fruktose nicht als l-Fruktose, sondern als d-Fruktose, um dadurch ihre nahe Beziehung zu der rechtsdrehenden d-Glukose zu zeigen. Diese Bezeichnungsweise ist allgemein acceptirt worden und die oben genannten Zeichen sagen also nur in wenigen Fällen etwas über das optische Verhalten aus.

Als „spez. Drehung“ bezeichnet man die Ablenkung in Kreisgraden, welche von 1 g Substanz, in 1 cem Flüssigkeit gelöst, bei einer Röhrenlänge von 1 dem bewirkt wird. Die Ablenkung geschieht nimmher allgemein bei +20° C. und bei homogenem Natronlicht. Die sp. Drehung, bei dieser Beleuchtung mit α (D) bezeichnet, drückt man durch die Formel

$$(\alpha) D = \pm \frac{\alpha}{p \cdot l}$$

aus, in welcher α die abgelesene Drehung, l die Länge der Röhre in dem und p die Gewichtsmenge Substanz in 1 cem Flüssigkeit bedeutet. Umgekehrt lässt sich, wenn die sp. Drehung bekannt ist, der Prozentgehalt P an Substanz nach der Formel $P = \frac{100 \alpha}{s \cdot l}$, in welchem s die bekannte sp. Drehung bedeutet, berechnen.

Sp. Drehung.

Eine frisch bereitete Zuckerlösung zeigt oft eine andere Drehung als wenn sie einige Zeit gestanden hat. Nimmt das Drehungsvermögen allmählich ab, so bezeichnet man dies als Biration oder Mehrdrehung, während eine allmähliche Zunahme des Drehungsvermögens dagegen als Halbrotation oder Wenigerdrehung bezeichnet wird. Die Bi- oder Halbrotation kann nach C. SCHULTZE und TOLLENS¹⁾ durch Zusatz von sehr wenig, 1 p. m., Ammoniak sogleich aufgehoben werden.

Die Aenderungen der Drehungskonstante wie auch die Abhängigkeit derselben von der Konzentration und Temperatur der Lösung rührt nach TANRET²⁾ daher, dass es von jeder (von ihm untersuchten) Zuckerart drei verschiedene Modifikationen giebt, die bei gleicher Molekulargröße je ein eigenes Drehungsvermögen und eine eigene Löslichkeit besitzen und die in einander übergehen können.

Gährung.

Mit Hefe vergären viele aber nicht alle Monosaccharide, und es hat sich herausgestellt, dass nur die Zuckerarten mit 3, 6 oder 9 Atomen Kohlenstoff im Moleküle mit Hefe vergärbar sind. Aber auch unter den Hexosen kommen Unterschiede vor, indem nämlich einige künstlich dargestellte Hexosen mit Hefe nicht vergären. Spaltpilze verschiedener Art bewirken verschiedenartige Gärungen, wie Milchsäure- und Buttersäuregärung und die schleimige Gärung.

1) Annal. d. Chem. u. Pharm. 271.

2) Compt. rend. 120 u. 122; Bull. soc. chem. (3) 13 u. 15.

E. FISCHER¹⁾ hat gezeigt, dass die auf nur gewisse Zuckerarten beschränkte Einwirkung der Hefe höchst wahrscheinlich in naher Beziehung zu der stereochemischen Konfiguration der Zuckerarten steht. Die hierbei wirkenden Proteinstoffe der Hefe, die ebenfalls asymmetrisch gebaut sind, sollen nämlich nur auf diejenigen Zuckerarten wirken, deren geometrischer Bau ähnlich ist oder jedenfalls nicht sehr von dem des Fermentes abweicht. Dasselbe gilt auch von der Einwirkung der invertirenden Enzyme auf Polysaccharide und Glukoside.

Die einfachen Zuckerarten kommen zum Theil in der Natur als solche fertig gebildet vor, was z. B. mit den beiden, sehr wichtigen Zuckerarten dem Traubenzucker und dem Fruchtzucker der Fall ist. In reichlichen Mengen kommen sie ferner in der Natur als mehr zusammengesetzte Kohlehydrate (Di- und Polysaccharide) aber auch als esterartige Verbindungen mit verschiedenen Substanzen, als sogen. Glukoside, vor.

Vorkommen
der Mono-
saccharide.

Unter den bisher bekannten Gruppen von Monosacchariden sind diejenigen, welche weniger als fünf oder mehr als sechs Atome Kohlenstoff im Moleküle enthalten, zwar von hohem wissenschaftlichem Interesse aber ohne weitere Bedeutung für die Thierchemie. Von den zwei übrigen Gruppen ist die Hexosengruppe die unverhältnissmässig wichtigste, indem man nämlich seit Alters her eigentlich nur die Kohlehydrate mit sechs Atomen Kohlenstoff als wahre Kohlehydrate betrachtet hat. — Da man aber in der letzten Zeit auch die Pentosen zum Gegenstand thierchemischer Untersuchungen gemacht hat, müssen sie hier, wenn auch nur in grösster Kürze, besprochen werden.

Pentosen ($C_5H_{10}O_5$).

Die Pentosen sind in der Regel nicht als solche in der Natur gefunden, sondern entstehen durch hydrolytische Spaltung von mehr komplexen Kohlehydraten, den sogen. Pentosanen, besonders durch Kochen von Gummiarten mit verdünnter Mineralsäure. Die Pentosane kommen im Pflanzenreiche sehr verbreitet vor und sind besonders für den Aufbau gewisser Pflanzenbestandtheile von grosser Bedeutung. Im Thierreiche sind die Pentosen bisher nur verhältnissmässig selten gefunden worden. So haben zuerst SALKOWSKI und JASTROWITZ in dem Harn eines Morphinisten und darauf SALKOWSKI in zwei anderen Fällen Pentose im Harn des Menschen gefunden. Im Harn von Diabetikern haben dann KÜLZ und VOGEL²⁾ in vielen Fällen, wie auch bei Hunden mit Pancreasdiabetes oder Phlorhizindiabetes, kleine Mengen von Pentose nachweisen

Vorkommen
der
Pentosen.

1) Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 27. Das Verhalten der verschiedenen Zucker gegen reine Hefen und die Bedingungen für ihre Gährung überhaupt sind von E. FISCHER und H. THIERFELDER näher studirt worden; ebenda 27 u. 28.

2) SALKOWSKI und JASTROWITZ, Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1892, S. 337 u. 593; SALKOWSKI, Berlin. klin. Wochenschr. 1895; KÜLZ und VOGEL, Zeitschr. f. Biologie 32.

können. Pentose kommt ferner als Spaltungsprodukt eines vom Verf. aus dem Pankreas dargestellten Nukleoproteides vor und scheint übrigens nach den Beobachtungen von BLUMENTHAL¹⁾ ein Bestandtheil von Nukleoproteiden verschiedener Organe, wie Thymus, Thyreoidea, Gehirn, Milz und Leber zu sein.

Die Pentosen scheinen als Nahrungsmittel für die pflanzenfressenden Thiere von Bedeutung zu sein. SALKOWSKI und CREMER²⁾ haben nämlich gezeigt, dass von Kaninchen und Hühnern die Pentosen Xylose, Arabinose und Rhamnose resorbirt werden und dass diese Thiere die Pentosen verwerthen und sogar zur Glykogenbildung gebrauchen können. Beim Menschen scheinen ebenfalls die Pentosen resorbirt und z. Theil verwerthet zu werden. Sie gehen aber auch leicht in Harn über³⁾.

Die Pentosen sind mit Hefe nicht vergärende, reduzierende Aldosen. Beim Erhitzen mit Schwefelsäure oder Salzsäure liefern sie Furfurol aber keine Lävulinsäure. Das bei Destillation mit Salzsäure übergehende Furfurol kann nicht nur zum Nachweis (z. B. mit Anilinacetatpapier, welches vom Furfurol schön roth gefärbt wird), sondern auch zur quantitativen Bestimmung der Pentosen (bez. der Pentosane) benutzt werden. Beim Erwärmen mit phloroglucinhaltiger Salzsäure geben sie eine schön roth gefärbte Lösung, die einen scharfen Absorptionsstreifen rechts von der Natriumlinie zeigt. Die wichtigsten Pentosen sind Arabinose und Xylose.

Eigen-
schaften.

Arabinose.

Arabinose (rechtsdrehende Arabinose, Pektinzucker) erhält man durch Kochen von arabischem Gummi oder Kirschgummi mit zweiprozentiger Schwefelsäure. Sie krystallisirt, schmeckt süß, schmilzt bei etwa 160° und ist stark rechtsdrehend $\alpha(D) = +104-105^\circ$. Ihr Osazon schmilzt bei 157—158° C. und es werden 10 ccm FEHLING's Lösung von 43 mgm Arabinose reduziert. Sowohl die künstlich dargestellte, linksdrehende, wie die optisch inaktive Arabinose sind bekannt.

Xylose.

Xylose (Holzzucker). Diese mit der vorigen stereoisomere Pentose erhält man aus Holzgummi durch Kochen mit verdünnten Säuren. Sie krystallisirt, schmilzt bei 153—154° C., löst sich sehr leicht in Wasser, schwer in Alkohol schmeckt süß, ist schwach rechtsdrehend, $\alpha(D) = +18,1^\circ$, und giebt ein Osazon, welches bei 159—160° C. schmilzt.

Andere Pentosen sind folgende: Ribose entsteht durch Reduktion des Ribonsäurelaktoms, welches durch räumliche Umlagerung aus der Arabonsäure entsteht. Rhamnose, früher Isodulcit genannt, ist eine Methylpentose, $C_6H_{12}O_5$, welche aus verschiedenen Glukosiden (Quercitrin, Xanthorhammin u. a.) erhalten wird.

1) HAMMARSTEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 19; auch SALKOWSKI, Berlin. klin. Wochenschr. 1895; BLUMENTHAL, Zeitschr. f. klin. Med. 34. 1898.

2) SALKOWSKI, l. c. Centrabl.; CREMER, Zeitschr. f. Biologie 29.

3) Vergl. EBSTEIN, VIECROW's Arch. 129; TOLLENS, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 29, S. 1208; CREMER, l. c.; LINDEMANN und MAY, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 56.

Hexosen ($C_6H_{12}O_6$).

Zu dieser Gruppe gehören die wichtigsten und am besten bekannten einfachen Zuckerarten, und die übrigen (mit Ausnahme der Arabinose und des Inosits) seit Alters her als Kohlehydrate betrachteten Stoffe sind Anhydride derselben. Einige Hexosen, wie der Traubenzucker und der Fruchtzucker, kommen theils als solche in der Natur fertig gebildet vor und theils entstehen sie durch hydrolytische Spaltung anderer, mehr zusammengesetzter Kohlehydrate oder Glukoside. Andere, wie die Mannose oder Galaktose, entstehen durch hydrolytische Spaltung anderer Naturprodukte und wiederum einige wie die Gulose, die Talose u. a. sind bisher nur künstlich gewonnen worden.

Vorkommen
der Hexosen.

Alle Hexosen, wie auch die Anhydride derselben geben beim Sieden mit passend verdünnten Mineralsäuren neben Ameisensäure und Huminsubstanzen Lävulinsäure, $C_3H_8O_3$. Die Hexosen sind zum Theil mit Hefe vergärbbar, doch vergähren die nur künstlich dargestellten Hexosen nicht oder jedenfalls nur sehr schwer und unvollständig.

Die Hexosen sind theils Aldosen und theils Ketosen. Zu jener Gruppe gehören Mannose, Glukose, Gulose, Galaktose und Talose, zu dieser gehören die Fruktose und wahrscheinlich auch die Sorbinose. Man unterscheidet ferner zwischen den d-, l- und i-Modifikationen, also z. B. zwischen d-, l- und i-Glukose, und die Anzahl der Isomeren ist also sehr gross.

Hexosen.

Die meisten und wichtigsten Synthesen von Kohlehydraten rühren von E. FISCHER und seinen Schülern her und sie fallen hauptsächlich innerhalb der Hexosengruppe. Aus diesem Grunde muss hier die Synthese der Hexosen, wenn auch nur in grösster Kürze, besprochen werden.

Die erste künstliche Darstellung von Zucker rührt von BUTLEROW her. Bei der Behandlung von Trioxymethylen, einem Polymeren des Formaldehyds mit Kalkwasser erhielt er nämlich einen schwach süss schmeckenden Syrup Methylenitan. Von viel grösserer Bedeutung waren indessen die Arbeiten von O. LOEW¹⁾, dem es gelang durch Kondensation von Formaldehyd bei Gegenwart von Basen ein Gemenge von mehreren Zuckerarten darzustellen, aus dem er einen gährungs-fähigen, von ihm Methose genannten Zucker isolirte. Die wichtigsten und umfassendsten Zuckersynthesen rühren aber von E. FISCHER²⁾ her.

Der Ausgangspunkt derselben ist die α -Akrose, die unter den Kondensationsprodukten des Formaldehyds vorkommt, die aber ihren Namen daher erhalten hat, dass sie aus Akroleinbromid durch Einwirkung von Basen entsteht (FISCHER). Man erhält sie auch neben β -Akrose durch Oxydation von Glycerin mit Brom bei Gegenwart von Natriumkarbonat und Behandlung des entstandenen Gemenges mit Alkali. Bei der Oxydation mit Brom entsteht nämlich ein Gemenge von Glycerinaldehyd, $CH_2OH \cdot CH(OH) \cdot CHO$, und Dioxyceton, $CH_2(OH) \cdot CO \cdot CH_2OH$, welche beide Stoffe als wahre Zucker — Glycerosen oder Triosen — bezeichnet werden können. Durch die Alkalieinwirkung findet, wie es scheint, eine Kondensation zu Hexosen statt.

Die α -Akrose kann durch Umwandlung in ihr Osazon und Zurückverwandlung desselben in Zucker aus dem obigen Gemenge isolirt und rein gewonnen werden. Die α -Akrose ist identisch mit der i-Fruktose. Mit Hefe vergährt die eine Hälfte derselben, die linksdrehende d-Fruktose, während die rechtsdrehende l-Fruktose zurückbleibt. In dieser Weise gelingt also die Darstellung der i- und l-Fruktose.

Durch Reduktion der α -Akrose entsteht α -Akrit, welcher mit dem i-Mannit identisch ist. Durch Oxydation von i-Mannit erhält man i-Mannose, von welcher bei der Gährung nur

Synthesen
der Hexosen.

1) BUTLEROW, Ann. d. Chem. u. Pharm. **120**, Compt. rend. **53**; O. LOEW, Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) **33** u. Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. Bde. **20**, **21**, **22**.

2) Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. **21** u. l. c. S. 70 dieses Buches.

die l-Mannose zurückbleibt. Durch weitere Oxydation liefert die i-Mannose i-Mannonsäure. Durch Ueberführung dieser Säure in Strychain- oder Morphinsalz können durch fraktionirte Krystallisation die Salze der zwei aktiven Mannonsäuren getrennt werden. Aus diesen zwei Säuren, der d- und l-Mannonsäure, kann mau die zwei entsprechenden Mannosen durch Reduktion gewinnen.

Aus der d-Mannose erhält man, mit dem Osazon als Zwischenstufe, in oben S. 72 angegebener Weise die d-Fruktose, und es bleibt also nur noch übrig, die Entstehung der Glukosen zu besprechen. Die d- und l-Mannonsäuren gehen durch Erhitzen mit Chinolin zum Theil in d- und l-Glukonsäuren über, und durch Reduktion dieser Säuren erhält man d-, bezw. l-Glukose. Diese letztere stellt man inessen noch besser aus l-Arabinose durch die Cyanhydrinreaktion und mit der l-Glukonsäure als nächste Zwischenstufe dar. Aus der Verbindung der l- und d-Glukonsäure zu i-Glukonsäure erhält man durch Reduktion die i-Glukose.

Ein besonderes Interesse hat die künstliche Darstellung von Zucker durch Kondensation von Formaldehyd gewonnen, indem nämlich nach der Assimilationshypothese von BAEYER in der Pflanze bei der Reduktion der Kohlensäure zuerst Formaldehyd gebildet wird, aus dem darauf durch Kondensation der Zucker entstehen soll. Durch besondere Versuche an der Alge Spirogyra hat BOKORNY¹⁾ gezeigt, dass formaldehydschwefligsaures Natron von den lebenden Algenzellen gespalten wird. Der freigewordene Formaldehyd wird sofort zu Kohlehydrat kondensirt und als Stärke niedergeschlagen.

Unter den bisher bekannten Hexosen sind eigentlich nur die Glukose, Fruktose und Galaktose von physiologisch-chemischem Interesse, weshalb auch die übrigen hier nur beiläufig erwähnt werden können.

Traubenzucker (d-Glukose), auch Glykose, Dextrose und Harnzucker genannt, findet sich reichlich in den Trauben und kommt ferner sehr häufig zugleich mit der Lävulose (d-Fruktose) in der Natur, wie in Honig, süßen Früchten, Samen, Wurzeln etc. vor. Bei Menschen und Thieren findet er sich im Darmkanale während der Verdauung, ferner in geringer Menge in Blut und Lymphe und spurenweise auch in anderen thierischen Flüssigkeiten und Geweben. Im Harne kommt er unter normalen Verhältnissen nur spurenweise, bei dem Diabetes dagegen in reichlicher Menge vor. Er entsteht auch durch hydrolytische Spaltung von Stärke, Dextrin und anderen zusammengesetzten Kohlehydraten wie auch durch Spaltung gewisser Glukoside. Die Entstehung von Glukose aus Eiweiss im Thierkörper kann durch mehrere Beobachtungen und besonders durch die Erfahrungen über die schwere Form von Diabetes als bewiesen betrachtet werden.

Eigenschaften des Traubenzuckers. Der Traubenzucker krystallisirt theils mit 1 Mol. Krystallwasser in warzigen Massen aus kleinen Blättchen oder Täfelchen und theils wasserfrei in feinen Nadeln. Der krystallwasserhaltige Zucker schmilzt schon unter 100° C. und verliert das Krystallwasser bei 110° C. Der wasserfreie schmilzt bei 146° C. und geht bei 170° C. unter Wasserabgabe in Glukosan, C₆H₁₀O₅, über. Bei stärkerem Erhitzen geht er in Karamel über und wird dann zersetzt.

Der Traubenzucker ist in Wasser leicht löslich. Diese Lösung, welche weniger stark süß schmeckt als eine Rohrzuckerlösung entsprechender Konzentration, ist rechtsdrehend und zeigt starke Biorotation. Die sp. Drehung ist zwar von der Konzentration der Lösung etwas abhängig, dürfte aber für wässrige Lösungen von 1—15 p. c. wasserfreier Glukose bei + 20° C. als Mittel

²⁾ Biol. Centralbl. 12, S. 321 u. 481.

Vorkommen
des Trauben-
zuckers

Traubenzucker-
krystalle.

zu $+52,6^{\circ}$ angenommen werden können. Der Traubenzucker löst sich wenig in kaltem, leichter in siedend heissem Alkohol. 100 Theile Alkohol vom sp. Gew. 0,837 lösen bei $+17,5^{\circ}$ C. 1,95 und im Sieden 27,7 Theile wasserfreie Glukose (ANTHON¹⁾. In Aether ist die Glukose unlöslich.

Eigen-
schaften.

Ueber Traubenzuckermodifikationen verschiedener Löslichkeit und spez. Drehung vergl. man TANRET (l. c.)

Setzt man einer alkoholischen Glukoselösung eine alkoholische Aetzkali-
lösung zu, so scheidet sich ein amorpher Niederschlag von unlöslichem Zucker-
kali aus. Beim Erwärmen zersetzt sich das Zuckerkali leicht unter Gelb- oder
Braunfärbung und hierauf gründet sich die MOORE'sche Zuckerprobe. Die
Glukose geht auch Verbindungen mit Kalk und Baryt ein.

Die MOORE'sche Zuckerprobe. Versetzt man eine Glukoselösung mit
etwa $\frac{1}{4}$ Volumen Kali- oder Natronlauge und erwärmt, so wird die Lösung
erst gelb, dann orange, darauf gelbbraun und zuletzt dunkelbraun. Sie riecht
gleichzeitig auch schwach nach Karamel und dieser Geruch wird nach dem An-
säuern noch deutlicher²⁾.

Die Moore-
sche Zucker-
probe.

Mit NaCl geht die Glukose mehrere krystallisirende Verbindungen ein,
von denen die am leichtesten zu erhaltende, $(C_6H_{12}O_6)_2 \cdot NaCl + H_2O$, grosse,
ungefärbte, sechsseitige Doppelpyramide oder Rhomboëder mit 13,40 p. c. NaCl
darstellt.

Mit Bierhefe geht der Traubenzucker in neutraler oder von organischer Säure
sehr schwach saurer Lösung in Alkoholgährung über: $C_6H_{12}O_6 = 2C_2H_5OH + 2CO_2$.
Neben dem Alkohol und der Kohlensäure entstehen, besonders bei höherer
Temperatur, kleine Mengen homologer Alkohole (Amylalkohol), Glycerin und
Bernsteinsäure. Bei Gegenwart von saurer Milch oder von Käse geht der
Traubenzucker, besonders bei Gegenwart einer Base wie ZnO oder $CaCO_3$, in
Milchsäuregährung über. Die Milchsäure kann dann ihrerseits weiter in Butter-
säuregährung übergehen: $2C_5H_8O_3 = C_4H_8O_2 + 2CO_2 + 4H$.

Gährung des
Trauben-
zuckers.

Der Traubenzucker reduziert in alkalischer Flüssigkeit mehrere Metall-
oxyde, wie Kupferoxyd, Wismuthoxyd, Quecksilberoxyd und hierauf gründen
sich einige wichtigere Zuckerreaktionen.

Die TROMMER'sche Probe gründet sich auf der Eigenschaft des Zuckers,
Kupferoxydhydrat in alkalischer Lösung zu Oxydul zu reduzieren. Man ver-
setzt die Zuckerlösung mit etwa $\frac{1}{5} - \frac{1}{8}$ Vol. Natronlauge und fügt dann vor-
sichtig eine verdünnte Kupfersulfatlösung zu. Das Kupferoxydhydrat wird hier-
bei zu einer schön lazurblau gefärbten Flüssigkeit gelöst und man fährt mit
dem Zusatz des Kupfersalzes fort, bis eine sehr kleine Menge Hydrat in der
Flüssigkeit ungelöst bleibt. Man erwärmt darauf, und es scheidet sich dann
schon unterhalb der Siedehitze gelbes Oxydulhydrat oder rothes Oxydul aus.
Setzt man zu wenig Kupfersalz zu, so wird die Probe durch das Auftreten der

1) Cit. nach TOLLEN's Handbuch.

2) Ueber die bei dieser Reaktion entstehenden Produkte vergl. man: FRAMM, PFLÜGER's
Arch. 64 und namentlich GAUD, Compt. rend. 119.

Die Trommer'sche Probe.

MOORE'schen Reaktion missfarbig braun gefärbt, während umgekehrt bei Zusatz von überschüssigem Kupfersalz das überschüssige Hydrat beim Sieden in ein wasserärmeres, schwarzbraunes Hydrat sich umsetzt und dadurch die Probe stört. Um diese Unannehmlichkeiten zu vermeiden, kann man als Reagenz die sog. FEHLING'sche Flüssigkeit verwenden. Dieses Reagenz erhält man, wenn man gleiche Volumina einer alkalischen Seignettesalzlösung und einer Kupfersulfatlösung (vergl. bezüglich der Konzentration dieser Lösungen die quantitative Zuckerbestimmung im Harne) eben vor dem Gebrauche vermischt. Diese Lösung wird beim Sieden nicht reduziert oder merkbar verändert, das Tartrat hält das überschüssige Kupferoxydhydrat in Lösung und ein Ueberschuss des Reagenzes wirkt also nicht störend. Bei Gegenwart von Zucker wird diese Lösung reduziert.

Die Böttger-
Almén'sche
Probe.

Die BÖTTGER-ALMÉN'sche *Probe* gründet sich auf der Eigenschaft der Glukose, Wismuthoxyd in alkalischer Flüssigkeit zu reduzieren. Das geeignete Reagenz erhält man nach der, von NYLANDER¹⁾ nur unbedeutend veränderten Angabe ALMÉN's durch Auflösen von 4 g Seignettesalz in 100 Theilen Natronlauge von 10 p. c. NaOH und Digeriren mit 2 g Bismuthum subnitricum auf dem Wasserbade, bis möglichst viel von dem Wismuthsalze gelöst worden ist. Setzt man einer Traubenzuckerlösung etwa $\frac{1}{10}$ Vol. oder bei grossem Zuckergehalte eine etwas grössere Menge dieser Lösung zu und kocht einige Minuten, so färbt sich die Flüssigkeit erst gelb, dann gelbbraun und zuletzt fast schwarz, und nach einiger Zeit setzt sie einen schwarzen Bodensatz von Wismuth (?) ab.

Auf der Fähigkeit der Glukose, eine alkalische Quecksilberlösung beim Sieden zu reduzieren, basiren die Reaktion von KNAPP mit einer alkalischen Quecksilbercyanid- und die von SACISSE mit einer alkalischen Jodquecksilberkaliumlösung.

Phenyl-
glykosazon.

Beim Erwärmen mit essigsauerm Phenylhydrazin giebt eine Traubenzuckerlösung eine in feinen gelben Nadeln krystallisirende, in Wasser fast unlösliche, in siedendem Alkohol aber lösliche und aus der mit Wasser versetzten alkoholischen Lösung beim Entweichen des Alkohols wieder sich ausscheidende Fällung von *Phenylglukosazon*. Diese Verbindung schmilzt in reinem Zustande bei 204—205⁰ C.

Von Bleizuckerlösung wird die Glukose nicht, von ammoniakalischem Bleiessig dagegen ziemlich vollständig gefällt. Beim Erwärmen färbt sich der Niederschlag fleischfarben bis rosaroth. Reaktion von BÜBNER²⁾.

Verhalten
Benzoyl-
chlorid und
Alkali.

Versetzt man eine wässrige Lösung von Traubenzucker mit Benzoylchlorid und einem Ueberschuss von Natronlauge und schüttelt, bis der Geruch nach Benzoylchlorid verschwunden ist, so entsteht ein in Wasser und in

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. 8

2) Zeitschr. f. Biologie. 20.

der Lauge unlöslicher Niederschlag von Benzoësäureestern der Glukose (BAUMANN¹).

Versetzt man $\frac{1}{2}$ —1 ccm einer verdünnten wässerigen Glukoselösung mit ein paar Tropfen einer 15prozentigen alkoholischen Lösung von α -Naphthol, so nimmt die Flüssigkeit bei Zusatz von 1—2 ccm konzentrierter Schwefelsäure eine schöne violette Farbe an (MOLISCH²). Diese Reaktion beruht auf der Bildung von Furfurol aus dem Zucker durch die Einwirkung der Schwefelsäure.

Reaktion
von Molisch.

Diazobenzolsulfosäure giebt in einer, mit fixem Alkali alkalisch gemachten Zuckerlösung nach 10—15 Minuten eine rothe, allmählich etwas violett werdende Farbe. Orthonitrophenylpropionsäure liefert mit wenig Zucker und kohlensaurem Natron beim Sieden Indigo, welcher von überschüssigem Zucker in Indigweiss übergeführt wird. Eine alkalische Traubenzuckerlösung wird beim Erwärmen und Zusatz von verdünnter Pikrinsäurelösung tief roth.

Zu der näheren Ausführung der obengenannten Reaktionen werden wir in einem folgenden Kapitel (über den Harn) zurückkommen.

Die Darstellung von reinem Traubenzucker geschieht am einfachsten durch Inversion von Rohrzucker nach der folgenden, von SOXHLET und TOLLENS etwas abgeänderten Methode von SCHWARZ³).

Man versetzt 12 Liter Alkohol von 90 p. c. mit 480 ccm rauchender Salzsäure, erwärmt auf 45—50° C, trägt 4 Kilo gepulverten Rohrzucker allmählich ein und lässt nach 2 Stunden, nach welcher Zeit der Zucker gelöst und invertirt ist, erkalten. Man rührt darauf etwas Dextrosenanhydrid ein, um die Krystallisation anzuregen, saugt nach einigen Tagen das Dextrosepulver mit der Luftpumpe ab, wäscht mit verdünntem Alkohol die Salzsäure weg und krystallisiert aus Alkohol oder Methylalkohol um. Nach TOLLENS ist es hierbei am besten, den Zucker in der Hälfte seines Gewichtes an Wasser im Wasserbade zu lösen und das doppelte Volumen von 90—95prozentigem Alkohol hinzuzufügen.

Darstellung
des Trauben-
zuckers.

Zum Nachweis des Traubenzuckers in thierischen Flüssigkeiten oder Gewebeextrakten dienen die obengenannten Reduktionsproben, die optische Untersuchung, die Gährungs- und die Phenylhydrazinprobe. Bezüglich der quantitativen Bestimmungsmethoden wird auf das Kapitel über den Harn verwiesen. In eiweißhaltigen Flüssigkeiten muss zuerst das Eiweiß durch Koagulation in der Siedehitze unter Essigsäurezusatz oder durch Ausfällen mit Alkohol oder Metallsalzen entfernt werden. Hinsichtlich der Schwierigkeiten, die hierbei bei Verarbeitung von Blut und serösen Flüssigkeiten entstehen, wird auf die Arbeiten von SCHENCK, RÖHMANN, ABELES und SEEGEN⁴) verwiesen.

Nachweis
des Trauben-
zuckers.

Die **Gulosen** sind dem Traubenzucker stereoisomere, künstlich gewonnene Zuckerarten. Die d-Gulose erhält man durch Reduktion der d-Gulonsäure, die ihrerseits durch Reduktion der Glukuronsäure (vergl. das Kapitel Harn) entsteht.

Mannosen. Die d-Mannose, auch **Semimannose** genannt, entsteht neben d-Fruktose bei vorsichtiger Oxydation von d-Mannit. Man erhält sie aber auch durch Hydrolyse natürlicher Kohlehydrate wie Salepschleim und Reservecellulose (besonders aus Steinmusspänen).

Mannose.

¹) Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. **19**; vergl. auch KUENY, Zeitschr. f. physiol. Chem. **14**.

²) Monatshefte f. Chem. **7** und Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1887. S. 34 u. 49.

³) TOLLENS, Handbuch der Kohlehydrate, 2. Aufl. **1**, S. 39.

⁴) SCHENCK, PFLÜGER's Arch. **46** u. **47**; RÖHMANN, Centralbl. f. Physiol. **4**; ABELES, Zeitschr. f. physiol. Chem. **15**; SEEGEN, Centralbl. f. Physiol. **4**.

Sie ist rechtsdrehend, gährt leicht mit Bierhefe, giebt ein in Wasser schwer lösliches Hydrazon und ein mit dem aus d-Glukose entstehenden identisches Osazon.

Fruchtzucker (d-Fruktose), auch **Lävulose** genannt, kommt, wie schon oben hervorgehoben wurde, mit Traubenzucker gemengt reichlich verbreitet in dem Pflanzenreiche und auch im Honig vor. Er entsteht bei der hydrolytischen Spaltung des Rohrzuckers und anderer Kohlehydrate, wird aber besonders leicht durch hydrolytische Spaltung des Inulins gewonnen. In Ausnahmefällen ist auch bei Diabetes mellitus Fruchtzucker im Harn beobachtet worden. Dieser Zucker hat nunmehr als eine, auch für Zuckerkrankte leicht assimilirbare Zuckerart eine besondere diätetische Anwendung gewonnen.

Frucht-
zucker.

Der Fruchtzucker krystallisirt verhältnissmässig schwer, theils wasserfrei und theils in wasserhaltigen Krystallnadeln. In Wasser löst er sich leicht, in kaltem, absolutem Alkohol fast nicht, in siedendem dagegen ziemlich reichlich. Die Lösung in Wasser ist linksdrehend, über die sp. Drehung sind indessen die Angaben recht schwankend. Mit Hefe vergäht der Fruchtzucker; er giebt dieselben Reduktionsproben wie die Glukose und dasselbe Osazon. Mit Kalk giebt er Verbindungen, die schwerlöslicher als die entsprechenden Dextroseverbindungen sind. Er wird weder von Bleizucker noch von Bleiessig gefällt.

Die Lävulose reduziert Kupfer weniger stark als die Glukose. Uter gleichen Bedingungen verhält sich die Reduktionsfähigkeit der Glukose zu der der Lävulose wie 100:92.08.

Reaktion
von
Selwanoff.

Zur Erkennung der Lävulose und solcher Zuckerarten, die bei ihrer Spaltung Lävulose liefern, kann man folgende Reaktion von SELWANOFF benutzen. Man erwärmt eine Lösung von Resorcin in mässig verdünnter Salzsäure mit Lävulose schnell, wobei die Flüssigkeit schön roth sich färbt und einen in Alkohol mit schön rother Farbe löslichen Niederschlag absetzt. Man kann eine Mischung von 1 Vol. konz. Salzsäure und 2 Vol. Wasser benutzen.

Der Fruchtzucker wird, wie oben gesagt, am besten durch hydrolytische Spaltung von Inulin, durch Erwärmen mit schwach säurehaltigem Wasser, gewonnen.

Sorbinose (Sorbin) hat man einen Zucker genannt, der aus Vogelbeersaft unter gewissen Bedingungen erhalten wird. Er krystallisirt, ist linksdrehend, wird durch Reduktion in Sorbit übergeführt und scheint eine mit der Fruktose stereoisomere Ketose zu sein.

Galaktose.

Galaktose (nicht zu verwechseln mit Laktose oder Milchzucker) entsteht durch hydrolytische Spaltung von Milchzucker und durch Hydrolyse von vielen anderen Kohlehydraten, besonders Gummiarten und Schleimstoffen. Sie entsteht auch beim Erhitzen des aus dem Gehirne als Zersetzungsprodukt darstellbaren stickstoffhaltigen Glukosides Cerebrin mit verdünnter Mineralsäure.

Sie krystallisirt in Nadeln oder Blättchen, die bei 168° C. schmelzen. In Wasser löst sie sich etwas schwerer als Glukose. Sie ist stark rechtsdrehend und zeigt Mehrdrehung. Mit gewöhnlicher Hefe kann die Galaktose zwar langsam aber fast vollständig vergähen. Sie vergäht durch eine grosse Anzahl Hefearten (E. FISCHER und THIERFELDER), nicht aber, was für physiologisch

chemische Untersuchungen wichtig ist, durch *Saccharomyces apiculatus*.¹⁾ Sie reduziert FEHLING'S Lösung etwas schwächer als Glukose, und 10 ccm dieser Lösung entsprechen nach SOXHLET 0,0511 g Galaktose in 1 prozentiger Lösung. Ihr Phenylsazon, welches in heissem Wasser sehr wenig, in heissem Alkohol dagegen verhältnissmässig leicht löslich ist, schmilzt bei 193° C. Seine Lösung in Eisessig ist optisch inaktiv. Bei der Probe mit Salzsäure und Phloroglucin giebt die Galaktose eine ähnliche Farbe wie die Pentosen; die Lösung zeigt aber nicht das Band im Spektrum. Bei der Oxydation giebt die Galaktose erst Galaktonsäure und dann Schleimsäure. Die l- und i-Galaktosen sind künstlich dargestellt worden.

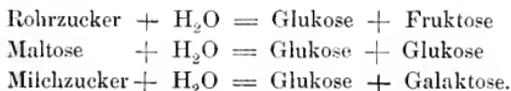
Eigen-
schaften.

Talose ist eine künstlich durch Reduktion der Talonsäure dargestellte Zuckerart. Die Talonsäure entsteht ihrerseits aus der d-Galaktonsäure durch Erhitzen derselben mit Chinolin oder Pyridin auf 140–150° C.

Disaccharide.

Die zu dieser Gruppe gehörenden Zuckerarten kommen zum Theil in der Natur fertig gebildet vor. Dies ist z. B. der Fall mit dem Rohrzucker und dem Milchsucker. Zum Theil entstehen sie dagegen, wie die Maltose und die Isomaltose, erst durch partielle hydrolytische Spaltung komplizirter Kohlehydrate. Die Isomaltose ist ausserdem auch aus Glukose durch Reversion (vergl. unten) gewonnen worden.

Die Disaccharide oder Hexobiosen sind als Anhydride zu betrachten, die aus zwei Monosacchariden unter Austritt von 1 Mol. Wasser entstanden sind. Dementsprechend ist ihre allgemeine Formel auch $C_{12}H_{22}O_{11}$. Bei der hydrolytischen Spaltung liefern sie unter Aufnahme von Wasser zwei Moleküle Hexose, und zwar entweder zwei Moleküle derselben Hexose oder zwei verschiedene Hexosen. Es sind also:

Disaccha-
ride.

Die Fruktose dreht stärker nach links als die Glukose nach rechts, und das bei der Spaltung des Rohrzuckers entstehende Gemenge von Hexosen dreht also umgekehrt wie der Rohrzucker selbst. Aus diesem Grunde hat man dieses Gemenge Invertzucker genannt und die hydrolytische Spaltung als Inversion bezeichnet. Den Namen Inversion benutzt man indessen nicht nur für die Spaltung des Rohrzuckers, sondern auch für die hydrolytische Spaltung der zusammengesetzten Zuckerarten in Monosaccharide überhaupt. Die umgekehrte Reaktion, durch welche Monosaccharide zu komplizirteren Kohlehydraten kondensirt werden, nennt man Reversion.

Inversion
und
Reversion.

¹⁾ Vergl. F. Vorr, Zeitschr. f. Biologie 28 u. 29.

Unter den Disacchariden kann man zwei Gruppen unterscheiden. Die eine, zu welcher der Rohrzucker gehört, hat nicht die Fähigkeit der Monosaccharide, gewisse Metalloxyde zu reduzieren, während die andere Gruppe dagegen, zu welcher die zwei Maltosen und der Milchzucker gehören, zu den gewöhnlichen Reduktionsproben wie die Monosaccharide sich verhält. Die Zuckerarten dieser letzteren Gruppe zeigen noch den Charakter der Aldehydalkohole.

Rohrzucker (Saccharose) kommt im Pflanzenreiche sehr verbreitet vor. In grösster Menge findet er sich in den Stengeln der Zuckerhirse und des Zuckerrohres, den Wurzeln der Zuckerrübe, dem Stamme einiger Palmen und Ahornarten, in der Mohrrübe etc. Als Nahrungs- und Genussmittel hat der Rohrzucker eine ungemein grosse Bedeutung.

Vorkommen.

Der Rohrzucker bildet grosse, farblose monokline Krystalle. Beim Erhitzen schmilzt er gegen 160° C., bei stärkerem Erhitzen bräunt er sich und bildet das sogenannte Karamel. In Wasser löst er sich sehr leicht und nach SCHEIBLER ¹⁾ enthalten 100 Theile gesättigter Zuckerlösung bei 20° C. 67 Theile Zucker. In starkem Alkohol löst er sich schwer. Der Rohrzucker ist stark rechtsdrehend. Die sp. Drehung, welche durch Aenderung der Konzentration nur wenig, durch die Gegenwart anderer, inaktiver Stoffe dagegen wesentlich beeinflusst werden kann, ist: $(\alpha)D = +66,5^{\circ}$.

Eigenschaffen.

Der MOORE'schen Zuckerprobe und der gewöhnlichen Reduktionsproben gegenüber verhält sich der Rohrzucker indifferent. Er vergäht mit Hefe, aber nicht direkt sondern erst nach vorausgegangener Inversion, welche letztere durch ein in der Hefe enthaltenes Enzym, das Invertin, zu Stande kommt. Eine Inversion des Rohrzuckers kommt auch im Darmkanale vor. Konzentrierte Schwefelsäure schwärzt den Rohrzucker sehr bald, selbst bei Zimmertemperatur, wasserfreie Oxalsäure verhält sich ebenso beim Erwärmen auf dem Wasserbade. Bei der Oxydation entstehen je nach der Art des Oxydationsmittels und der Intensität der Einwirkung verschiedene Produkte, unter denen besonders Zuckersäure und Oxalsäure zu nennen sind.

Reaktionen.

Hinsichtlich der Darstellung und der quantitativen Bestimmung des Rohrzuckers wird auf die ausführlicheren Lehrbücher der Chemie verwiesen.

Maltose (Malzzucker) entsteht bei der hydrolytischen Spaltung von Stärke mit Malzdiastase, Speichel oder Pankreassaft. Unter denselben Verhältnissen entsteht sie auch aus dem Glykogen (vergl. Kap. 8). Die Maltose entsteht auch vorübergehend bei der Einwirkung von Schwefelsäure auf Stärke. Die Maltose stellt den gährungsfähigen Zucker der Kartoffel- oder Getreidebranntweinmaischen und der Bierwürzen dar. Sie vergäht indessen nicht direkt, sondern erst nach vorausgegangener Inversion, und diese wird durch ein besonderes, in den Hefezellen vorkommendes Invertin, die Maltase bewirkt.

Maltose.

¹⁾ Cit. nach TOLLENS, Handbuch der Kohlehydrate. 2. Aufl. I. S. 124.

Die Maltose krystallisirt mit 1 Mol. Krystallwasser in feinen weissen Nadeln. Sie ist leicht löslich in Wasser, ziemlich leicht löslich in Alkohol und unlöslich in Aether. Die Lösung ist rechtsdrehend und zeigt Halbrotaion. Die sp. Drehung ist: $(\alpha)D = +137^{\circ}$. Die Maltose gährt mit Hefe leicht und vollständig und verhält sich zu den gewöhnlichen Reduktionsproben wie die Glukose. Mit Phenylhydrazin giebt sie nach $1\frac{1}{2}$ stündigem Erwärmen Phenylmaltosazon, welches bei 206° C. schmilzt und weniger schwerlöslich in Wasser als das Glukosazon ist. Von dem Traubenzucker unterscheidet sich die Maltose hauptsächlich durch Folgendes. Sie ist etwas schwerlöslicher in Alkohol, dreht stärker nach rechts, reduziert aber FEHLING's Lösung schwächer. 10 ccm FEHLING'sche Lösung werden nach SOXHLET¹⁾ von 77,8 mg wasserfreier Maltose in annähernd 1prozentiger Lösung reduziert.

Maltose.

Isomaltose. Diese Zuckerart entsteht, wie FISCHER²⁾ gezeigt hat, durch Reversion neben dextrinähnlichen Produkten bei der Einwirkung von rauchender Salzsäure auf Glukose. Sie entsteht aber auch neben gewöhnlicher Maltose bei der Einwirkung von Diastase auf Stärkekleister und kommt im Biere und im technischen Stärkezucker vor³⁾. Die Entstehung von Isomaltose bei der Hydrolyse der Stärke durch Malzdiastase wird indessen von mehreren Forschern geleugnet, indem sie nämlich die Isomaltose nur als verunreinigte Maltose betrachten⁴⁾. Auch bei der Einwirkung von Speichel oder Pankreassaft (KÜLZ und VOGEL, oder von Blutserum (RÖHMANN⁵⁾) auf Stärke soll neben Maltose Isomaltose entstehen.

Isomaltose.

Die Isomaltose löst sich sehr leicht in Wasser, schmeckt stark süß und vergährt nicht oder, nach anderen Angaben, nur sehr langsam. Sie ist rechtsdrehend und hat fast dasselbe optische Drehungsvermögen wie die Maltose. Sie ist charakterisirt durch ihr Osazon. Dieses bildet feine gelbe Nadeln, die bei 140° C. zu sintern beginnen und bei 150 bis 153° schmelzen. Es ist in heissem Wasser ziemlich leicht löslich und löst sich in heissem absolutem Alkohol viel leichter als das Maltosazon. Die Isomaltose reduziert sowohl Kupfer als Wismuthlösung.

Eigenschaften.

Milchzucker (Laktose). Da dieser Zucker fast ausschliesslich in dem Thierreiche, und zwar in der Milch des Menschen und der Thiere, vorkommt, wird er passender erst in einem folgenden Kapitel (über die Milch) besprochen werden.

1) Cit. nach TOLLENS, Handbuch der Kohlehydrate. 2. Aufl. 1. S. 154.

2) Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 23 u. 28.

3) Vergl. LINTNER und DÜLL, ebenda 26. S. 2533; SCHEIBLER und MITTELMEIER, ebenda 24 S. 301.

4) BROWN und MORRIS, Journ. of chem. Soc. 1895, Chem. News 72. Vergl. ferner OST, ULRICH und JALOWETZ, Ref. in Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 28. S. 987—989; LING und BAKER, Journ. of chem. Soc. 1895.

5) KÜLZ und VOGEL, Zeitschr. f. Biolog. 31; RÖHMANN, Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1893. S. 849.

Trehalose ist eine in Pilzen gefundene Hexobiose. **Melebiose** ist ebenfalls eine Saccharose, die aber neben d-Fruktose bei partieller hydrolytischer Spaltung von der in Rübenmelasse vorkommenden **Raffinose** (die eine Hexotriose ist) entsteht. Die Melebiose spaltet sich in Galaktose und Glukose.

Polysaccharide.

Poly-
saccharide.

Sieht man von den Hexotriosen und den übrigen wenigen, zuckerähnlichen Polysacchariden ab, so umfasst diese Gruppe eine grosse Anzahl von hoch zusammengesetzten Kohlehydraten, die nur in amorphem Zustande vorkommen oder jedenfalls nicht in Krystallen in gewöhnlichem Sinne erhalten worden sind. Im Gegensatz zu den Stoffen der vorigen Gruppen haben sie keinen süssen Geschmack. Sie sind zum Theil in Wasser löslich, zum Theil quellen sie stark darin auf, besonders in warmem Wasser und zum Theil endlich werden sie davon weder gelöst noch sichtbar verändert. Durch hydrolytische Spaltung können sie alle zuletzt in Monosaccharide übergeführt werden.

Die nicht zuckerähnlichen Polysaccharide theilt man gewöhnlich auf folgende drei Hauptgruppen: *Stärkegruppe*, *Gummi-* und *Pflanzenschleimgruppe* und *Cellulosegruppe*.

Die Stärkegruppe ($C_6H_{10}O_5$)_x.

Stärke. Amylum. ($C_6H_{10}O_5$)_x. Dieser Stoff kommt in dem Pflanzenreiche sehr verbreitet in den verschiedensten Pflanzentheilen, besonders aber als Reservenährstoff in Samen, Wurzeln, Knollen und Stammorganen vor.

Stärke.

Die Stärke ist ein weisses, geruch- und geschmackloses Pulver, welches aus kleinen Körnchen besteht, die eine geschichtete Struktur und eine bei verschiedenen Pflanzen verschiedene Form und Grösse haben. Der gewöhnlichen Annahme nach bestehen die Stärkekörner aus zwei verschiedenen Substanzen, Stärkegranulose und Stärkecellulose, von denen nur die erstere beim Behandeln mit diastatischen Enzymen in Lösung geht.

Eigen-
schaften der
Stärke.

Die Stärke ist in kaltem Wasser so gut wie unlöslich. In warmem Wasser quellen die Körner stark auf, platzen und geben Kleister. In Alkohol und Aether ist die Stärke unlöslich. Durch Ueberhitzen mit Wasser allein, beim Erhitzen von Stärke mit Glycerin auf 190° C. oder beim Behandeln der Stärkekörner mit 6 Theilen verdünnter Salzsäure von 1,07 sp. Gew. bei gewöhnlicher Temperatur während 6—8 Wochen¹⁾ erhält man lösliche Stärke (Amylodextrin, Amidulin). Lösliche Stärke entsteht auch als Zwischenstufe bei der Verzuckerung der Stärke mit verdünnter Säure oder diastatischen Enzymen. Die lösliche Stärke kann durch Barytwasser selbst aus sehr verdünnter Lösung gefällt werden²⁾.

1) Vergl. TOLLENS' Handbuch 2. Aufl. 1. S. 191. Ueber andere Methoden vergl. man WRÓBLEWSKY, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 30; SYNIEWSKI, ebenda.

2) Ueber die Verbindungen der löslichen Stärke und der Dextrine mit Barythydrat vergl. man BÉLOW, PFLÜGER'S Arch. 62.

In Kali- oder Natronlauge quellen die Stärkekörner zu einer kleisterartigen Masse auf, die weder die MOORE'sche noch die TROMMER'sche Probe giebt. Mit Hefe vergärrt Stärkekleister nicht. Eine für Stärke besonders charakteristische Reaktion ist die Blaufärbung, die durch Jod bei Gegenwart von Jodwasserstoff oder Jodalkali¹⁾ entsteht. Die Farbe verschwindet durch Zusatz von Alkohol oder Alkalien wie auch beim Erwärmen, kommt aber beim Erkalten wieder zum Vorschein.

Beim Sieden mit verdünnten Säuren findet Verzuckerung statt und hierbei entsteht Glukose. Bei der Verzuckerung durch diastatische Enzyme entstehen dagegen in der Regel, ausser Dextrin, Maltose und Isomaltose neben nur sehr wenig Glukose. Ueber den hierbei stattfindenden Vorgang, namentlich über die Art und Anzahl der hierbei auftretenden Zwischenstufen, ist man nicht im Klaren (vergl. unten die Dextrine).

Verzuckerung.

Der Nachweis der Stärke geschieht mit dem Mikroskope und der Jodreaktion. Die quantitative Bestimmung geschieht in der Weise, dass man die Stärke nach SACHSSE's Methode²⁾ mit Salzsäure in Zucker überführt und dann den Zucker nach üblichen Methoden bestimmt.

Inulin ($C_6H_{10}O_5$)_x + H₂O findet sich in den unterirdischen Theilen vieler Compositen, besonders in den Wurzeln von Inula helenium, den Knollen der Dahlien, der Helianthusarten etc. Gewöhnlich stellt man es aus den Knollen der Dahlien dar.

Inulin.

Das Inulin bildet ein weisses, stärkeähnliches, aus kleinen Sphärokrystallen bestehendes Pulver, das in warmem Wasser ohne Kleisterbildung leicht löslich ist. Beim Erkalten scheidet es sich langsam ab, rascher durch Gefrieren. Die Lösung ist linksdrehend, wird von Alkohol gefällt und von Jod nur gelb gefärbt. Beim Sieden mit verdünnter Schwefelsäure liefert es als alleiniges Monosaccharid linksdrehenden Fruchtzucker. Diastatische Enzyme wirken nicht oder nur wenig auf Inulin ein³⁾.

Lichenin (Moosstärke) kommt in vielen Flechten, namentlich im isländischen Moose vor. Es löst sich nicht in kaltem Wasser, sondern quillt darin nur gallertartig auf. In heissem Wasser löst es sich; die genügend konzentrierte Lösung geseht aber beim Erkalten zu einer Gallerte. Von Jodlösung wird es gelb gefärbt. Beim Sieden mit verdünnten Säuren giebt es Glukose. Von diastatischen Enzymen, wie Speichel und Pankreasdiastase, wird es nach NILSON⁴⁾ nicht verändert.

Lichenin.

Glykogen. Dieses Kohlehydrat, welches gewissermassen zwischen Stärke und Dextrin steht, ist hauptsächlich im Thierreiche gefunden worden und soll deshalb in einem folgenden Kapitel (über die Leber) abgehandelt werden.

1) Vergl. MYLIUS. Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 20 u. Zeitschr. f. physiol. Chem. 11.

2) Vergl. TOLLEN's Handbuch 2. Aufl. I. S. 187.

3) Ebenda S. 208.

4) Upsala Läkaref. Förl. 28.

Die Gummi- und Pflanzenschleimgruppe (C₆H₁₀O₅)_x.

Dextrine,
Gummiarten
und
Pflanzenschleime.

Mit Rücksicht auf die Abstammung und das Vorkommen dieser Stoffe können sie auf zwei Hauptgruppen vertheilt werden, nämlich die *Dextrin*gruppe und die *Pflanzengummi-* oder *Pflanzenschleim*gruppe. Die Dextrine stehen in naher Beziehung zu der Stärke und entstehen aus ihr als Zwischenstufen bei der Verzuckerung mit Säuren oder diastatischen Enzymen. Die verschiedenen Arten von Pflanzengummi- oder Pflanzenschleim sind dagegen in dem Pflanzenreiche vorkommende Naturprodukte, die theils aus gewissen Pflanzen als amorphe, durchscheinende Massen zur Ausscheidung gelangen und theils in gewissen Pflanzentheilen, wie in Holz und Samen, enthalten sind und daraus mit passenden Lösungsmitteln ausgezogen werden können.

Die Dextrine liefern als Endprodukte bei vollständiger Hydrolyse nur Hexosen, und zwar nur Glukose. Die pflanzlichen Gummiarten und die Pflanzenschleime liefern dagegen nicht nur Hexosen, sondern auch (wie z. B. arabisches Gummi und Holzgummi) häufig reichlich Pentosen. Unter den Hexosen kommt besonders häufig d-Galaktose vor, und in Uebereinstimmung hiermit liefern sie, zum Unterschied von den Dextrinen, in vielen Fällen Schleimsäure bei der Oxydation mit Salpetersäure. Von Alkohol werden sowohl die Dextrine wie die eigentlichen Gummiarten und Pflanzenschleime gefällt. Bleiessig fällt nur die zwei letztgenannten Gruppen, nicht aber die Dextrine.

Dextrin (Stärkegummi) entsteht beim Erhitzen von Stärke auf 200 bis 210^o C. (Röstgummi) wie auch beim Trocknen auf 100—110^o C. von Stärke, die vorher mit wenig salpetersäurehaltigem Wasser angerührt wurde. Dextrine entstehen ebenfalls bei der Verzuckerung von Stärke mit verdünnten Säuren oder diastatischen Enzymen. Ueber den im letztgenannten Falle stattfindenden Vorgang ist man noch nicht ganz im Klaren; eine bisher recht allgemein acceptirte Ansicht ist jedoch die folgende: Als erstes Produkt wird lösliche Stärke gebildet, aus der darauf durch hydrolytische Spaltung Zucker und mit Jod sich roth färbendes Dextrin, Erythro-dextrin, gebildet wird. Aus dem Erythro-dextrin entsteht dann durch neue Spaltung Zucker und mit Jod sich nicht färbendes Dextrin, Achroo-dextrin. Aus diesem entstehen darauf durch successive Spaltungen Zucker und Dextrine von niedrigerem Molekulargewicht, bis man endlich neben Zucker ein nicht weiter sich spaltendes Dextrin, das Maltodextrin, erhält. Ueber die Anzahl der als Zwischenstufen auftretenden Dextrine gehen indessen die Ansichten ziemlich auseinander. Der gebildete Zucker soll nach der jetzt allgemein herrschenden Ansicht in erster Linie Isomaltose sein, aus der darauf Maltose neben höchstens nur sehr wenig Glukose entsteht. Nach einer anderen Ansicht sollen durch successive Spaltungen unter Aufnahme von Wasser erst verschiedene Dextrine nach einander entstehen und

Dextrine.

dann erst durch Spaltung des letzten Dextrins der Zucker hervorgehen. Andere Forscher stellen sich wiederum die Sache in anderer Weise vor ¹⁾).

Die verschiedenen Dextrine sind sehr schwer als chemische Individuen zu isoliren und von einander zu trennen. In neuerer Zeit hat indessen namentlich YOUNG ²⁾ mit Erfolg ihre Trennung mit Hilfe von Neutralsalzen, namentlich Ammoniumsulfat, versucht. Auf die Unterschiede der so getrennten Dextrine kann indessen hier nicht des Näheren eingegangen werden, und es werden hier nur die für Dextrine im Allgemeinen charakteristischen Eigenschaften und Reaktionen angeführt.

Die Dextrine stellen amorphe, weisse oder gelblich weisse Pulver dar, die in Wasser leicht löslich sind. Bei genügender Konzentration sind die Lösungen dickflüssig und klebend wie Gummilösungen. Die Dextrine sind rechtsdrehend. In Alkohol sind sie unlöslich oder fast ganz unlöslich, in Aether unlöslich. Von Bleiessig werden die wässerigen Lösungen nicht gefällt. Die Dextrine lösen Kupferoxydhydrat in alkalischer Flüssigkeit zu einer schön blauen Lösung. Ob das wirklich reine Dextrin die FEILING'sche Lösung reduziert oder nicht, muss dahingestellt sein. Nach BRÜCKE ³⁾ kann man durch Erwärmen einer Achroodextrinlösung mit überschüssiger alkalischer Kupferlösung und nachfolgende Fällung mit Alkohol ein nicht reduzierendes Dextrin erhalten. Nach SCHEIBLER und MITTELMEIER ⁴⁾ ist dagegen das durch Säurewirkung erhaltene Dextrin ein Polysaccharid von Aldehydnatur und es wirkt dementsprechend reduzierend. Die Dextrine sind nicht direkt gährungsfähig. Das Verhalten verschiedener Dextrine zu Jod ist schon oben erwähnt worden, und hierzu ist noch zu bemerken, dass nach MUSCULUS und MEYER ⁵⁾ das Erythro-dextrin nur ein Gemenge von Achroodextrin mit ein wenig löslicher Stärke sein soll.

Die Pflanzengummiarten sind in Wasser löslich zu dicklichen aber filtrirbaren Flüssigkeiten. Als Pflanzenschleime bezeichnet man dagegen solche Gummiarten, die in Wasser nicht oder nur theilweise löslich sind und darin mehr oder weniger stark aufquellen. Die natürlichen Gummiarten und Pflanzenschleime, zu welchen mehrere allgemein bekannte und wichtige Stoffe, wie arabisches Gummi, Holzgummi, Kirschgummi, Salep- und Quittenschleim und wahrscheinlich auch die wenig studirten Pektinstoffe gehören, können, da

Eigen-
schaften der
Dextrine.

Pflanzengummi und
Pflanzenschleim.

1) Bezüglich der verschiedenen Ansichten über den Vorgang bei der Saccharifikation von Stärke vergl. man: MUSCULUS und GRUBER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 2. S. 177; LINTNER und DÖLL, l. c. 26 u. 28; BFLOW, l. c.; BROWN und HERON, Journ. of chem. Soc. 1879; BROWN und MORRIS, ebenda 1885 u. 1889.

2) Journ. of Physiol. 22, wo auch die älteren Arbeiten von NASSE und KRÜGER, NEUMEISTER, POHL und HALLIBURTON über die Fällbarkeit der Kohlehydrate durch Salze erwähnt sind.

3) Vorlesungen über Physiologie. Wien 1874. S. 231.

4) Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 23.

5) Zeitschr. f. physiol. Chem. 4. S. 451.

sie in thierphysiologischer Hinsicht von untergeordnetem Interesse sind, hier nicht weiter besprochen werden.

Die Cellulosegruppe ($C_6H_{10}O_5$)_x.

Cellulose (Zellstoff) nennt man dasjenige Kohlehydrat oder vielleicht richtiger Kohlehydratgemenge, welches den Hauptbestandtheil der pflanzlichen Zellwandungen darstellt. Dies gilt wenigstens von der Wand der jungen Zellen, während in der Wand der älteren Zellen die Cellulose reichlich von inkrustirender Substanz, sogen. Lignin, durchwachsen ist.

Die eigentliche Cellulose zeichnet sich durch ihre Schwerlöslichkeit aus. Sie ist unlöslich in kaltem und heissem Wasser, in Alkohol und Aether, verdünnten Säuren und Alkalien. Ueberhaupt giebt es nur ein spezifisches Lösungsmittel für Cellulose, nämlich das SCHWEITZER'sche Reagenz oder eine Lösung von Kupferoxydammoniak. Aus diesem Lösungsmittel kann die Cellulose durch Säuren wieder ausgefällt und nach dem Waschen mit Wasser als ein amorphes Pulver erhalten werden.

Bei der Einwirkung von concentrirter Schwefelsäure wird die Cellulose in eine mit Jod sich blau färbende Substanz, sogen. Amyloïd, verwandelt. Mit starker Salpetersäure oder einem Gemenge von Salpetersäure und concentrirter Schwefelsäure liefert die Cellulose Salpetersäureester oder Nitrocellulosen, die äusserst explosiv sind und eine grosse praktische Verwendung gefunden haben.

Wenn gewöhnliche Cellulose erst mit starker Schwefelsäure bei gewöhnlicher Temperatur behandelt und darauf nach Verdünnung mit Wasser längere Zeit gekocht wird, so tritt Verzuckerung ein und man erhält Glukose. Andere Cellulosearten zeigen indessen ein anderes Verhalten, und man kennt auch Cellulose oder eine, der gewöhnlichen Cellulose hinsichtlich der Schwerlöslichkeit in heissen verdünnten Mineralsäuren nahestehende Substanz, die bei der Verzuckerung Mannose liefert. Diese ist die in Kaffeebohnen sowie in Cocos- und Sesamkuchen vorkommende, von E. SCHULZE Mannoso-Cellulose genannte Substanz, die bei der Verzuckerung Mannose liefert.

Hemicellulosen nannte E. SCHULZE ursprünglich diejenigen, der Cellulose verwandten Zellbestandtheile, welche, zum Unterschied von gewöhnlicher Cellulose, beim Sieden mit stark verdünnter Mineralsäure, wie Schwefelsäure von 1,25 p. c., unter Spaltung zu Monosacchariden gelöst werden. Die hierbei entstehenden Zuckerarten sind verschiedener Art. Die Hemicellulose der gelben Lupinen liefert Galaktose und Arabinose, die der Roggen- und Weizenkleie Arabinose und Xylose und die der Steinnüsse — die von REISS¹⁾ Reservecellulose genannte Substanz — Mannose. Später hat indessen SCHULZE²⁾ vorgeschlagen,

1) Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 22.

2) Zeitschr. f. physiol. Chemie. 16 u. 19.

als Cellulose nur die Dextrose-Cellulose, d. h. nur solche, die in Traubenzucker überführbar ist, zu bezeichuen. Alle andere Cellulosen, und folglich auch die Mannoso-Cellulose, müssen dann als Hemicellulosen bezeichnet werden.

Die Cellulose fällt, wenigstens zum Theil, in dem Darmkanale des Menschen und der Thiere einer Zersetzung anheim. Auf die Bedeutung als Nährstoff, welche die Cellulose hierdurch gewinnt, wird in einem folgenden Kapitel (über die Verdauung) des Näheren eingegangen werden. Ebenso werden wir in den folgenden Kapiteln wiederholt zu der grossen Bedeutung der Kohlehydrate für den thierischen Haushalt und den thierischen Stoffwechsel zurückkommen.¹

Viertes Kapitel.

Das Thierfett.

Vorkommen
der Fette.

Die Fette stellen die dritte Hauptgruppe der organischen Nährstoffe des Menschen und der Thiere dar. Sie kommen sehr verbreitet sowohl im Thier wie im Pflanzenreiche vor. Im Thierorganismus findet sich das Fett in allen Organen und Geweben; die Menge desselben ist aber eine so wechselnde, dass eine tabellarische Uebersicht über den Fettgehalt der verschiedenen Organe von wenig Interesse ist. Am reichsten an Fett ist das Knochenmark, mit über 960 p. m. Die drei wichtigsten Hauptdepots des Fettes im Thierorganismus sind: das intermuskuläre Bindegewebe, das Fettgewebe der Bauchhöhle und des Unterhautbindegewebes. Unter den Pflanzentheilen sind besonders die Samen und Früchte, in einigen Fällen aber auch die Wurzeln, reich an Fett.

Die ver-
schieden-
en Fette.

Die Fette bestehen fast ganz aus sogen. Neutralfetten mit nur sehr kleinen Mengen Fettsäuren. Die Neutralfette sind ihrerseits Ester eines dreiatomigen Alkohols, des Glycerins, mit einbasischen Fettsäuren. Diese Ester sind Triglyceride, d. h. es sind drei Hydroxylwasserstoffatome des Glycerins durch die Radikale der Fettsäuren ersetzt, und die allgemeine Formel ist also $C_3H_5.O_3.R_3$. Die thierischen Fette sind regelmässig ihrer Hauptmasse nach Ester der drei Fettsäuren Stearin-, Palmitin- und Oelsäure. In einigen Thierfetten, namentlich im Milchfett, kommen auch in ziemlicher Menge Glyceride der flüchtigen Fettsäuren, Buttersäure, Kapron-, Kapryl- und Kaprinsäure vor. Ausser den oben genannten drei gewöhnlichsten Fettsäuren, Stearin-, Palmitin- und Oelsäure, hat man im Fette von Menschen und Thieren — abgesehen von einigen bisher nur wenig studirten Fettsäuren — als Glyceride auch folgende nicht flüchtige Fettsäuren, nämlich Laurinsäure $C_{12}H_{24}O_2$, Myristinsäure $C_{14}H_{28}O_2$ und Arachinsäure, $C_{20}H_{40}O_2$, gefunden. In dem Pflanzenreiche kommen ausser den gewöhnlichsten drei Glyceriden bisweilen auch reichlich Triglyceride von anderen Fettsäuren, wie z. B. Laurinsäure, Myristinsäure, Leinölsäure und Eruksäure vor. In vielen Pflanzenfetten sind ausserdem auch Oxyfettsäuren und hochmolekulare Alkohole gefunden worden. In wie weit Spuren von Oxyfettsäuren im Thierfette vorkommen, bleibt noch zu untersuchen. Das Vorkommen von

hochmolekularen Alkoholen, wenn auch gewöhnlich nur in kleinen Mengen, im Thierfett ist dagegen sicher erwiesen.

Uns interessiert hier am meisten das thierische Fett, welches regelmässig ein Gemenge von wechselnden Mengen Tristearin, Tripalmitin und Triolein ist und welches eine mittlere elementäre Zusammensetzung von **C** 76,5, **H** 12,0 und **O** 11,5 p. c. hat.

Das Fett hat nicht nur bei verschiedenen Thierarten, sondern auch in den verschiedenen Körpertheilen derselben Thierart eine wesentlich verschiedene, von den relativen Mengenverhältnissen der verschiedenen Fette abhängige Konsistenz. In den festeren Fetten — den Talgarten — überwiegen das Tristearin und Tripalmitin, während die weniger festen Fette durch einen grösseren Reichthum an Palmitin und Triolein ausgezeichnet sind. Dieses letztgenannte Fett findet sich in verhältnissmässig reichlicher Menge bei Kaltblütern, und dies ist der Grund, warum das Fett der letzteren bei solchen Wärmegraden noch flüssig bleibt, bei welchen das Fett der Warmblüter erstarrt. Im Menschenfett aus verschiedenen Organen und Geweben sollen angeblich rund 670—800 p. m. Olein enthalten sein¹⁾. Der Schmelzpunkt verschiedener Fette wird durch die verschiedene Zusammensetzung des Gemenges bedingt, und er ist dementsprechend nicht nur für das Fett verschiedener Gewebe desselben Individuums, sondern auch für das Fett desselben Gewebes bei verschiedenen Thieren ein verschiedener.

Die Neutralfette sind farblos oder gelblich, in möglichst reinem Zustande geruch- und geschmacklos. Sie sind leichter als Wasser, auf welchem sie im geschmolzenen Zustand als sogenannte Fettaggen schwimmen. Sie sind unlöslich in Wasser; in siedendem Alkohol lösen sie sich, scheiden sich aber beim Erkalten — oft krystallinisch — aus. In Aether, Benzol und Chloroform sind sie leicht löslich. Mit Lösungen von Gummi oder Eiweiss geben die flüssigen Neutralfette beim Schütteln eine Emulsion. Zur Emulsionsbildung mit Wasser allein ist ein starkes und anhaltendes Schütteln erforderlich und die so erhaltene Emulsion ist wenig dauerhaft. Bei Gegenwart von etwas Seife entsteht dagegen äusserst leicht eine sehr feine und dauerhafte Emulsion. Das Fett giebt, nicht verschwindende Flecken auf Papier; es ist nicht flüchtig, siedet bei etwa 300° C. unter theilweiser Zersetzung und verbrennt mit leuchtender und russender Flamme. Die Fettsäuren haben die meisten der obengenannten Eigenschaften mit den Neutralfetten gemeinsam, unterscheiden sich aber von ihnen dadurch, dass sie, in Alkohol-Aether gelöst, sauer reagiren und die Akroleinprobe nicht geben. Die Neutralfette entwickeln nämlich bei genügend starkem Erhitzen allein, noch leichter aber beim Erhitzen mit Kaliumbisulfat oder anderen, Wasser entziehenden Stoffen, stark reizende Dämpfe von Akrolein, von der Zersetzung des Glycerins herrührend: $C_3H_5(OH)_3 - 2H_2O = C_3H_4O$.

Die Neutralfette können unter Aufnahme von den Bestandtheilen des

¹⁾ Vergl. hierüber: KNÖPFELMACHER, Untersuch. über das Fett im Säuglingsalter etc. Jahrbuch f. Kinderheilkunde (N. F.) 45, wo man auch die ältere Litteratur findet.

Saponifi-
kation.

Wassers nach dem folgenden Schema gespalten werden $C_3H_5(OR)_3 + 3H_2O = C_3H_5(OH)_3 + 3HOR$. Diese Spaltung kann durch das Pankreasenzym oder ähnliche im Pflanzenreiche vorkommende Enzyme, wie auch durch gespannte Wasserdämpfe bewirkt werden. Am häufigsten zerlegt man jedoch die Neutralfette durch Sieden mit nicht zu konzentrierter Alkalilauge oder noch besser (bei zoochemischen Arbeiten) mit alkoholischer Kalilösung oder Natriumalkoholat. Bei diesem Verfahren, welches Saponifikation genannt wird, entstehen die Alkalisalze der Fettsäuren (Seifen). Geschieht die Saponifikation mit Bleioxyd, so wird Bleipflaster, fettsaures Bleioxyd, erhalten. Als Verseifung oder Saponifikation bezeichnet man indessen nicht nur die Spaltung der Neutralfette durch Alkalien, sondern die Spaltung derselben in Fettsäuren und Glycerin überhaupt.

Ranzig-
werden des
Fettes.

Bei längerem Aufbewahren unter Luftzutritt erleiden die Fette eine Veränderung; sie werden gelblich, reagiren sauer und nehmen einen unangenehmen Geruch und Geschmack an. Sie werden „ranzig“, und bei diesem Ranzigwerden findet erst eine theilweise Spaltung in Glycerin und Fettsäuren und dann eine Oxydation der freien Fettsäuren zu flüchtigen, unangenehm riechenden Stoffen statt. Das Ranzigwerden kann, wie GAFFKY und RITSEY¹⁾ gezeigt haben, auch ohne Gegenwart von Mikroben auftreten. Dabei scheint nach diesen Forschern das Zusammenwirken von Luft und Licht ein nothwendiges Bedingniss für das Ranzigwerden der Fette zu sein.

Unter allen im Thierreiche bisher gefundenen Fetten sind die unverhältnissmässig wichtigsten die drei folgenden, nämlich Stearin, Palmitin und Olein.

Stearin oder Tristearin, $C_3H_5(C_{18}H_{35}O_2)_3$, kommt vorzugsweise in den festeren Talgarten, aber auch in Pflanzenfetten vor. Die **Stearinsäure**, $C_{18}H_{35}O_2$, ist in freiem Zustande in zersetztem Eiter, in dem Auswurfe bei Lungengangrän und in käsiger Tuberkelmasse gefunden worden. Als Kalkseife kommt sie in Exkrementen und Leichenwachs, in letzterem auch als Ammoniakseife vor. Als Natronseife findet sie sich vielleicht in Blut, Transsudaten und Eiter.

Stearin.

Das Stearin ist das festeste und schwerlöslichste der drei gewöhnlichen Neutralfette. In kaltem Alkohol ist es fast unlöslich und in kaltem Aether sehr schwer löslich (in 225 Theilen). Aus warmem Alkohol scheidet es sich beim Erkalten in rektangulären, seltener in rhombischen Tafeln aus. Bezüglich des Schmelzpunktes differiren die Angaben etwas. Das reine Stearin schmilzt nach HEINZ²⁾ vorübergehend bei $+55^{\circ}$ und dauernd bei $71,5^{\circ}$. Das weniger reine Stearin aus dem Fettgewebe soll bei etwa $+63^{\circ}$ C. schmelzen.

Die Stearinsäure krystallisirt (aus siedendem Alkohol beim Erkalten) in grossen, glänzenden, länglichen rhombischen Schüppchen oder Blättern. Sie ist schwerlöslicher als die anderen Fettsäuren und hat den Schmelzpunkt $69,2^{\circ}$ C. Ihr Baryumsalz enthält 19,49 p. c. Baryum.

1) Naturwissenschaftl. Wochenschr. 1890.

2) Annal. d. Chem. u. Pharm. 92, S. 300.

Palmitin, Tripalmitin $C_3H_5 \cdot (C_{16}H_{31}O_2)_3$, soll unter den zwei festen Fettarten diejenige sein, welche in dem Menschenfette in vorherrschender Menge vorkommt (LANGER¹). Das Palmitin kommt in allem thierischen Fett und auch in mehreren Arten vegetabilischen Fettes vor. Ein Gemenge von Stearin und Palmitin wurde früher Margarin genannt. Von dem Vorkommen der **Palmitinsäure**, $C_{16}H_{32}O_2$, dürfte wohl etwa dasselbe wie für die Stearinsäure gelten. Das Gemenge dieser zwei Säuren wurde früher Margarinsäure genannt, und dieses Gemenge kommt — in oft sehr langgezogenen, dünnen, um ihre Längennachse gedrehten, krystallinischen Blättchen — in altem Eiter, in dem Auswurf bei Lungengangrän u. s. w. vor.

Das Palmitin krystallisirt, beim Erkalten seiner warm gesättigten Lösung in Aether oder Alkohol, in sternförmigen Rosetten von feinen Nadeln. Das, Margarin genannte Gemenge von Palmitin und Stearin krystallisirt beim Erkalten der Lösung in Ballen oder kugeligen Massen, welche aus kürzeren oder längeren, dünnen Blättchen oder Nadeln, die oft grashalmähnlich gewunden erscheinen, bestehen. Wie das Stearin hat auch das Palmitin verschiedene Schmelz- und Erstarrungspunkte, je nach der Art und Weise, wie es vorher behandelt worden ist. Als Schmelzpunkt wird oft $+ 62^{\circ} C.$ angegeben. Nach einer anderen Angabe²) schmilzt es bei $50,5^{\circ} C.$, erstarrt aber wieder bei weiterem Erwärmen und schmilzt dann neuerdings erst bei $66,50^{\circ} C.$

Palmitin.

Die Palmitinsäure krystallisirt aus alkoholischer Lösung in Büscheln von feinen Nadeln. Der Schmelzpunkt ist $+ 62^{\circ} C.$, doch ändert die Beimengung von Stearinsäure, wie HEINTZ gezeigt hat, je nach dem wechselnden relativen Mengenverhältnisse der zwei Säuren, den Schmelz- bezw. Erstarrungspunkt wesentlich. Die Palmitinsäure ist in kaltem Alkohol etwas weniger schwer löslich als die Stearinsäure; in siedendem Alkohol, Aether, Chloroform und Benzol sind beide dagegen etwa gleich löslich. Das Baryumsalz = $21,17 p. \frac{2}{c} Ba.$

Palmitinsäure.

Olein, Triolein $C_3H_5(C_{18}H_{33}O_2)_3$, kommt in allem thierischen Fett und in reichlicher Menge in den Pflanzenfetten vor. Es ist ein Lösungsmittel für Stearin und Palmitin. Die **Oelsäure**, Elaïnsäure $C_{18}H_{34}O_2$, kommt wahrscheinlich als Seifen in dem Darmkanale, in den Faeces und im Chylus vor.

Olein.

Das Olein ist bei gewöhnlicher Temperatur ein fast farbloses Oel von 0,914 spez. Gewicht, ohne Geruch und eigentlichen Geschmack. Bei $- 5^{\circ} C.$ erstarrt es zu krystallinischen Nadeln. An der Luft wird es leicht ranzig. Es löst sich schwer in kaltem Alkohol, leichter in warmem oder in Aether. Von salptryger Säure wird es in das isomere Elaïdin übergeführt.

Die Oelsäure, welche beim Erhitzen neben flüchtigen Fettsäuren die in glänzenden Blättchen krystallisirende, bei $127^{\circ} C.$ schmelzende Sebacinsäure, $C_{10}H_{18}O_4$, giebt, und welche von salptryger Säure in die isomere, feste, bei

Oelsäure.

1) Monatshefte f. Chem. 2.

2) R. BENEDIKT, Analyse der Fette. 3. Aufl. 1897. S. 44.

+ 45° C. schmelzende Elaïdinsäure übergeführt wird, bildet bei gewöhnlicher Temperatur eine farb-, geschmack- und geruchlose ölige Flüssigkeit, die bei etwa + 4° C. krystallinisch erstarrt und dann erst bei + 14° C. wieder schmilzt. Sie ist unlöslich in Wasser, löst sich aber in Alkohol, Aether und Chloroform. Mit konzentrirter Schwefelsäure und etwas Rohrzucker giebt sie eine prachtvoll rothe oder roth-violette Flüssigkeit, deren Farbe der bei der PETTENKOFER'schen Gallensäureprobe entstehenden ähnlich ist. Die Oelsäure ist eine ungesättigte Fettsäure, die dementsprechend Halogene unter Addition aufnehmen kann. Durch Erhitzen mit Jodwasserstoff und rothem Phosphor nimmt sie Wasserstoff auf und geht in Stearinsäure über.

Oelsäure.

Wird die wässrige Lösung der Alkaliverbindung der Oelsäure mit Bleiacetat gefällt, so erhält man eine weisse, zähe, klebrige Masse von ölsaurem Bleioxyd, welche in Wasser nicht, in Alkohol wenig, aber in Aether löslich ist. Man benutzt dieses Verhalten zur Trennung der Oelsäure von den zwei anderen Fettsäuren, deren Bleisalze indessen in Aether nicht ganz unlöslich sind.

Eine der Oelsäure verwandte Säure, die Döglingsäure, welche bei + 4° fest, bei + 16° flüssig wird und in Alkohol löslich ist, findet sich im Thrane von *Balaena rostrata*. KURBATOFF¹⁾ hat das Vorkommen von Leinölsäure in dem Fette von Wels, Stör, See- und einigen anderen Thieren wahrscheinlich gemacht. Trocknende Fette sind ferner von AMTHOR und ZINK²⁾ auch beim Hasen, Wildkaninchen, Wildschwein und Auerhahn gefunden worden.

Zum Nachweise von Fett in einer thierischen Flüssigkeit oder in thierischen Geweben muss man erst in passender Weise das Fett mit Aether ausschütteln oder extrahiren. Nach dem Verdunsten des Aethers wird der Rückstand auf Fett geprüft, wobei die Akroleïnprobe nicht unterlassen werden darf. Fällt diese Probe positiv aus, so ist Neutralfett vorhanden; im entgegengesetzten Falle finden sich nur Fettsäuren vor. Giebt der Verdunstungsrückstand die Akroleïnprobe, so löst man einen kleinen Theil desselben in säurefreiem, mit Alcanatinktur blau-violett gefärbtem Alkohol-Aether. Wird die Farbe dann roth, so liegt ein Gemenge von Neutralfett und Fettsäuren vor. Man behandelt in diesem Falle das Fett mit Sodalösung in der Wärme und verdunstet unter Umrühren auf dem Wasserbade, bis das Wasser entfernt worden ist. Die Fettsäuren werden hierbei von dem Alkali als Seifen gebunden, während das Neutralfett unter diesen Umständen nicht verseift wird. Behandelt man nun dieses Gemenge von Seifen und Neutralfett mit Wasser und schüttelt dann mit alkoholfreiem Aether, so löst sich das Neutralfett in dem Aether, während die Seifen in wässriger Lösung zurückbleiben. Aus dieser Lösung können die Fettsäuren dann durch Zusatz von einer Mineralsäure freigemacht und ausgeschieden werden.

Prüfung auf Neutralfett und Fettsäuren.

Das vom Aether aufgenommene, von den Seifen getrennte Neutralfett ist oft von etwas Cholesterin verunreinigt, von dem es bei quantitativen Bestimmungen durch Saponifikation mit alkoholischer Kalilauge getrennt werden muss. Das Cholesterin wird von der Lauge nicht angegriffen, während das Neutralfett verseift wird. Nach dem Verdunsten des Alkohols löst man in Wasser und schüttelt mit Aether, welcher das Cholesterin löst. Aus der wässrigen Lösung der Seifen scheidet man die Fettsäuren durch Zusatz einer Mineralsäure aus. Hat man von Anfang an ein Gemenge von Seifen, Neutralfett und Fettsäuren,

Prüfung auf Fett, Fettsäuren und Seifen.

1) MALY's Jahresber. 22.

2) Zeitschr. f. analyt. Chem. 36.

so behandelt man es mit Wasser und schüttelt mit alkoholfreiem Aether, von welchem Fett und Fettsäuren gelöst werden, während die Seifen bis auf sehr kleine Mengen, welche auch von dem Aether aufgenommen werden, in Lösung bleiben.

Um die verschiedenen Arten der Neutralfette zu erkennen und von einander zu trennen, muss man sie erst verseifen, was sehr gut mit alkoholischer Kalilauge oder auch nach KOSSEL, OBERMÜLLER und KRÜGER¹⁾ noch besser mit Natriumalkoholat gelingt. Nach dem Verdunsten des Alkohols löst man in Wasser und fällt mit Bleizucker. Das ölsäure Bleioxyd wird dann von den zwei anderen Bleisalzen durch anhaltende Extraktion mit Aether getrennt, wobei indessen zu beachten ist, dass die Bleisalze der anderen Fettsäuren nicht ganz unlöslich in Aether sind. Den in Aether unlöslichen Rückstand zersetzt man auf dem Wasserbade mit überschüssiger Sodälösung, trocknet ein, pulverisirt fein und extrahirt mit siedendem Alkohol. Die alkoholische Lösung der Seifen wird dann mit Baryumacetat oder Baryumchlorid fraktionirt gefällt. In den Fraktionen bestimmt man einerseits den Gehalt an Baryum und andererseits den Schmelzpunkt der mit einer Mineralsäure ausgeschiedenen Fettsäure. Die von vorne herein in thierischen Geweben oder Flüssigkeiten entweder frei oder als Seifen vorkommenden Fettsäuren werden ebenfalls in Baryumsalze übergeführt und wie oben untersucht.

Prüfung auf verschiedene Fettarten.

Ausser den schon besprochenen giebt es auch einige andere chemische Proceduren, welche für die Untersuchung der Fette von Wichtigkeit sind. Ausser dem Schmelz- bezw. Erstarrungspunkte bestimmt man nämlich auch Folgendes.

1. Die Säurezahl, welche ein Mass für den Gehalt eines Fettes an freien Fettsäuren giebt und die man durch Titration des in Alkohol-Aether gelösten Fettes mit $\frac{N}{10}$ alkoholischer Kalilauge unter Anwendung von Phenolphthaleïn als Indikator findet.

2. Die Verseifungszahl, welche angiebt, wie viele Milligramm Kalihydrat bei der Verseifung von 1 g Fett mit (z. B. $\frac{N}{2}$) alkoholischer Kalilauge von den Fettsäuren gebunden werden.

3. Die REICHERT-MEISSL'sche Zahl, welche die Menge flüchtiger Fettsäuren angiebt, die in einer bestimmten Menge Neutralfett (z. B. 5 g) enthalten ist. Das Fett wird verseift, darauf mit einer Mineralsäure übersäuert und destillirt, wobei die flüchtigen Fettsäuren übergehen und in titrirtes Alkali aufgefangen werden.

4. Die Jodzahl giebt die Menge Jod an, die von einer bestimmten Menge Fett durch Addition aufgenommen wird. Sie ist hauptsächlich ein Mass für den Gehalt des Fettes an ungesättigten Fettsäuren, in erster Linie an Oelsäure, bezw. Oleïn. Es können aber auch andere Stoffe, wie das Cholesterin, Jod oder Halogene überhaupt durch Addition aufnehmen. Die Jodzahl wird allgemein nach einem von v. HÜBL herrührenden Verfahren bestimmt.

5. Die Acetylzahl. Oxyfettsäuren, Alkohole, wie der Cetylalkohol oder das Cholesterin, und überhaupt solche Bestandtheile der Fette, die OH-Gruppen enthalten, gehen beim Kochen mit Essigsäureanhydrid in die entsprechenden Acetylderivate über, während die Fettsäuren unverändert bleiben, und in dieser Weise wird eine Schätzung der Menge der obengenannten Stoffe möglich. Man verseift das Fett, zerlegt die Seifen mit überschüssiger Säure und kocht das Gemenge von Fettsäuren, Oxyfettsäuren, Cholesterin etc. mit Essigsäureanhydrid. In einem gewogenen Theil des genau gereinigten, essigsäurefreien Gemenges bestimmt man dann durch Titration mit alkoholi-

Untersuchung der Fettarten.

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. 14. 15 u. 16.

Untersuchung der Fettarten.

scher Lauge die Säurezahl, also die Säurezahl sämmtlicher Säuren (sowohl Fettsäuren, wie acetylrirter Oxyssäuren) und man bezeichnet sie als Acetylsäurezahl. Zu der neutralen Flüssigkeit setzt man darauf eine genau abgemessene hinreichende Menge derselben Lauge und verseift im Sieden die vorhandenen Acetylverbindungen. Durch Zurücktitriren findet man die hierzu verbrauchte Menge Alkali und diese Zahl, auf 100 Theile Fett berechnet, ist die Acetylzahl. Bezüglich der Ausführung der nun besprochenen verschiedenen Bestimmungen wird auf ausführlichere Werke, wie das Werk „Analyse der Fette und Wachsarten“ von R. BENEDIKT, dritte Auflage von ULZER, Berlin 1897, hingewiesen.

Fettextraktion für quant. Bestimmung.

Behufs einer quantitativen Bestimmung der Fette müssen die möglichst fein zertheilten, getrockneten Gewebe, bezw. der fein zertheilte Rückstand einer eingetrockneten Flüssigkeit mit Aether, Alkohol-Aether, Benzol oder einem anderen, passenden Extraktionsmittel erschöpft werden. Die in PFLÜGER's Laboratorium von DORMEYER u. A.¹⁾ ausgeführten Untersuchungen haben indessen gelehrt, dass man selbst mit sehr anhaltender Aetherextraktion regelmässig nicht sämmtliches Fett gewinnen kann. Man soll deshalb erst die Hauptmasse des Fettes mit Aether entfernen. Darauf digerirt man mit Pepsinchlorwasserstoffsäure, sammelt das Ungelöste auf einem Filtrum, trocknet und extrahirt mit Aether. Aus dem Filtrate wird das Fett durch Schütteln mit Aether extrahirt, das Extrakt eingetrocknet und das Fett zur Trennung von anderen Stoffen aus dem Rückstande mit Petroleumäther extrahirt.

Die Fette sind arm an Sauerstoff, aber reich an Kohlenstoff und Wasserstoff. Sie repräsentiren also eine grosse Summe von chemischer Spannkraft, und dementsprechend liefern sie auch bei ihrer Verbrennung reichliche Mengen Wärme. In dieser Hinsicht nehmen auch die Fette unter den Nahrungsstoffen den ersten Rang ein und sie werden hierdurch von sehr grosser Bedeutung für das Thierleben. Zu dieser Bedeutung, wie auch zu der Fettbildung und dem Verhalten des Fettes im Thierkörper, werden wir in einigen der folgenden Kapitel zurückkommen.

In naher Beziehung zu den Thierfetten stehen die Lecithine, welche in dem nächsten Kapitel (Nr. 5) abgehandelt werden sollen. An die gewöhnlichen Thierfette schliessen sich ferner die folgenden Stoffe sehr nahe an.

Wallrath. Beim Pottwalle findet sich in einer grossen Vertiefung der Schadelknochen eine beim lebenden Thiere ölige Flüssigkeit, der Wallrath, welcher nach dem Tode beim Erkalten in einen festen, krystallinischen Antheil, den Wallrath im eigentlichen Sinne, und in einen flüssigen, das Wallrathöl, sich scheidet. Das letztere wird durch Auspressen von jenem getrennt. Der Wallrath findet sich auch bei anderen Wallfischen und bei einigen Delphinusarten.

Wallrath.

Der gereinigte, feste Wallrath, welcher Cetin genannt wird, ist ein Gemenge von Fettsäureestern. Der Hauptbestandtheil ist der Palmitinsäure-Cetyläther, dem geringe Mengen der zusammengesetzten Aether der Laurinsäure, Myristinsäure und Stearinsäure mit Radikalen der Alkohole Lethal, $C_{12}H_{25}$.OH, Methal, $C_{14}H_{29}$.OH und Stethal, $C_{18}H_{37}$.OH, beigemischt sind.

Cetin.

Das Cetin ist eine schneeweisse, perlmutterglänzende, blättrig krystallinische, spröde, dem Anfühlen nach fettige Masse, welche je nach der Reinheit einen verschiedenen Schmelzpunkt + 30 bis + 50° C. zeigt. Das Cetin ist unlöslich in Wasser, löst sich aber leicht in kaltem Aether, flüchtigen und fetten Oelen. Es löst sich in siedendem Alkohol, krystallisirt aber

1) Ueber Fettextraktion für quantitative Bestimmungen vergl. man: DORMEYER, PFLÜGER's Arch. 61 u. 65; BOGDANOW, ebenda 65, 68 und DU BOIS-REYMOND's Arch. 1897, S. 149. N. SCHULZ, PFLÜGER's Archiv 66; VOIT und KRUMMACHER, Zeitschr. f. Biologie 35. O. FRANK, ebenda 35. POLIMANTI, PFLÜGER's Archiv 70; J. NERKING, ebenda 71.

beim Erkalten aus. Von einer Lösung von Kalihydrat in Wasser wird es schwierig, von alkoholischer Kalilösung dagegen leicht verseift, und es werden dabei die obengenannten Alkohole frei gemacht.

Aethyl oder Cetylalkohol, $C_{16}H_{33}.OH$, welcher auch in der Bürzeldrüse von Enten und Gänsen (DE JONGE¹⁾) und in kleinen Mengen im Bienenwachs vorkommen soll und der von LUDWIG und v. ZEYNEK²⁾ im Dermoidcystenfett gefunden wurde, stellt weiße, durchsichtige, geruch- und geschmacklose Krystallmassen dar, welche in Wasser unlöslich, in Alkohol und Aether aber leicht löslich sind. Das Aethyl schmilzt bei $+49,5^{\circ} C$.

Aethyl.

Das Wallrathöl soll bei der Verseifung Valeriansäure, kleine Mengen fester Fettsäuren und Phytetölsäure liefern. Diese Säure, welche wie die Hypogäasäure die Zusammensetzung $C_{16}H_{30}O_2$ hat, kommt ferner nach LJUBARSKY³⁾ in reichlicher Menge im Secundfette vor. Sie stellt farb- und geruchlose, nadelförmige, in Alkohol und Aether leicht lösliche Krystalle, welche bei $+34^{\circ} C$ schmelzen, dar.

Das Bienenwachs dürfte auch im nächsten Anschluss an die Fette abgehandelt werden können. Es enthält drei Hauptbestandtheile 1. Die Cerotinsäure, $C_{26}H_{52}O_2$ ⁴⁾, welche als Ceryläther in chinesischem und als freie Säure in gewöhnlichem Wachs vorkommt. Sie löst sich in siedendem Alkohol und scheidet sich beim Erkalten krystallinisch aus. Der von ihr getrennte, erkaltete, alkoholische Auszug des Wachses enthält 2. das Cerolein, welches wahrscheinlich ein Gemenge mehrerer Stoffe ist, und 3. das Myricin, welches den Hauptbestandtheil des in Alkohol, warmem wie kaltem, unlöslichen Theiles des Wachses darstellt. Das Myricin besteht hauptsächlich aus dem Palmitinsäureäther des Melissyl-(Myricyl)-Alkohols, $C_{30}H_{61}.OH$. Dieser Alkohol ist ein bei $+85^{\circ} C$ schmelzender, seidglänzender, krystallinischer Stoff.

Bienenwachs.

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. **3**.

2) Ebenda **23**.

3) Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) **57**.

4) Vergl. HENRIQUES, Ber. d. deutsch. Chem. Gesellschaft, **30**, S. 1415.

Fünftes Kapitel.

Die thierische Zelle.

Die Zelle ist die Einheit der vielfach wechselnden Formen der Organismen; sie stellt den einfachsten physiologischen Apparat dar und ist als solcher ein Herd chemischer Vorgänge. Man ist nunmehr auch allgemein der Ansicht, dass sämtliche chemische Prozesse von grösserer Bedeutung nicht in den thierischen Säften, sondern vielmehr in den Zellen, welche die eigentlichen chemischen Werkstätten des Organismus zu sein scheinen, von statten geben. Es sind auch hauptsächlich die Zellen, die durch ihre mehr oder weniger lebhaftere Wirksamkeit den Umfang der chemischen Vorgänge und damit auch die Intensität des Gesamtstoffwechsels beherrschen.

Bedeutung
der Zelle für
den Stoff-
wechsel.

Es ist aus leicht ersichtlichen Gründen natürlich, dass die chemische Untersuchung der Thierzelle in den meisten Fällen mit dem Studium desjenigen Gewebes, dessen Hauptbestandtheil sie darstellt, zusammenfallen muss. Nur in wenigen Fällen, wie z. B. bei der Untersuchung von Eiter oder von sehr zellenreichen Geweben, können die Zellen direkt oder durch verhältnissmässig einfache Manipulationen von anderen Gewebstheilen ziemlich rein isolirt werden. Aber selbst in diesen Fällen kann die chemische Untersuchung keine sicheren Aufschlüsse über die Bestandtheile der lebendigen, unversehrten Zelle liefern. Es können nämlich beim Absterben der Zelle durch chemische Umsetzungsprozesse neue Stoffe entstehen und es können dabei auch physiologische Zellbestandtheile verbraucht werden oder in die umgebende Flüssigkeit übertreten und dadurch für die Untersuchung verloren gehen. Aus diesen und anderen Gründen sind auch unsere Kenntnisse von den Bestandtheilen und der Zusammensetzung der Zelle, besonders der lebenden, äusserst dürftig.

Schwierig-
keiten bei
der Unter-
suchung der
Zellen.

Während junge Zellen verschiedener Abstammung in der ersten Zeit ihres Daseins hinsichtlich ihrer Form und chemischen Zusammensetzung eine gewisse Aehnlichkeit zeigen, können sie bei ihrer weiteren Entwicklung nicht nur die verschiedenartigsten Formen annehmen, sondern auch in chemischer Hinsicht die grössten Verschiedenheiten darbieten. Eine Besprechung der Bestandtheile und der Zusammensetzung der verschiedenen, im Thierorganismus vorkommenden Zellen würde deshalb auch einer Darlegung der chemischen Verhältnisse

der meisten thierischen Gewebe fast gleichkommen, und da eine solche erst in den betreffenden Kapiteln geschehen kann, werden wir hier nur die chemischen Bestandtheile der jungen Zelle oder der Zelle im Allgemeinen besprechen.

Bei dem Studium dieser Bestandtheile stösst man aber auf eine andere Schwierigkeit, indem es nämlich eine weitere Aufgabe der chemischen Forschung sein muss, zu entscheiden, welche dieser Bestandtheile als wesentliche, d. h. für das Leben der Zelle unbedingt nothwendige, und welche als mehr zufällige, d. h. als aufgespeicherte Reservestoffe oder als Stoffwechselprodukte anzusehen sind. In dieser Hinsicht ist man bisher nur so weit gekommen, dass man gewisse Stoffe kennen gelernt hat, welche in jeder entwicklungs-fähigen Zelle vorkommen scheinen. Solche Stoffe, welche von KOSSEL¹⁾ als primäre bezeichnet werden, sind, ausser dem Wasser und einigen Mineralbestandtheilen, Eiweisskörper, Nukleoproteide oder Nukleine, Lecithine, Glykogen (?) und Cholesterin. Diejenigen Stoffe, welche nicht in jeder entwicklungs-fähigen Zelle vorkommen, bezeichnet KOSSEL als sekundäre. Solche Stoffe sind beispielsweise Fett, Glykogen (?), Pigmente u. a. Hierbei darf man aber nicht übersehen, einerseits, dass es wahrscheinlich noch andere, bisher nicht bekannte, primäre Zellbestandtheile giebt, und andererseits, dass wir noch nicht wissen, ob alle die primären Bestandtheile der Zelle auch für das Leben oder die Funktionen derselben nothwendig oder wesentlich sind. So wissen wir z. B. nicht, ob das nie fehlende Cholesterin ein Abfallsprodukt des Stoffwechsels innerhalb der Zelle oder ein für das Leben und die Entwicklung derselben nothwendiger Stoff ist.

Primäre und sekundäre Zellbestandtheile.

Eine andere, wichtige Frage ist die nach der Vertheilung der verschiedenen Zellbestandtheile auf die zwei morphologischen Hauptbestandtheile der Zelle, das Protoplasma und den Kern. Diese Frage ist für viele Bestandtheile äusserst schwer zu entscheiden; aber trotzdem dürfte es, einer besseren Uebersicht halber, zweckmässig sein, zwischen dem Protoplasma und dem Kern zu unterscheiden.

Das Protoplasma der entwicklungs-fähigen Zelle stellt während des Lebens eine halb feste, unter gewissen Bedingungen kontraktile, leicht veränderliche Masse dar, die sehr reich an Wasser ist und deren Hauptmasse im Uebrigen aus Proteinsubstanzen besteht. Wird die Zelle den physiologischen Lebensbedingungen entzogen oder wird sie schädlichen äusseren Einflüssen, wie z. B. der Einwirkung von höheren Temperaturen, von chemischen Agenzien oder sogar von destillirtem Wasser ausgesetzt, so stirbt das Protoplasma ab. Die Eiweissstoffe desselben gerinnen dabei wenigstens zum Theil und es finden dabei auch andere chemische Umsetzungen in der Zelle statt. Die alkalische Reaktion der lebenden Zelle kann durch das Auftreten von Paramilchsäure in eine saure übergehen, und ein in den jungen, entwicklungs-fähigen Zellen anscheinend regelmässig vorkommendes Kohlehydrat, das Glykogen, kann nach dem Tode der Zelle rasch umgesetzt und verbraucht werden.

Das Protoplasma der Zelle.

1) Verhändl. d. physiol. Gesellsch. zu Berlin 1890—91. Nr. 5 u. 6.

Die Frage nach der feineren Struktur des Protoplasmas ist noch streitig. Für das Studium der chemischen Zusammensetzung der Zellen ist sie aber auch insofern von untergeordneter Bedeutung, als es noch nicht möglich ist, die morphologisch verschiedenartigen Protoplasmabestandtheile gesondert chemisch zu studiren. Abgesehen von einigen mikrochemischen Reaktionen hat nämlich die chemische Analyse bis jetzt auf das Studium des Protoplasmas als Ganzes sich beschränken müssen, und die Untersuchungen sind dabei in erster Linie auf die Proteinsubstanzen, welche die Hauptmasse des Protoplasmas darstellen, gerichtet worden.

Die *Eiweissstoffe des Protoplasmas* sollen nach einer allgemein verbreiteten Ansicht hauptsächlich *Globuline* sein. Neben den Globulinen hatte man auch *Albumine* gefunden. Dass aber in der Zelle nur Spuren oder jedenfalls nur unwesentliche Mengen von Albuminen vorkommen, darüber besteht gegenwärtig wohl kein Zweifel. Das Vorkommen von Globulinen kann wohl auch nicht geleugnet werden, wenn auch einige, früher als Globuline bezeichnete Zellbestandtheile bei näherer Untersuchung als Nukleoalbumine oder Nukleoproteide sich erwiesen haben. Als ein wahres Globulin hat man indessen nach HALLIBURTON¹⁾ die in allen Zellen vorkommende, bei $+ 47$ à 50° C. gerinnende Eiweisssubstanz aufzufassen.

Der Ansicht gegenüber, dass die Hauptmasse der Thierzelle aus echten Eiweissstoffen besteht, hat der Verf.²⁾ vor mehreren Jahren die Meinung ausgesprochen, dass die Hauptmasse der Proteinsubstanzen in der Zelle nicht aus Eiweissstoffen im gewöhnlichen Sinne, sondern aus mehr zusammengesetzten, phosphorhaltigen Stoffen bestehe, und dass die Globuline und Albumine wesentlich als Nährmaterial der Zelle oder als Zerfallsprodukte bei der chemischen Umwandlung des Protoplasmas aufzufassen seien. Diese Ansicht hat durch spätere Untersuchungen eine wesentliche Stütze erhalten. So ist ALEX. SCHMIDT³⁾ durch Untersuchungen an verschiedenen Zellenarten zu der Ansicht gelangt, dass die Zelle nur äusserst wenig Eiweiss enthält und ihrer Hauptmasse nach aus weit mehr zusammengesetzten Proteinsubstanzen besteht. LILIENFELD⁴⁾ hat ferner bei einer quantitativen Analyse von Leukocyten aus der Thymusdrüse in der Trockensubstanz im Ganzen nur 1,76 p. c. Eiweiss im gewöhnlichen Sinne gefunden.

Die Proteinsubstanzen der Zellen sind ihrer Hauptmasse nach *Proteide*, und diese Proteide gehören theils der Glykoproteid- und theils der Nukleoproteidgruppe an. In wie weit die Zelle auch Nukleoalbumine enthält, ist gegenwärtig nicht möglich zu sagen, da man bisher in den meisten Fällen keinen genauen Unterschied zwischen ihnen und den Nukleoproteiden gemacht hat.

1) Vergl. HALLIBURTON, On the chemical Physiology of the animal cell. King's College London, Physiological Laboratory. Collected papers Nr. 1, 1893.

2) PFLÜGER'S Archiv 36, S. 449.

3) ALEX. SCHMIDT, Zur Blutlehre. Leipzig 1892. Verlag von C. Vogel.

4) Zeitschr. f. physiol. Chem. 18, S. 485.

Eiweiss-
stoffe des
Proto-
plasmas.

Eiweiss-
stoffe der
Zelle.

Proteide und
Nukleo-
albumine.

Als einen regelmässigen Bestandtheil aller Protoplasmen bezeichnete HOPPE-SEYLER¹⁾ das *Vitellin*, welches man früher als ein Globulin auffasste, während es bei neueren Untersuchungen sich herausgestellt hat, dass die sogen. Vitelline Stoffe verschiedener Art sein können. Einzelne Vitelline scheinen Nukleoalbumine zu sein, und es ist also wohl möglich, dass die Zelle *Nukleoalbumine* enthält.

Unter den Proteiden der Zellen nehmen die *Nukleoproteide* einen sehr hervorragenden Platz ein. Dieser Gruppe gehören die von verschiedenen Forschern aus thierischen Zellen isolirten und unter verschiedenen Namen, wie *Gewebsfibrinogen* (WOOLDRIDGE), *Cytoglobin* und *Präoglobulin* (ALEX. SCHMIDT) oder *Nukleohiston* (KOSSEL und LILIENFELD²⁾ beschriebenen Substanzen an. Zu ihr gehört auch der in Kochsalzlösung zu einer schleimigen Masse quellende Zellbestandtheil, den man ROVIDA's *hyaline Substanz* genannt hat.

Die oben genannten verschiedenen Proteinsubstanzen sind bisher nur einfach als Bestandtheile der Zellen bezeichnet worden. Die nächste Frage ist also die: Welche dieser Proteinsubstanzen gehören dem Protoplasma und welche dem Kerne an? Auf diese Frage können wir gegenwärtig keine exakte Antwort geben. Nach KOSSEL und LILIENFELD³⁾ enthält der Zellkern der Leukocyten als überwiegenden Bestandtheil ein Nukleoprotein nebst Nukleinen und bisweilen vielleicht sogar Nukleinsäure (vergl. unten), während der Leib neben anderen Substanzen vorwiegend reine Eiweisskörper und nur nebenbei ein Nukleoalbumin von ganz niedrigem Phosphorgehalt enthalten soll. Diese Ansicht stimmt gut mit dem von LILIENFELD nachgewiesenen Verhalten des Protoplasmas und des Zellkernes einerseits und der Eiweisskörper und der Nukleinsubstanzen andererseits zu gewissen Farbstoffen, lässt sich aber, wie es scheint, weniger gut mit der von LILIENFELD gefundenen quantitativen Zusammensetzung der Leukocyten vereinbaren. Wenn nämlich, wie KOSSEL und LILIENFELD annehmen, das von ihnen *Nukleohiston* genannte Nukleoprotein dem Kerne der Leukocyten in der Thymusdrüse allein angehört, so fallen von den 79,21 Theilen Proteinstoffen, die in 100 Theilen Trockensubstanz enthalten sind, 77,45 auf den Kern und nur 1,76 auf das Protoplasma. Da die Lymphocyten der Thymusdrüse des Kalbes meistens einkernige Zellen sind, in denen die Masse des Kernes diejenige des Cytoplasmas überragt, so ist es übrigens selbstverständlich, dass das relative Mengenverhältniss der verschiedenen Proteinstoffe in diesen Zellen nicht für die Zusammensetzung anderer, an Cytoplasma reicherer Zellen massgebend sein kann.

Vertheilung
der Protein-
substanzen
auf Proto-
plasma und
Kern.

Eingehendere Untersuchungen über die Vertheilung der Proteinsubstanzen auf Protoplasma und Kern in anderen Zellen liegen noch nicht vor; wenn man

1) *Physiol. Chem.* Berlin 1877—1881. S. 76.

2) Vergl. L. C. WOOLDRIDGE, *Die Gerinnung des Blutes*. (Herausgegeben von M. v. FREY, Leipzig 1891, Veit u. Comp.) A. SCHMIDT, *Zur Blutlehre*. LILIENFELD, l. c.

3) Ueber die Wahlverwandtschaft der Zellelemente zu gewissen Farbstoffen. *Verhandl. d. physiol. Gesellsch. zu Berlin*. Nr. 11. 1893.

Proteïn-
substanzen
des Proto-
plasmas.

sich aber vergegenwärtigt, dass auch protoplasmareiche Zellen in der Regel nur wenig echtes Eiweiss enthalten, so dürfte man wohl kaum sehr fehl gehen, wenn man es für wahrscheinlich hält, dass das Protoplasma neben Spuren von Albumin und ein wenig Globulin hauptsächlich Nukleoalbumine und Proteide enthält. Diese Proteide sind in einigen Fällen Glykoproteide, aber sonst Nukleoproteide, die von den Nukleoproteiden des Kernes dadurch sich unterscheiden, dass sie arm an Phosphor sind, neben viel Eiweiss nur wenig der prosthetischen Gruppe enthalten und demnach keinen besonders ausgeprägten sauren Charakter haben.

Die Nukleoproteide der Kerne sind dagegen, wie LILIENFELD und KOSSEL gezeigt haben, reich an Phosphor und von stark saurem Charakter. Diese Nukleoproteide sollen zusammen mit den Nukleinen bei Besprechung des Kernes abgehandelt werden.

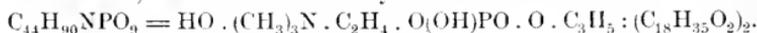
Die Zell-
membran.

In den Fällen, wo das Protoplasma von einer äusseren, verdickten Schicht oder einer Zellmembran umgeben ist, scheint diese letztere aus Albumoidsubstanzen zu bestehen. In einigen Fällen dürfte diese Substanz dem Elastin nahe verwandt sein; in anderen Fällen dagegen scheint sie eher der Keratingruppe zu gehören. Die chemischen Vorgänge, durch welche diese Albumoidsubstanzen aus den Eiweissstoffen oder Proteiden des Protoplasmas hervorgehen, sind unbekannt.

Unter den nicht eiweissartigen Substanzen der Zelle ist in erster Linie zu nennen das Lecithin, welches als unzweifelhafter Bestandtheil des Protoplasmas anzusehen ist. In wie weit es auch dem Kerne angehört, ist schwer zu sagen.

Lecithin.

Lecithin. Dieser Stoff ist nach den Untersuchungen von STRECKER, HUNDESHAGEN und GILSON¹⁾ eine ätherartige Verbindung der von zwei Fettsäureradikalen substituirten Glycerinphosphorsäure mit einer Base, dem Cholin. Es können also je nach der Art der in dem Lecithinmoleküle enthaltenen Fettsäuren verschiedene Lecithine vorkommen. Ein solches ist das von HOPPE-SEYLER und DIACOSOW²⁾ näher studirte Distearyllecithin.



Zersetz-
ungspro-
dukte des
Lecithins.

In Uebereinstimmung hiermit wird auch das Lecithin, wenn es mit Barytwasser gekocht wird, in Fettsäuren, Glycerinphosphorsäure und Cholin zerlegt. Von verdünnten Säuren wird es nur langsam zersetzt. Neben kleinen Mengen von Glycerinphosphorsäure (vielleicht auch Distearylglycerinphosphorsäure) werden dabei reichliche Mengen von freier Phosphorsäure abgespalten.

Die Glycerinphosphorsäure $(HO)_2PO \cdot O \cdot C_3H_5(OH)_2$ ist eine zwei-basische Säure, die in thierischen Säften und Geweben wahrscheinlich nur als Spaltungsprodukt des Lecithins vorkommt. Das Cholin, welches vielfach im

¹⁾ STRECKER, *Annal. d. Chem. u. Pharm.* **148**; HUNDESHAGEN, *Journ. f. prakt. Chem.* (N. F.) **28**; GILSON, *Zeitschr. f. physiol. Chem.* **12**

²⁾ HOPPE-SEYLER, *Med.-chem. Untersuch.* Hft. 2 u. 3.

Pflanzenreiche gefunden worden ist und mit den Basen Sinkalin (in Senfsamen) und Amanitin (im Fliegenpilz) identisch zu sein scheint, hat die Formel $\text{HO.N}(\text{CH}_3)_3 \cdot \text{C}_2\text{H}_4 \cdot \text{HO}$ und ist also als Trimethyläthoxyliumhydrat aufzufassen. Das Cholin ist dagegen nicht identisch mit der von LIEBREICH aus dem Gehirne als Spaltungsprodukt dargestellten Base, Neurin, welches als Trimethylvinylumhydrat $\text{HO.N}(\text{CH}_3)_3 \cdot \text{C}_2\text{H}_3$ aufzufassen ist. Das Cholin ist eine syrupartige, mit absolutem Alkohol leicht mischbare Flüssigkeit. Mit Salzsäure giebt es eine, in Wasser und Alkohol sehr leicht lösliche, in Aether, Chloroform und Benzol unlösliche Verbindung, die mit Platinchlorid eine in Wasser leicht lösliche, in absolutem Alkohol und Aether unlösliche, gewöhnlich in sechsseitigen, orangefarbigem Tafeln krystallisirende Doppelverbindung giebt, die zum Nachweis und zur Erkennung der Base benutzt werden kann. Mit Quecksilber- und Goldchlorid giebt es ebenfalls krystallisirende Doppelverbindungen. In wässriger verdünnter Lösung kann das Cholin nach längerem Stehen in Neurin umgewandelt werden, ein Vorgang, der durch Mikroorganismen beschleunigt werden kann¹⁾.

Glycerin-
phosphor-
säure,
Cholin und
Neurin.

Das Lecithin kommt, was besonders von HOPPE-SEYLER²⁾ gezeigt worden ist, im Pflanzen- und Thierreiche weit verbreitet vor. Nach demselben Forscher soll es auch in mehreren Fällen in lockerer Verbindung mit anderen Stoffen, wie Eiweissstoffen, Hämoglobin u. a. vorkommen. Das Lecithin findet sich nach HOPPE-SEYLER in fast allen bisher darauf untersuchten thierischen und pflanzlichen Zellen und ebenso in fast allen thierischen Säften. Besonders reichlich kommt es in Gehirn, Nerven, Fischeiern, Eidotter, elektrischen Organen von Rochen, im Sperma und Eiter vor und es findet sich ferner in den Muskeln und Blutkörperchen, in Blutplasma, Lymphe, Milch, namentlich Frauenmilch, und Galle, wie auch in anderen thierischen Säften oder Flüssigkeiten. Auch in den verschiedensten pathologischen Geweben oder Flüssigkeiten ist das Lecithin gefunden worden.

Vorkommen
des
Lecithins.

Dieses verbreitete Vorkommen der Lecithine wie auch der Umstand, dass sie primäre Zellbestandtheile sind, lassen eine hohe physiologische Bedeutung der Lecithine ahnen. In dem Lecithin hat man zweifelsohne ein sehr wichtiges Material für den Aufbau der komplizirten phosphorhaltigen Nucleinsubstanzen der Zelle und des Zellkernes zu sehen. Dass die Lecithine von hoher Bedeutung für die Entwicklung und das Wachstum der lebenden Organismen wie für die bioplastischen Vorgänge überhaupt sind, geht in der That auch aus mehreren Beobachtungen hervor³⁾.

Bedeutung
der
Lecithine.

Durch starke Abkühlung seiner Lösung in starkem Alkohol kann das Lecithin in Körnchen oder warzigen Massen von kleinen Krystallblättchen ge-

1) Ueber das Cholin und seine Verbindungen vergl. man GULEWITSCH, Zeitschr. f. physiol. Chem. **24**.

2) Physiol. Chem. Berlin 1877—81. S. 57.

3) Vergl. STOKLASA, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. **29**, Wiener Sitzungsber. **104**, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25** und W. DANILEWSKY, Compt. rend. **121** u. **123**.

wonnen werden. In trockenem Zustande stellt es sonst eine wachsähnliche, knetbare Masse dar, welche in Alkohol, besonders beim Erwärmen (auf 40 bis 50° C.) sich löst und welche auch von Aether, obwohl weniger leicht, gelöst wird. Das Lecithin wird auch von Chloroform, Schwefelkohlenstoff, Benzol und fetten Oelen gelöst. In Wasser quillt es zu einer kleisterähnlichen Masse auf, die unter dem Mikroskope schleimig-ölige Tropfen oder Fäden, sog. Myelinformen (vergl. Kap. 12), zeigt. Beim Erwärmen dieser gequollenen Masse oder der konzentrirten alkoholischen Lösung findet eine Zersetzung unter Braunfärbung statt. Auch beim Stehen der Lösung oder der mit Wasser gequollenen Masse zersetzt sich das Lecithin und die Reaktion wird dabei sauer. Bei der Fäulniss entstehen aus dem Lecithin Glycerinphosphorsäure und Cholin, welches letzteres sich weiter unter Bildung von Methylamin, Ammoniak, Kohlensäure und Sumpfgas (HASEBROEK¹) zersetzen kann. Wird trockenes Lecithin erhitzt, so zersetzt es sich, fängt Feuer, verbrennt und hinterlässt eine phosphorhaltige Kohle. Mit Aetzkali und Salpeter geschmolzen, liefert es Alkaliphosphat. Das Lecithin wird leicht von anderen Stoffen, wie Eiweissstoffen, bei ihrer Ausfällung mit niedrigerissen und kann dadurch die Löslichkeitsverhältnisse der letzteren nicht unwesentlich verändern.

Das Lecithin verbindet sich mit Säuren und Basen. Die Verbindung mit Chlorwasserstoffsäure giebt mit Platinchlorid eine in Alkohol unlösliche, in Aether lösliche Doppelverbindung, welche 10,2 p. c. Platin enthält.

Das Lecithin kann aus Eidotter nach folgendem, von HOPPE-SEYLER und DIACONOW angegebenen Verfahren ziemlich rein gewonnen werden. Die vom Eiweiss getrennten Dotter werden mit kaltem Aether, bis dieser keine deutlich gelbe Farbe mehr annimmt, extrahirt. Darauf extrahirt man den ungelösten Rest mit Alkohol bei 50—60° C. Nach dem Verdunsten des Alkoholextraktes bei 50—60° C. wird der syrupartige Rückstand mit Aether behandelt und das Ungelöste dann in möglichst wenig absolutem Alkohol gelöst. Beim Abkühlen dieser filtrirten, alkoholischen Lösung zu — 5 bis — 10° C. scheidet sich das Lecithin allmählich in Körnchen ab. Der Aether nimmt indessen sehr viel von dem Lecithin auf. Man destillirt den Aether ab, löst den Rückstand in Chloroform und fällt aus genügend konzentrirter Lösung das Lecithin mit Aceton aus (ALTMANN²).

Aus dem zur Extraktion des Dotters verwendeten Aether kann man nach GILSON eine neue Portion Lecithin erhalten, wenn nach dem Verdunsten des Aethers der Rückstand in Petroleumäther gelöst und diese Lösung mit Alkohol geschüttelt wird. Der Petroleumäther nimmt das Fett auf, während das Lecithin in dem Alkohol gelöst zurückbleibt und aus ihm unter Beobachtung einiger, in dem Originalaufsatze nachzusehenden Kautelen ziemlich leicht gewonnen werden kann.

Der Nachweis und die quantitative Bestimmung des Lecithins in thierischen Säften oder Geweben basiren auf der Löslichkeit desselben (bei 50 bis 60° C.) in Alkohol-Aether, von welchem gleichzeitig anwesende phosphorsaure oder glycerinphosphorsaure Salze nicht gelöst werden. Das Alkoholätherextrakt

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. 12.

2) Citirt nach HOPPE-SEYLER, Handbuch, 6. Aufl., S. 84.

Eigen-
schaften und
Verhalten
des
Lecithins.

Darstellung
des
Lecithins.

Nachweis
und quanti-
tative Be-
stimmung.

wird verdunstet, der Rückstand getrocknet und mit Salpeter und Soda verbrannt. Es wird dabei aus dem Lecithin Phosphorsäure gebildet, welche zum qualitativen Nachweise oder zur quantitativen Bestimmung benutzt werden kann. Das Diätyllecithin liefert 8,798 p. c. P_2O_5 . Diese Methode ist jedoch nicht zuverlässig; denn es können auch andere phosphorhaltige organische Verbindungen, wie das Jekorin (vergl. Kap. 8) und das Protagon (vergl. Kap. 12), in das Alkoholätherextrakt übergehen. Zum Nachweis des Lecithins muss man auch die Platindoppelverbindung des Cholins darstellen. Den Rückstand des verdunsteten Alkohol-Aetherextraktes kocht man eine Stunde mit Barytwasser, filtrirt, fällt den überschüssigen Baryt mit CO_2 aus, filtrirt heiss, konzentriert zum Syrup, extrahirt mit absolutem Alkohol und fällt das Filtrat mit alkoholischer Platinchloridlösung. Den abfiltrirten Niederschlag löst man in Wasser und lässt über Schwefelsäure krystallisiren.

Zu den Bestandtheilen des Protoplasmas sind ferner wahrscheinlich zu rechnen die in Leukoeyten und Eiterzellen gefundenen *Protogone*. Diese phosphorhaltigen Stoffe kommen vor Allem in Gehirn und Nerven vor und sollen deshalb in einem folgenden Kapitel (12) besprochen werden.

In den entwickelungsfähigen thierischen Zellen und besonders in den sich entwickelnden embryonalen Geweben findet sich ein von CL. BERNARD und HENSEN entdecktes Kohlehydrat, das *Glykogen*. Nach HOPPE-SEYLER scheint es in den Zellen, soweit sie amöboide Bewegungen zeigen, ein nie fehlender Bestandtheil zu sein, und er fand dieses Kohlehydrat in den farblosen Blutkörperchen, dagegen nicht in den ausgebildeten bewegungslosen Eiterkörperchen. Von SALOMON und darnach von Anderen ist indessen Glykogen auch im Eiter gefunden worden¹⁾. Die Beziehung, welche zwischen Glykogenverbrauch und Muskelarbeit zu bestehen scheint (vergl. Kap. 11), legt die Vermuthung nahe, dass ein solcher Verbrauch bei den Bewegungen des thierischen Protoplasmas überhaupt stattfindet. Andererseits scheint auch das verbreitete Vorkommen des Glykogens in embryonalen Geweben wie auch sein Vorkommen in pathologischen Geschwülsten und bei reichlicher Zellbildung überhaupt der grossen Bedeutung dieses Stoffes für die Entstehung und Entwicklung der Zelle das Wort zu reden.

Glykogen.

Beim erwachsenen Thierte findet sich das Glykogen in den Muskeln und einigen anderen Organen, vor Allem aber in der Leber, weshalb es auch im Zusammenhange mit diesem Organe (vergl. Kap. 8) ausführlicher besprochen werden soll. Das Glykogen ist als Bestandtheil des Protoplasmas in verschiedenen Zellen direkt nachgewiesen worden.

Ein anderer Stoff oder richtiger eine Gruppe von Stoffen, welche im Thier- und Pflanzenreiche weit verbreitet sind und in den Zellen regelmässig vorkommen, ist das Cholesterin, dessen am besten bekannter Repräsentant, das gewöhnliche *Cholesterin* (vergl. Kap. 8) vorzugsweise als Hauptbestandtheil gewisser Gallenkonkremente und als ein in Gehirn und Nerven in reichlicher Menge vorkommender Stoff bekannt ist. Dass dieser Stoff von direkter Bedeut-

Cholesterin.

1) Hinsichtlich der Litteratur über das Glykogen vergl. man Kap. 8.

ung für das Leben und die Entwicklung der Zelle sei, ist kaum anzunehmen. Es dürfte vielmehr das Cholesterin, wie dies von HOPPE-SEYLER¹⁾ angenommen wurde, als ein bei dem Lebensprozesse der Zellen auftretendes Spaltungsprodukt aufzufassen sein. Ebenso sollen nach HOPPE-SEYLER die Fette, welche in den Zellen nicht konstant auftreten, mit den allgemeinsten Lebensvorgängen derselben nichts zu thun haben. Dass das Cholesterin zu den Bestandteilen des Protoplasmas gehört, ist nicht zu bezweifeln; ob es auch dem Kerne angehört, mag dahin gestellt sein.

Struktur des Zellkerns.

Der **Zellkern** hat eine ziemlich komplizierte Struktur. Er enthält nämlich theils ein *Mitoplasma*, welches aus Fäden besteht, die ein Netzwerk bilden können, und theils eine andere, weniger feste, homogen aussehende Substanz, das *Hyaloplasma*. Das Mitoplasma zeichnet sich, dem Hyaloplasma gegenüber, durch eine starke Affinität zu vielen Farbstoffen aus. Wegen dieses Verhaltens wird jenes auch als chromatische Substanz oder *Chromatin*, dieses dagegen als achromatische Substanz oder *Achromatin* bezeichnet.

Bestandtheile des Kernes.

Das Hyaloplasma des Kernes betrachtet man, wie es scheint, als ein Gemenge von Eiweissstoffen. Das Mitoplasma scheint die dem Kerne mehr spezifischen Bestandtheile zu enthalten, nämlich die Nukleinsubstanzen. Daneben enthält es angeblich auch eine andere Substanz, das *Plastin*. Dieses letztere soll schwerlöslicher als die Nukleinsubstanzen sein und es hat nicht die Fähigkeit der letzteren Farbstoffe zu fixiren.

Als Hauptbestandtheile des Zellkernes sind jedenfalls zu bezeichnen: die *Nukleoproteide* (*Nukleine*) und in einzelnen Fällen die *Nukleinsäure*.

Nukleine.

Nukleine. Mit dem Namen Nukleü wurde von MIESCHER und HOPPE-SEYLER²⁾ der zuerst von MIESCHER isolirte Hauptbestandtheil der Kerne der Eiterzellen bezeichnet. Nachdem man aber durch fortgesetzte Untersuchungen gefunden hatte, dass ähnliche Stoffe im Thier- und Pflanzenreiche, besonders in zellreichen Organen, sehr verbreitet vorkommen, bezeichnete man einige Zeit als Nukleine eine Anzahl phosphorhaltiger Stoffe, welche theils als Spaltungsprodukte aus den Nuklealbuminen gewonnen werden, theils den Hauptbestandtheil der Zellkerne darstellen.

HOPPE-SEYLER hatte diese Stoffe auf drei Gruppen vertheilt. Die erste, zu welcher das Nukleü aus Hefe, Eiter, kernhaltigen rothen Blutkörperchen und wahrscheinlich aus Zellkernen im Allgemeinen gehört, liefert beim Sieden mit Säuren als Spaltungsprodukte, Eiweissstoffe, Xanthinkörper und Phosphorsäure. Zu der zweiten Gruppe, welche als Spaltungsprodukte Eiweiss und Phosphorsäure aber keine Xanthinkörper liefert, gehört das Nukleü aus Eidotter und Kasein, d. h. aus den Nuklealbuminen im Allgemeinen, und zu der dritten, welche als Spaltungsprodukte Phosphorsäure und Xanthinkörper aber kein Eiweiss giebt, gehört das Nukleü der Spermatozoen.

1) *Physiol. Chem.* S. 81.

2) HOPPE-SEYLER, *Med. chem. Untersuch.* S. 452.

Diejenigen Nukleinsubstanzen, welche bei ihrer Spaltung keine Xanthinkörper liefern, wie z. B. das Nukleïn aus Kaseïn und Vitellin, sind von den übrigen streng zu scheiden. Diese Nukleinsubstanzen sind von KOSSEL als *Paramukleïne*, vom Verf. als *Pseudonukleïne* bezeichnet worden ¹⁾.

Das Nukleïn der Spermatozoën, welches bei seiner Spaltung kein Eiweiss liefert, zeigt eine so auffallende Uebereinstimmung mit der von ALTMANN aus Nukleïn der ersten HOPPE-SEYLER'schen Gruppe durch Alkalieinwirkung gewonnenen, von jenem Forscher Nukleïnsäure genannten Substanz, dass man nach ALTMANN und KOSSEL ²⁾ dieses Nukleïn nunmehr als *Nukleïnsäure* bezeichnen möchte.

Nukleïn-
säure.

Als echtes Nukleïn oder schlechthin als *Nukleïn* bleibt also nach KOSSEL nur das Nukleïn der ersten Gruppe übrig. Dieses Nukleïn, welches als Spaltungsprodukte mit Säuren ausser Phosphorsäure sowohl Eiweiss wie Xanthinbasen giebt, betrachtet man mit KOSSEL allgemein als eine Verbindung zwischen Eiweiss und Nukleïnsäure.

Echtes
Nukleïn.

Von Nukleïnen giebt es also zwei Hauptgruppen: *Pseudonukleïne* oder *Paramukleïne*, die als Spaltungsprodukte keine Nukleïnbasen (Xanthinbasen) liefern und dementsprechend auch keine Nukleïnsäure enthalten, und echte Nukleïne oder schlechthin *Nukleïne*, die Verbindungen von Eiweiss mit Nukleïnsäure sind und dementsprechend als Spaltungsprodukte Xanthinkörper geben.

Pseudonukleïne oder **Paramukleïne**. Diese Stoffe erhält man als unlöslichen Rückstand bei der Verdauung von gewissen Nukleoalbuminen oder Phosphoglykoproteïden mit Pepsinchlorwasserstoffsäure, wobei man indessen nicht übersehen darf, dass das Pseudonukleïn bei zu hohem Säuregehalt und zu energischer Pepsinverdauung allmählich gelöst werden kann. Dementsprechend kann man auch, wenn man die Relation zwischen dem Säuregrade und der Substanzmenge nicht passend wählt, die Entstehung eines Pseudonukleïns bei der Verdauung gewisser Nukleoalbumine vollständig übersehen. Die Pseudonukleïne enthalten Phosphor, welcher, wie LIEBERMANN ³⁾ gezeigt hat, durch Mineralsäuren als Metaphosphorsäure abgespalten werden kann. Die Pseudonukleïne sind unter einander sehr verschieden. Die eine Gruppe derselben, als deren wichtigster Repräsentant das Pseudonukleïn aus Kaseïn seit lange bekannt gewesen ist, liefert beim Sieden mit Mineralsäuren keine reduzierende Substanz, während die andere Gruppe, zu welcher das Pseudonukleïn aus dem Ichthulin gehört, eine solche Substanz liefert.

Para- oder
Pseudo-
nukleïne.

Wie man die echten Nukleïne als Verbindungen von Eiweiss mit Nukleïnsäure betrachtet, so hat man auch die Pseudonukleïne als Verbindungen zwischen Eiweiss und einer besonderen als Pseudo- oder Paramukleïnsäure bezeichneten

2) KOSSEL, DU BOIS-REYMOND's Arch. 1891, HAMMARSTEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 19.

3) ALTMANN, DU BOIS-REYMOND's Arch. 1889; KOSSEL, ebenda 1891.

4) Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 21 und Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1889.

Säure betrachten wollen. Die Darstellung einer solchen Säure von charakteristischen Eigenschaften ist bisher jedoch nicht gelungen¹⁾.

Eigen-
schaften.

Die Pseudonukleïne sind amorphe, in Wasser, Alkohol und Aether unlösliche Stoffe, die von verdünnten Alkalien leicht gelöst werden. In sehr verdünnten Säuren sind sie nicht löslich und können dementsprechend aus ihren Lösungen in schwachem Alkali durch Ansäuren ausgefällt werden. Sie geben starke Eiweissreaktionen.

Zur Darstellung eines Pseudonukleïns löst man die fragliche Muttersubstanz in Salzsäure von 1—2 p. m., filtrirt wenn nöthig, setzt Pepsinlösung hinzu und lässt gegen 24 Stunden bei Körpertemperatur stehen. Den Niederschlag filtrirt man ab, wäscht mit Wasser aus und reinigt ihn durch abwechselndes Auflösen in äusserst schwach alkalihaltigem Wasser und Ausfällen mit Säure.

Die zuerst von MIESCHER und HOPPE-SEYLER dargestellten echten Nukleïne sind keine nativen Zellbestandtheile sondern immer Laborationsprodukte, die aus den nativen Nukleoproteïden durch die Pepsinverdauung oder nicht zu tiefgreifende Säurewirkung entstehen. Hierbei wird ein Theil des Eiweisses aus dem nativen Nukleoproteïde abgespalten und der ungelöst zurückbleibende, eiweissärmere und nukleïnsäurereichere Rest stellt das sog. Nukleïn dar. Wenn man nach dem Vorgange HOPPE-SEYLER's als Proteïde alle solche Substanzen bezeichnet, die als nächste Spaltungsprodukte Eiweiss und einen andern, nicht eiweissartigen Komponenten liefern, so müssen also auch die echten Nukleïne als Nukleoproteïde betrachtet werden. Sie sind aber denaturirte Nukleoproteïde, die durch einen grösseren Gehalt an Phosphor, bezw. Nukleïnsäure, von den nativen Proteïden sich unterscheiden. Strenge genommen sind also alle echte Nukleïne Nukleoproteïde und aus dem Grunde wäre es vielleicht am richtigsten, den leider zu oft in verschiedenem Sinne gebrauchten Namen Nukleïne fallen zu lassen und statt dessen nur zwischen nativen und denaturirten Nukleoproteïden zu unterscheiden. Da es aber andererseits am besten sein dürfte, erst weitere Aufschlüsse über die Natur der Nukleïnsubstanzen abzuwarten, bevor man Aenderungen in der Nomenklatur unternimmt, werden hier die in Verdauungssalzsäure unlöslichen, denaturirten Nukleoproteïde, der schon eingebürgerten Nomenklatur gemäss, als echte Nukleïne oder schlechthin als Nukleïne bezeichnet, was kaum zu Missverständnissen führen dürfte. Nach dieser Nomenklatur entsprechen also die nativen Nukleoproteïde den nativen Nukleoalbuminen und die Nukleïne entsprechen den Pseudonukleïnen, welche phosphorreiche, denaturirte Nukleoalbumine sind.

Native und
denaturirte
Nukleo-
proteïde.

Die Eigenschaften der verschiedenen Nukleoproteïde und Nukleïne sind unzweifelhaft zum Theil von der Art des Eiweisskomponenten abhängig. Allem Anscheine nach ist indessen die Natur des Nukleïnsäurekomponenten von noch grösserer Bedeutung und aus dem Grunde müssen hier in erster Linie die

¹⁾ Vergl. MILROY, Zeitschr. f. physiol. Chem. **22** und Proc. Roy. Soc. of Edinburgh 21. Dec. 1896 (Separatabzug).

Nukleinsäuren besprochen werden. Es folgen dann die nativen Nukleoproteide und zuletzt die Nukleine.

Nukleinsäuren. Je nach den Zersetzungsprodukten, die sie liefern, muss man zwischen verschiedenen Nukleinsäuren unterscheiden. Alle sind sie jedoch reich an Phosphor und liefern als Spaltungsprodukte Nukleobasen (Purinbasen nach E. FISCHER). Verschiedene Nukleinsäuren verhalten sich indessen hierbei verschieden. Die Nukleinsäure aus Stiersperma liefert nach KOSSEL ganz überwiegend Xanthin, die aus Kalbsthymus dagegen fast ausschliesslich Adenin mit nur wenig Guanin. KOSSEL war früher der Ansicht, dass es wahrscheinlich vier Nukleinsäuren gebe, deren jede nur eine der Nukleobasen enthält, also eine Adenyl-, eine Guanylsäure u. s. w. Diese Ansicht hat er aber nunmehr wenigstens insofern verlassen, als die Nukleinsäure der Thymusdrüse, in welcher er früher nur Adenin fand, auch etwas Guanin enthalten soll. Aus dem Grunde nennt er nunmehr diese Säure nicht Adenylsäure, sondern *Thymusnukleinsäure*¹⁾. Dass es indessen Nukleinsäuren giebt, die nur eine einzige Nukleobase enthalten, zeigt die von BANG²⁾ aus der Pankreasdrüse isolirte Nukleinsäure, die *Guanylsäure*, die ausschliesslich Guanin, und zwar etwa 36 p. c. solches, enthält. Mit Rücksicht auf die in ihnen enthaltenen Nukleobasen hat man also zwischen mehreren Nukleinsäuren zu unterscheiden.

Nukleinsäuren.

Man muss jedoch auch von einem anderen Gesichtspunkte aus verschiedene Nukleinsäuren annehmen. Es giebt nämlich deren einige, wie die Nukleinsäure aus Pankreas und die *Hefenukleinsäure*, welche eine verhältnissmässig locker gebundene, leicht abspaltbare Kohlehydratgruppe enthalten. Aus anderen dagegen, wie aus der Thymusnukleinsäure und der Nukleinsäure aus Lachssperma, *Salmonnukleinsäure*, hat man noch kein Kohlehydrat abspalten können. Nur bei tiefgreifender Spaltung haben KOSSEL und NEUMANN aus der Thymusnukleinsäure Lävulinsäure als Zeugniss von dem Vorhandensein einer Kohlehydratgruppe erhalten.

Kohlehydrate in Nukleinsäuren.

Die Nukleinsäuren sind also unter einander sehr verschiedenartig und dem entsprechend haben sie auch eine verschiedene Zusammensetzung. Sie sind alle frei von Schwefel, enthalten aber Stickstoff und Phosphor. Die Relation zwischen Phosphor und Stickstoff ist in den Nukleinsäuren aus Thymus, Lachssperma und Hefe wie 1 : 3, in der Guanylsäure wie 1 : 5. Ueber die Art der Bindung des Phosphors ist nichts Sicheres bekannt³⁾.

Die Spaltungsprodukte der Nukleinsäuren sind ebenfalls verschiedenartig. Aus der Guanylsäure hat BANG nur *Pentose*, aus der Hefenukleinsäure hat

1) Die Arbeiten von KOSSEL und seinen Schülern über Nukleinsäure findet man in: DU BOIS REYMOND's Arch. 1892, 1893 u. 1894; Sitzber. d. Berl. Akad. d. Wissensch. 18, 1894; Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1893; Ber. d. deutsch. Chem. Gesellsch. 26 u. 27; Zeitschr. f. physiol. Chem. 22.

2) Noch nicht veröffentlichte Untersuchung aus dem Laborat. des Verf.

3) Vergl. ausser den Arbeiten von KOSSEL auch diejenigen von LIEBERMANN in PFLÜGER's Arch. 47 und Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1893, S. 465 u. 738.

Spaltungs-
produkte
der Nuclein-
säuren

KOSSEL dagegen sowohl Pentose wie *Hexose* erhalten, während man aus der Salmonkucleinsäure und der Thymuskucleinsäure weder den einen noch den anderen Zucker hat darstellen können. Die Thymuskucleinsäure giebt als nächste Spaltungsprodukte nach KOSSEL und NEUMANN, ausser Adenin und Guanin, *Thyminsäure* und eine krystallisirende Base, das *Cytosin*, von der wahrscheinlichen Formel $C_{21}H_{30}N_{16}O_4$. Die in Wasser leicht lösliche Thyminsäure, die ein in Wasser lösliches, durch Alkohol fällbares Baryumsalz von der Formel $C_{16}H_{23}N_3P_2O_{12}Ba$ giebt, liefert als Spaltungsprodukt einen krystallisirenden Stoff, das *Thymin*, $C_5H_6N_2O_2$, welches von Phosphorwolframsäure nicht gefällt wird und namentlich durch seine Sublimirbarkeit gekennzeichnet ist. Das Thymin entsteht als Spaltungsprodukt aus den anderen Nucleinsäuren (mit Ausnahme der Guanylsäure) und ist mit dem von SCHMEDEBERG aus Salmonkucleinsäure dargestellten *Nucleosin* identisch. Die Guanylsäure liefert dagegen als Spaltungsprodukt kein Thymin. Sie liefert Guanin (36 p. c.), Pentose (30 p. c.), Phosphorsäureanhydrid, P_2O_5 (18 p. c.) und ein wenig Ammoniak. Von dem Stickstoffe fand BANG im abgespaltenen Guanin 90 p. c. wieder.

Die Zusammensetzung der Salmonkucleinsäure kann nach MIESCHER und SCHMEDEBERG¹⁾ durch die Formel $C_{40}H_{54}N_{14}O_{17} \cdot 2P_2O_5$ und die der Hefenkucleinsäure durch die Formel $C_{40}H_{59}N_{14}O_{22} \cdot 2P_2O_5$ ausgedrückt werden. Die Zusammensetzung der Guanylsäure scheint $C_{22}H_{34}N_{10}O_{12} \cdot P_2O_5$ zu sein.

Eigen-
schaften der
Nuclein-
säuren

Alle Nucleinsäuren sind amorph, weiss, von saurer Reaktion. In ammoniakalischem oder alkalihaltigem Wasser sind sie leicht löslich. Die Guanylsäure ist sehr schwer löslich in kaltem Wasser und ziemlich leicht löslich in siedendem, aus dem sie beim Erkalten sich wieder ausscheidet. Aus der Alkali-Verbindung wird die Guanylsäure durch überschüssige Essigsäure leicht gefällt. Die übrigen Nucleinsäuren werden dagegen aus solcher Verbindung nicht durch überschüssige Essigsäure, wohl aber durch einen geringen Ueberschuss von Salzsäure, besonders bei Gegenwart von Alkohol, niedergeschlagen. In saurer Lösung gehen die letztgenannten Säuren mit Eiweissstoffen Niederschläge, die man als Nucleine aufgefasst hat. Das Verhalten der Guanylsäure in dieser Hinsicht hat man in Folge ihrer Schwerlöslichkeit in verdünnten Säuren noch nicht hinreichend prüfen können. Alle Nucleinsäuren sind unlöslich in Alkohol und Aether. Sie geben weder die Biuretprobe noch die MILLON'sche Reaction.

Darstellung
der Nuclein-
säuren.

Die Darstellung der Hefenkucleinsäure geschieht nach ALTMANN²⁾ in folgender Weise. Die Hefe wird mit 3250 cem verdünnter Natronlauge von etwa 3 p. c. auf 1000 cem Hefe 5 Minuten lang bei Zimmertemperatur behandelt. Die Hauptmasse des Natronhydrates wird darauf mit Salzsäure neutralisirt und dann Essigsäure im Ueberschuss zugesetzt. Die von ausgefälltem Eiweiss getrennte Flüssigkeit wird mit Salzsäure auf den Säuregrad 3—5 p. m. HCl gebracht und dann mit dem gleichen Volumen Alkohol von demselben Säuregehalte vermischt. Es scheidet sich hierbei unreine Nucleinsäure aus, die durch

1) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 37.

2) DU BOIS-REYMOND'S Arch. 1889, Physiol. Abth. S. 524.

Auflösen in ammoniakhaltigem Wasser und wiederholtes Behandeln, wie oben, mit Essigsäure, Salzsäure und Alkohol gereinigt wird.

Die Darstellungsmethode der Thymusnukleinsäure nach KOSSEL¹⁾ besteht hauptsächlich darin, dass man in dem Wasserextrakte der Drüse das Nukleohiston (s. unten) mit Barytwasser spaltet, den Barytniederschlag mit essigsäurehaltigem Wasser auskocht und aus den filtrirten Auszügen die Nukleinsäure mit salzsäurehaltigem Alkohol ausfällt. Man reinigt durch Auflösen in Wasser, welches 1 p. m. Ammoniak enthält, und neue Ausfällung mit salzsäurehaltigem Alkohol.

Die Salmonukleinsäure, welche in dem Lachssperma mit der Base Protamin in Verbindung sich vorfindet, erhält man nach MIESCHER und SCHMIEDEBERG durch Extraktion (unter Abkühlung) mit Salzsäure von 5 p. m., welche das Protamin herauslöst. Den Rückstand extrahirt man mit auf 0° abgekühlter Natronlauge in sehr geringem Ueberschuss, filtrirt, fällt mit Salzsäure und Alkohol, centrifugirt den Niederschlag rasch ab und wäscht mit Alkohol. Das Prinzip der Guanylsäure Darstellung nach BANG ist Spaltung des Pankreasnukleoproteides durch Erhitzen mit schwachem Alkali, Ausfällung der Nukleinsäure durch Abkühlen der äussert schwach angesäuerten, heiss filtrirten Flüssigkeit, nöthigenfalls nach schwacher Konzentration des Filtrates. Die Nukleinsäure wird durch wiederholtes Auflösen in heissem Wasser und Ausfällung durch Abkühlen oder auch durch wiederholte Auflösung in schwach alkalihaltigem Wasser und Ausfällung mit Essigsäure gereinigt.

Darstellung
der Nuklein-
säuren.

Nukleoproteide mit verhältnissmässig hohem Phosphorgehalt und ausgeprägt saurem Charakter kommen in dem Zellkerne vor. Der allgemein herrschenden Ansicht gemäss sollen sie Verbindungen von Eiweiss mit Nukleinsäure sein, und je nach der Art der letzteren müssen sie dementsprechend verschiedenartige Spaltungsprodukte liefern. Sie enthalten verhältnissmässig viel Eiweiss in Moleküle, geben deshalb die gewöhnlichen Eiweissreaktionen und stehen hierdurch in ihrem Verhalten den Eiweissstoffen nahe. Chemischen Agenzien, selbst destillirtem Wasser gegenüber sind die nativen Nukleoproteide sehr empfindlich und werden deshalb auch durch die behufs ihrer Isolirung nöthigen Eingriffe leicht verändert. Hierin liegt auch wesentlich der Grund, warum unsere Kenntniss der nativen Nukleoproteide gegenwärtig noch sehr dürftig ist. Das am genauesten studirte, native Nukleoproteid ist das sog. Nukleohiston.

Nukleo-
proteide.

• **Nukleohiston** nannten KOSSEL und LILIENFELD²⁾ das von ihnen aus Kalbsthymus isolirte Nukleoproteid. Die Zusammensetzung desselben ist C 48,46; H 7,00; N 16,86; P 3,025; S 0,701; O 23,95 p. c. Bei dem Erhitzen seiner Lösung spaltet sich geronnenes Eiweiss ab. Bei der Pepsinverdauung liefert es Nukleïn. Beim Behandeln mit Salzsäure von 0,8 p. c. spaltet es sich ebenfalls in Nukleïn und eine, in der Salzsäure lösliche Eiweisssubstanz, die besonders durch Unlöslichkeit in überschüssigem Ammoniak von anderen Eiweissstoffen sich unterscheidet und von KOSSEL als ein *Histon* betrachtet wird.

Nukleo-
histon.

Aus einer mit Alkali bereiteten neutralen Lösung wird das Nukleohiston durch Essigsäure gefällt und von überschüssiger Essigsäure nicht wieder gelöst.

1) Ber. d. deutsch. Chem. Gesellsch. 27, S. 2215.

2) Zeitschr. f. physiol. Chem. 18.

Eigen-
schaften

Die neutrale Lösung wird von Alkohol, aber nicht durch Sättigung mit $MgSO_4$, gefällt. In verdünnten Alkalien und Alkalikarbonaten ist das Nukleohiston leicht löslich. Von Eisessig, konzentrierter Salz- und Salpetersäure wird es gelöst. Die Beziehungen des Nukleins und Histons zur Gerinnung des Blutes sollen im Kap. 6 besprochen werden.

Darstellung:

Die Darstellung geschieht in der Weise, dass man das filtrirte, von zelligen Elementen ganz freie Wasserextrakt der Drüse mit Essigsäure fällt und den Niederschlag durch wiederholtes Auflösen in schwach sodahaltigem Wasser und Ausfällen mit Essigsäure reinigt. Zuletzt wird mit essigsäurehaltigem Wasser und dann mit Weingeist gewaschen, darauf mit kaltem und dann mit warmem absolutem Alkohol und endlich mit Aether extrahirt. Dasselbe Verfahren benutzt man zur Darstellung der nativen Nukleoproteide im Allgemeinen, wobei man indessen oft mit Vortheil die Extraktion mit Wasser, welches 0,5 p. m. Ammoniak enthält, versuchen kann.

Gewebe-
fibrinogen,
Cytoglobin
und
Präglobulin.

Als unreineres Nukleohiston oder demselben jedenfalls sehr nahe verwandte Stoffe hat man die von anderen Forschern als *Gewebe fibrinogen* und *Zellfibrinogen* beschriebenen Proteide¹⁾ zu betrachten. Zu derselben Gruppe wie das Nukleohiston gehören auch die von ALEX. SCHMIDT²⁾ als wichtige Zellbestandtheile beschriebenen Stoffe *Cytoglobin* und *Präglobulin*, von denen das Cytoglobin wohl als die in Wasser lösliche Alkaliverbindung des Präglobulins anzusehen sein dürfte. Den nach vollständiger Erschöpfung mit Alkohol, Wasser und Kochsalzlösung zurückbleibenden Rest der Zellen nennt ALEX. SCHMIDT *Cytin*. Die Beziehungen dieser Stoffe zu der Blutgerinnung sollen im Kap. 6 besprochen werden.

Echte
Nukleine.

Nukleine oder echte Nukleine. Diese Stoffe erhält man als unlöslichen oder schwerlöslichen Rückstand bei der Verdauung von Nukleoproteiden mit Pepsinchlorwasserstoffsäure. Sie sind reich an Phosphor, gegen 5 p. c. und darüber, und nach LIEBERMANN³⁾ kann man auch aus echtem Nukleïn (Hefenukleïn) Metaphosphorsäure abspalten. Durch Alkalilauge werden die Nukleine in Eiweiss und Nukleinsäure zerlegt, und wie es verschiedene Nukleinsäuren giebt, so giebt es auch verschiedene Nukleine. Umgekehrt kann man, wie oben bemerkt, mit Nukleinsäure Eiweissstoffe in saurer Lösung fällen, und in dieser Weise sind namentlich von MILROY⁴⁾ Verbindungen von Nukleinsäure mit Eiweiss dargestellt worden, die den echten Nukleinen im Wesentlichen gleich sich verhalten. Alle Nukleine geben beim Sieden mit verdünnten Säuren Xanthinkörper oder Nukleïnbasen, wie KOSSEL sie nennt. Die Nukleine enthalten Eisen in verhältnissmässig reichlicher Menge. Sie verhalten sich wie ziemlich starke Säuren.

Eigen-
schaften.

Die Nukleine sind farblos, amorph, unlöslich oder nur sehr wenig löslich in Wasser. In Alkohol und Aether sind sie unlöslich. Von verdünnten Alkalien werden einige leichter und andere schwerer gelöst. Pepsinchlorwasserstoffsäure oder stark verdünnte Mineralsäuren lösen sie nicht oder jedenfalls nur sehr wenig. Die Nukleine geben die Biuretprobe und die MILLON'sche Reaktion. Sie zeigen eine grosse Affinität zu vielen Farbstoffen, besonders basischen, und nehmen solche aus wässriger oder schwach alkoholischer Lösung begierig auf.

1) Vergl. oben S. 103.

2) Zur Blutlehre.

3) PFLÜGER's Arch. 47.

4) Zeitschr. f. physiol. Chem. 22.

Beim Verbrennen liefern sie eine schwer verbrennliche, sauer reagirende Kohle, welche Metaphosphorsäure enthält. Beim Schmelzen mit Salpeter und Soda geben sie Alkaliphosphat.

Zur Darstellung des Nukleïns aus Zellen oder Geweben entfernt man zuerst die Hauptmasse des Eiweisses durch künstliche Verdauung mit Pepsinchlorwasserstoffsäure, laugt den Rückstand mit sehr verdünntem Ammoniak aus, filtrirt und fällt mit Salzsäure. Der Niederschlag wird wieder mit Magensaft verdaut, ausgewaschen und durch abwechselndes Lösen in äusserst schwach alkalihaltigem Wasser und Fällen mit einer Säure, Auswaschen mit Wasser und Alkohol-Aetherbehandlung gereinigt. Einfacher ist es, das Nukleïn durch Verdauung von einem Nukleoproteïde darzustellen. Zum Nachweis von Nukleïn wird ebenfalls die geschilderte Methode benutzt und das Produkt zuletzt nach Schmelzen mit Salpeter und Soda auf einen Gehalt an Phosphor geprüft. Dabei müssen selbstverständlich zuerst mit resp. Säure, Alkohol und Aether Phosphate, Lecithine (und Jekorin) entfernt werden. Hierbei hat man übrigens sich besonders zu erinnern, wie ausserordentlich schwierig es nach LIEBERMANN¹⁾ ist, das Lecithin mit Alkohol-Aether zu entfernen. Eine exakte Methode zur quantitativen Bestimmung des Nukleïns in den Organen giebt es zur Zeit nicht.

Darstellung
und Nach-
weis der
Nukleïne.

Plastin. Aus den Zellkernen gewisser Pflanzen hat man nach Auslösung des Nukleïns mit verdünnter Sodaulösung einen, durch seine Schwerlöslichkeit gekennzeichneten Rest erhalten. Den Stoff, welcher diesen Rest bildet, hat man Plastin genannt. Dieser Stoff, aus welchem angeblich auch das Spongioplasma des Zellenleibes und das Kerukörperchen bestehen sollen, ist seiner Natur nach unbekannt, wird aber von einigen als eine schwerlösliche Nukleïnmodifikation betrachtet.

Plastin.

Unter den Zersetzungsprodukten der Nukleïnsubstanzen sind die sog. Nukleïnbasen oder Xanthinkörper von einem besonders grossen Interesse.

Nukleïnbasen, Alloxurbasen, Purinbasen, Xanthinstoffe. Mit diesen verschiedenen Namen bezeichnet man eine Gruppe von kohlen-, wasserstoff-, stickstoff- und in den meisten Fällen sauerstoffhaltigen Stoffen, die bezüglich ihrer Zusammensetzung eine nahe Verwandtschaft nicht nur unter einander, sondern auch mit der Harnsäure zeigen. Sämmtliche diese Stoffe, die Harnsäure mit unbegriffen, hat man als aus einem Alloxur- und einem Harnstoffkerne bestehend betrachtet, und aus dem Grunde haben KOSSEL und KRÜGER die Basen *Alloxurbasen* und die ganze Gruppe, mit Einschluss der Harnsäure, *Alloxurkörper* genannt. E. FISCHER²⁾, welcher nicht nur die nahe Beziehung der Harnsäure zu dieser Gruppe in mehrfacher Weise gezeigt, sondern auch die Synthese einer Menge zu dieser Gruppe gehörender Stoffe ausgeführt hat, leitet sie alle von einer Verbindung $C_5H_4N_4$, dem *Purin*, ab, dem er einen Kohlenstickstoffkern, den Purinkern, zu Grunde legt. Das Purin würde nach FISCHER

Nukleïn-
oder Purin-
basen.

die Formel
$$\begin{array}{c} \text{N} = \text{CH} \\ | \quad | \\ \text{HC} \quad \text{C} - \text{NH} \\ || \quad || \\ \text{N} - \text{C} - \text{N} \end{array}$$
 CH haben, und durch Substitution verschiedener

Wasserstoffatome durch Hydroxyl-, Amid- oder Alkylgruppen entstehen hieraus

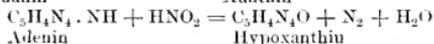
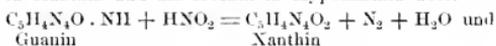
1) PFLÜGER's Arch. 54.

2) Vergl. namentlich die Aufsätze von FISCHER in Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 30.

In solchen Geweben, in welchen, wie z. B. in den Drüsen, die Zellen ihre ursprüngliche Beschaffenheit bewahrt haben, finden sich die Nukleïnbasen nicht als solche frei, sondern in Verbindung mit anderen Atomgruppen (Nukleïnen) vor. In solchen Geweben dagegen, welche, wie die Muskeln, arm an Zellkernen sind, findet man sie im freien Zustande. Da die Nukleïnbasen, wie KOSSEL gezeigt hat, in naher Beziehung zu dem Zellkerne stehen, ist es leicht zu verstehen, warum die Menge dieser Stoffe reichlich vermehrt wird, wenn reichliche Mengen von kernhaltigen Zellen an solchen Stellen auftreten, welche früher verhältnissmässig arm daran waren. Ein Beispiel dieser Art liefert das an Leukocyten äusserst reiche Blut bei Leukämie. In solchem Blute fand KOSSEL¹⁾ 1,04 p. m. Nukleïnbasen gegen nur Spuren davon in normalem Blute. Dass diese Basen auch Zwischenstufen bei der Entstehung des Harnstoffes oder der Harnsäure im Thierorganismus darstellen können, ist, wie später (vergl. Kap. 15) gezeigt werden soll, kaum zu bezweifeln.

Von den Nukleïnbasen sind einige nur im Harne oder in den Muskeln gefunden worden. Als Spaltungsprodukte der Nukleïne hat man bisher nur die vier Basen, Xanthin, Guanin, Hypoxanthin und Adenin erhalten. Während hinsichtlich der übrigen Purinkörper auf die bezüglichen Kapitel hingewiesen wird, können deshalb auch hier nur die obigen vier Stoffe, die eigentlichen Nukleïnbasen, besprochen werden.

Von diesen vier Stoffen bilden das Xanthin und Guanin gewissermassen eine besondere Gruppe, das Hypoxanthin und Adenin eine andere. Durch Einwirkung von salpetriger Säure geht das Guanin in Xanthin und das Adenin in Hypoxanthin über.



Bei der Fäulniss geht ebenfalls Guanin in Xanthin und Adenin in Hypoxanthin über. Bei der Spaltung mit Salzsäure geben alle vier Stoffe Ammoniak, Glykokoll, Kohlensäure und Ameisensäure. Bei der Oxydation mit Salzsäure und Kaliumchlorat liefert das Xanthin, das Bromadenin und Bromhypoxanthin Alloxan und Harnstoff; das Guanin liefert Guanidin, Parabonsäure (ein Oxydationsprodukt des Alloxans) und Kohlensäure.

Die Nukleïnbasen bilden mit Mineralsäuren krystallisirende Salze, die mit Ausnahme von den Adeninsalzen von Wasser zersetzt werden. Von Alkalien werden sie leicht gelöst, während sie zu Ammoniak etwas verschieden sich verhalten. Aus saurer Lösung werden sie alle durch Phosphorwolframsäure gefällt, ebenso scheiden sie sich alle nach Zusatz von Ammoniak und ammoniakalischer Silberlösung als Silberverbindungen aus. Diese Niederschläge sind in siedender Salpetersäure von 1,1 sp. Gew. löslich. Von FEHLING'scher Lösung (vergl. Kap. 15) bei Gegenwart von einem Reduktionsmittel, wie dem Hydroxylamin, werden, wie DRECHSEL und BALKE gezeigt haben, alle Xanthinkörper mit Ausnahme des Koffeïns und Theobromins gefällt. Zur Fällung kann man nach KRÜGER²⁾ ebenso gut Kupfersulfat und Natriumbisulfit brauchen. Dieses Ver-

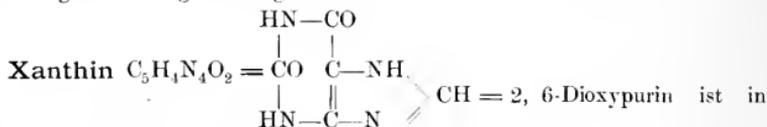
Beziehungen unter einander.

Allen Nukleïnbasen gemeinsame Eigenschaften.

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. 7, S. 22.

2) BALKE, Zur Kenntniss der Xanthinkörper. Inaug.-Diss. Leipzig 1893; KRÜGER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 18.

halten der Xanthinkörper eignet sich ebenso gut wie das zu Silberlösung zur Abscheidung und Reingewinnung derselben.



Muskeln, Leber Milz, Pankreas, Nieren, Hoden, Karpf sperma, Thymus und Gehirn gefunden worden. Im Harne kommt es als physiologischer Bestandtheil in äusserst geringer Menge vor und nur selten hat man es in Harnsedimenten oder in Blasensteinen gefunden. In einem solchen Stein wurde es zuerst (von MARCET) beobachtet. In grösster Menge findet man das Xanthin in einigen Guanosorten (Jarvisguano).

Das Xanthin ist amorph oder stellt körnige Massen von Krystallblättchen dar, kann aber nach HORBACZEWSKI¹⁾ auch in Drusen aus glänzenden, dünnen, grossen rhombischen Platten mit 1 Mol. Krystallwasser sich ausscheiden. Es ist sehr wenig löslich in Wasser, in 14 151—14 600 Theilen bei + 16° C. und in 1300—1500 Theilen bei 100° C. (ALMÉN²⁾). In Alkohol oder Aether ist es unlöslich, von Alkalien wird es leicht, von verdünnten Säuren dagegen schwer gelöst. Mit Chlorwasserstoffsäure giebt es eine krystallisirende, schwer lösliche Verbindung. Mit sehr wenig Natronlauge giebt es eine leicht krystallisirende Verbindung, die von mehr Alkali leicht gelöst wird. In Ammoniak gelöst, giebt das Xanthin mit Silbernitrat einen unlöslichen, gelatinösen Niederschlag von Xanthinsilber. Von heisser Salpetersäure wird dieser Niederschlag gelöst und es entsteht dabei eine verhältnissmässig leicht lösliche, krystallisirende Doppelverbindung. Eine wässrige Xanthinlösung wird durch essigsäures Kupferoxyd beim Kochen gefällt. Bei gewöhnlicher Temperatur wird das Xanthin von Quecksilberchlorid und von ammoniakalischem Bleiessig gefällt. Bleiessig allein fällt es nicht.

Mit Salpetersäure in einer Porzellanschale zur Trockue abgedampft giebt das Xanthin einen gelben Rückstand, welcher bei Zusatz von Natronlauge erst roth und dann beim Erwärmen purpurroth gefärbt wird. Bringt man in Natronlauge in einer Porzellanschale etwas Chlorkalk, rührt um und trägt das Xanthin ein, so bildet sich um die Xanthinkörnchen ein erst dunkelgrüner, bald aber sich braunfärbender Hof, der dann wieder verschwindet (HOPPE-SEYLER). Wird das Xanthin in einer kleinen Schale auf dem Wasserbade mit Chlorwasser und einer Spur Salpetersäure erwärmt und eingetrocknet, so färbt sich der Rückstand, wenn er unter einer Glasglocke mit Ammoniakdämpfen in Berührung kommt, roth oder purpurviolett (Reaktion von WEIDEL). E. FISCHER³⁾ führt die WEIDEL'sche Reaktion in folgender Weise aus. Er kocht in Reagenzgläsern

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. 23.

2) Journ. f. prakt. Chem. 96.

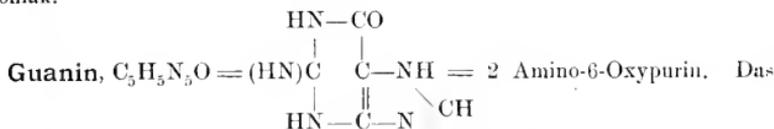
3) Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 30, S. 2236.

Vorkommen
des Xan-
thins.

Eigen-
schaften.

Reaktionen.

mit Chlorwasser oder mit Salzsäure und ein wenig Kaliumchlorat, verdampft dann vorsichtig die Flüssigkeit und befeuchtet den trockenen Rückstand mit Ammoniak.



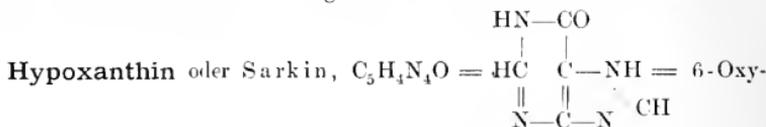
Guanin ist in zellreichen Organen, Leber, Milz, Pankreas, Hoden und im Lachsperma gefunden worden. Es findet sich ferner in den Muskeln (in sehr kleiner Menge), in Fischschuppen und in der Schwimmblase einiger Fische als irisirende Krystalle von Guaninkalk, im Retinaepithel von Fischen, in Guano und in Spinnensexkrementen, als Hauptbestandtheil derselben, und endlich angeblich auch im Menschen- und Schweineharn. Unter pathologischen Verhältnissen hat man es im leukämischen Blute und bei der Guaningicht der Schweine in deren Muskeln, Gelenken und Bändern gefunden. Vorkommen
des Guanins.

Das Guanin ist ein farbloses, gewöhnlich amorphes Pulver, welches indessen aus seiner Lösung in konzentrirtem Ammoniak bei der freiwilligen Verdunstung des letzteren in sehr kleinen Krystallen sich ausscheiden kann. Unter Umständen kann es nach HORBACZEWSKI auch in Drüsen, die dem Kreatininchlorzink ähnlich sehen, krystallisiren. In Wasser, Alkohol und Aether ist es unlöslich. Von Mineralsäuren wird es ziemlich leicht, von Alkalien leicht, von Ammoniak aber nur äusserst schwer gelöst. Nach WULFF¹⁾ lösen sich in 100 ccm kalter Ammoniaklösung von resp. 1, 3 und 5 p. c. NH₃ bezw. 9, 15 und 19 mg Guanin. In heisser Ammoniaklösung ist die Löslichkeit relativ bedeutend grösser. Das salzsaure Salz krystallisirt leicht und ist, seines charakteristischen Verhaltens im polarisirten Lichte wegen, zur mikroskopischen Erkennung des Guanins von KOSSEL²⁾ empfohlen worden. Das Sulfat enthält 2 Mol. Krystallwasser, die beim Erhitzen auf 120° C. vollständig entweichen, und hierdurch sowie dadurch, dass das Guanin beim Zersetzen mit Chlorwasser Guanidin liefert, unterscheidet es sich von dem 6-Amino-2-Oxypurin, welches als ein Oxydationsprodukt des Adenins aufzufassen ist und möglicherweise als Produkt des chemischen Stoffwechsels vorkommt (E. FISCHER). Das 6-Amino-2-Oxypurinsulfat enthält nur 1 Mol. Krystallwasser, das bei 120° C. nicht entweicht. Von Pikrinsäure, wie auch von Metaphosphorsäure werden selbst sehr verdünnte Guaninlösungen gefällt. Die Niederschläge können zur quantitativen Bestimmung benutzt werden. Die Silberverbindung wird von siedender Salpetersäure sehr schwer gelöst und beim Erkalten krystallisirt die Doppelverbindung leicht aus. Zu der Salpetersäureprobe verhält sich das Guanin wie das Xanthin, giebt aber mit Alkali beim Erwärmen eine mehr blauviolette Farbe. Eine warme Lösung von Eigen-
schaffend
Reaktionen.

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. 17.

2) Ueber die chem. Zusammensetz. der Zelle. Verh. d. physiol. Gesellsch. zu Berlin 1890/91, Nr. 5. u. 6.

salzsaurem Guanin giebt mit kalt gesättigter Lösung von Pikrinsäure einen aus seideglänzenden Nadeln bestehenden, gelben Niederschlag (CAPRANICA). Mit einer konzentrirten Lösung von chromsaurem Kali giebt eine Guaninlösung eine krystallinische, orangerothe und mit einer konzentrirten Lösung von Ferricyanalkium eine gelbbraune, krystallinische Fällung (CAPRANICA). Die Zusammensetzung dieser und anderer Guaninverbindungen ist von KOSSEL und WULFF¹⁾ näher studirt worden. Das Guanin giebt nicht die WEIDEL'sche Reaction.



Vorkommen
des Hypo-
xanthins.

purin ist in denselben Geweben wie das Xanthin gefunden worden. Besonders reichlich kommt dasselbe im Sperma von Lachs und Karpfen vor. Das Hypoxanthin findet sich auch im Knochenmark, in sehr geringer Menge im normalen Harn und, wie es scheint, auch in der Milch. Im Blut und Harn Leukämischer ist es in nicht unbedeutender Menge gefunden worden.

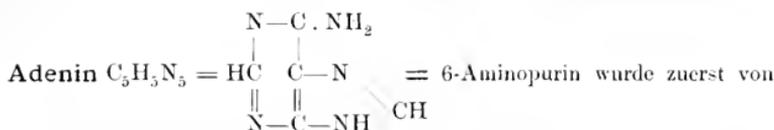
Eigen-
schaften.

Das Hypoxanthin bildet farblose, sehr kleine Krystallnadeln. Es löst sich schwer in kaltem Wasser; die Angaben über seine Löslichkeit darin sind aber einander widersprechend²⁾. In siedendem Wasser löst es sich leichter, in etwa 70—80 Theilen. In Alkohol löst es sich fast gar nicht, wird aber von Säuren und Alkalien gelöst. Die Verbindung mit Chlorwasserstoffsäure krystallisirt, ist aber weniger schwer löslich als die entsprechende Xanthinverbindung. In verdünnten Alkalien und Ammoniak wird es leicht gelöst. Die Silberverbindung löst sich schwer in siedender Salpetersäure. Beim Erkalten scheidet sich ein aus zwei Hypoxanthinsilbernitratverbindungen bestehendes Gemenge von nicht konstanter Zusammensetzung aus. Behandelt man dieses Gemenge in der Wärme mit Ammoniak und überschüssigem Silbernitrat, so entsteht eine Hypoxanthinsilberverbindung, die nach dem Trocknen bei 120° C. die konstante Zusammensetzung $2(C_5H_2Ag_2N_4O)H_2O$ hat und zur quantitativen Bestimmung des Hypoxanthins sich eignet. Das Hypoxanthinpikrat ist schwerlöslich, bringt man aber eine siedende Lösung desselben mit einer neutralen oder nur schwach sauren Lösung von Silbernitrat zusammen, so wird das Hypoxanthin fast quantitativ ausgefällt als die Verbindung $C_5H_3AgN_4O \cdot C_6H_2(NO_2)_3OH$. Das Hypoxanthin giebt mit Metaphosphorsäure keine schwerlösliche Verbindung. Mit Salpetersäure wie das Xanthin behandelt, giebt das Hypoxanthin einen fast ungefärbten Rückstand, welcher von Alkali beim Erwärmen nicht roth wird. Giebt die WEIDEL'sche Reaction nicht. Nach Einwirkung von Salzsäure und Zink nimmt eine Hypoxanthinlösung bei Zusatz von überschüssigem Alkali eine erst rubinrothe und dann braunrothe Farbe an (KOSSEL). Nach FISCHER³⁾ tritt Rothfärbung schon in der sauren Lösung auf.

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. **17**; CAPRANICA, ebenda **4**.

2) Vergl. E. FISCHER, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. **30**.

3) KOSSEL, Zeitschr. f. physiol. Chem. **12** S. 252; E. FISCHER, l. c.



KOSSEL¹⁾ in der Pankreasdrüse gefunden. Es findet sich in allen kernhaltigen Zellen, kommt aber in grösster Menge im Sperma von Karpfen und in der Thymusdrüse vor. Es ist auch in leukämischem Harn gefunden worden (STADT-HAGEN²⁾). In reichlichen Mengen kann man es aus Theeblättern gewinnen.

Das Adenin krystallisiert mit 3 Mol. Krystallwasser in langen Nadeln, die allmählich an der Luft aber viel rascher beim Erwärmen undurchsichtig werden. Erwärmt man die Krystalle langsam in einer zur Lösung ungenügenden Menge Wasser, so werden sie bei + 53° C. plötzlich getrübt — eine für das Adenin charakteristische Reaktion. Es löst sich in 1086 Theilen kalten Wassers, in warmem Wasser ist es viel leichter löslich. Es ist unlöslich in Aether aber etwas löslich in heissem Alkohol. In Säuren und Alkalien löst es sich leicht. Von Ammoniaklösung wird es leichter als Guanin aber schwerer als Hypoxanthin gelöst. Die Silberverbindung des Adenins ist schwer löslich in warmer Salpetersäure und scheidet beim Erkalten ein krystallisierendes Gemenge von Adeninsilbernitrat aus. Mit Pikrinsäure giebt das Adenin eine schwerlösliche Verbindung. $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}_5 \cdot \text{C}_6\text{H}_2(\text{NO}_2)_3\text{OH}$, welche leichter als das Hypoxanthin-pikrat sich ausscheidet und zur quantitativen Bestimmung des Adenins benutzt werden kann. Es giebt ebenfalls ein Adeninquecksilberpikrat. Mit Metaphosphorsäure giebt das Adenin, wenn die Lösung nicht zu verdünnt ist, einen im Ueberschuss der Säure löslichen Niederschlag. Das salzsaure Adenin giebt mit Goldchlorid eine, theils in blattförmigen Aggregaten und theils in würfelförmigen oder prismatischen Krystallen, oft mit abgestumpften Ecken, sich ausscheidende Doppelverbindung, die zur mikroskopischen Erkennung des Adenins geeignet ist. Der Salpetersäureprobe und der WEIDEL'schen Probe gegenüber verhält sich das Adenin wie das Hypoxanthin. Dasselbe gilt auch von dem Verhalten zu Salzsäure und Zink mit darauffolgendem Alkalizusatz.

Das Prinzip für die Darstellung und den Nachweis der vier oben geschilderten Xanthinkörper in Organen und Geweben ist nach KOSSEL und seinen Schülern folgendes: Die fein zertheilten Organe oder Gewebe werden 3 bis 4 Stunden mit Schwefelsäure von etwa 5 p. n. gekocht. Die abfiltrirte Flüssigkeit wird mit Bleiessig vom Erweiss befreit, das neue Filtrat mit Schwefelwasserstoff entbleit, von neuem filtrirt, konzentriert und nach Zusatz von überschüssigem Ammoniak mit ammoniakalischer Silberlösung gefällt. Die Silberverbindungen werden (unter Zusatz von etwas Harnstoff, um Nitrirung zu verhindern) in einer nicht zu grossen Menge siedender Salpetersäure von 1,1 sp. Gew. gelöst und die Lösung siedend heiss filtrirt. Beim Erkalten bleibt das Xanthinsilbernitrat in Lösung, während die Doppelverbindungen von Guanin, Hypoxanthin und Adenin auskrystallisiren. Aus dem Filtrate von diesen Ver-

Eigen-
schaften des
Adenins.

Darstellung
und Nach-
weis der
Nuklein-
basen.

1) Vergl. Zeitschr. f. physiol. Chem. **10** u. **12**.

2) VICHOW's Arch. **109**.

bindungen kann das Xanthinsilber mit Ammoniak ausgeschieden und aus dieser Verbindung das Xanthin mit Schwefelwasserstoff frei gemacht werden. Die oben genannten drei Silbernitratverbindungen werden in Wasser mit Schwefelammonium in der Wärme zersetzt; das Schwefelsilber wird abfiltrirt, das Filtrat konzentriert, mit Ammoniak übersättigt und auf dem Wasserbade damit digerirt. Das Guanin bleibt dabei ungelöst zurück, während die zwei anderen Basen in Lösung übergehen. Ein Theil des Guanins wird jedoch von dem Schwefelsilber zurückgehalten und kann durch Auskochen desselben mit verdünnter Salzsäure und darauffolgendes Uebersättigen des Filtrates mit Ammoniak gewonnen werden. Beim Erkalten des obigen, von dem Guanin getrennten, adenin- und hypoxanthinhaltigen Filtrates, welches wenn nöthig durch Verdunsten von Ammoniak weiter befreit wird, scheidet sich das Adenin aus, während das Hypoxanthin in Lösung bleibt. Nach BALKE¹⁾ kann man auch mit Vortheil die Xanthinkörper mit Kupfersalt und Hydroxylamin, wie oben erwähnt, ausscheiden und dann zu der weiteren Trennung derselben gehen.

Quantitative
Bestimmung.

Die quantitative Bestimmung geschieht in den Hauptzügen nach dem oben geschilderten Verfahren. Das Xanthin wird als Xanthinsilber gewogen. Die drei Silbernitratverbindungen werden mit Ammoniak unter Zusatz von Silbernitrat in die entsprechenden Silberverbindungen übergeführt und erst darauf lässt man Schwefelammonium auf die genau ausgewaschenen Silberverbindungen einwirken. Das Guanin wird als solches gewogen. Das adenin- und hypoxanthinhaltige, ammoniakalische Filtrat, welches nicht mit dem salzsauren Extrakte des Schwefelsilbers vermischt werden darf, neutralisirt man und setzt eine kalte konzentrierte Lösung von Natriumpikrat, bis die ganze Flüssigkeit sattgelb gefärbt ist, hinzu. Das Adeninpikrat wird sogleich abfiltrirt, auf dem Filter mit Wasser gewaschen, bei über 100° C. getrocknet und gewogen. Das hypoxanthinhaltige Filtrat wird siedend heiss mit Silbernitrat allmählich versetzt und nach dem Erkalten mit Silbernitrat auf vollständige Ausfällung geprüft. Das Hypoxanthinsilberpikrat wird ausgewaschen, bei 100° C. getrocknet und gewogen. Ueber die Zusammensetzung der obigen Verbindungen vergl. oben S. 120 und 121. Diese Trennungsmethode des Adenins und Hypoxanthins setzt voraus, dass die Flüssigkeit keine Salzsäure enthält.

Wegen der nicht unbedeutenden Löslichkeit des Guanins in warmem Ammoniak kann die obige, allgemein geübte Trennungsmethode mit Ammoniak nicht zu genauen Resultaten führen. Nach KOSSEL und WULFF²⁾ kann man deshalb das Guanin aus der hinreichend verdünnten Lösung mit überschüssiger Metaphosphorsäure ausfällen und den Stickstoffgehalt des ausgewaschenen Niederschlages nach KJELDAHL bestimmen. Aus dem Filtrate fällt man das Adenin und Hypoxanthin mit ammoniakalischer Silberlösung aus. Die Silberverbindungen zersetzt man mit sehr verdünnter Salzsäure und verfährt dann zur Trennung des Adenins von dem Hypoxanthin nach BRUNN'S (Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 14. S. 559 u. 560).

Mineral-
stoffe der
Zellen.

Mineralstoffe sind nie fehlende Bestandtheile der Zellen. Diese Mineralstoffe sind Kalium und Natrium, Calcium, Magnesium, Eisen, Phosphorsäure und Chlor. Bezüglich der Alkalien findet im Allgemeinen im Thierorganismus das Verhältniss statt, dass die Natriumverbindungen vorzugsweise in den Säften, die Kaliumverbindungen dagegen oft hauptsächlich in den Formbestandtheilen,

1) l. c

2) Zeitschr. f. physiol. Chem. 17

in dem Protoplasma, vorkommen. In Uebereinstimmung hiermit enthält auch die Zelle vorzugsweise Kalium, hauptsächlich als Phosphat, während die Natrium- und die Chlorverbindungen weniger reichlich in ihr vorkommen. Nach der gewöhnlichen Ansicht sollen auch die Kaliumverbindungen, besonders das Kaliumphosphat, von grosser Bedeutung für das Leben und die Entwicklung der Zelle sein, wenn auch die Art dieser Bedeutung noch unbekannt ist.

Hinsichtlich der Phosphorsäure dürfte dagegen wohl kaum ein Zweifel darüber bestehen können, dass ihre Bedeutung zum wesentlichen Theil darin liegt, dass sie bei der Entstehung des Lecithins und Nukleins sich beteiligt und dadurch indirekt die von dem Zellkerne abhängigen Vorgänge des Wachstums und der Theilung der Zellen ermöglicht. Durch Züchtungsversuche an der Alge *Spirogyra* hat LOEW¹⁾ in der That gezeigt, dass nur bei Zufuhr von Phosphaten (in seinen Versuchen Kaliumphosphat) Ernährung des Zellkernes und damit Wachstum und Theilung der Zellen ermöglicht werden. Ohne Phosphatzufuhr können die Zellen von *Spirogyren* zwar längere Zeit leben und sowohl Stärke als Eiweiss produziren, doch leidet dabei Wachstum und Vermehrung.

Mineral-
stoffe der
Zelle.

Das Eisen scheint besonders in dem Kerne vorzukommen, denn die Nukleine sind besonders reich daran. Das regelmässige Vorkommen von Erdphosphaten in allen Zellen und Geweben, wie auch die Schwierigkeit oder fast richtiger Unmöglichkeit, diese Stoffe von den Proteinsubstanzen ohne Denaturirung der letzteren zu trennen, legt die Vermuthung nahe, dass diese Mineralstoffe von einer zwar noch unbekanntem aber jedenfalls grossen Bedeutung für das Leben der Zelle und die chemischen Vorgänge innerhalb derselben seien. Die Unentbehrlichkeit der Kalksalze für die Pflanzen, mit Ausnahme von einigen niederen Formen, ist auch durch die Untersuchungen von LOEW²⁾ und Anderen sicher dargethan worden.

1) Biologisches Centralblatt, **11**, S. 269.

2) Vergl. Botanisches Centralbl. **74**.

Sechstes Kapitel.

Das Blut.

Hauptbestandtheile
des Blutes.

Das Blut ist in gewisser Hinsicht als ein flüssiges Gewebe zu betrachten und es besteht aus einer durchsichtigen Flüssigkeit, dem *Blutplasma*, in welchem eine ungeheure Menge von festen Partikelchen, die *rothen* und *farblosen Blutkörperchen* (und die *Blutplättchen*) suspendirt sind. Im Blute findet man auch Schollen verschiedener Art, die als Umwandlungsprodukte der Formelemente anzusehen sind¹⁾.

Gerinnung
des Blutes.

Ausserhalb des Organismus gerinnt das Blut bekanntlich rascher oder langsamer, im Allgemeinen aber binnen einigen Minuten nach dem Aderlasse. Alle Blutarten gerinnen nicht mit derselben Geschwindigkeit. Die einen gerinnen rascher, die anderen langsamer. Bei den Wirbelthieren mit gekernten Blutkörperchen (Vögeln, Reptilien, Batrachiern und Fischen) gerinnt das Blut, wie DELEZENNE²⁾ gezeigt hat, äusserst langsam, wenn man es unter sorgfältiger Vermeidung der Berührung mit den Geweben auffängt. Bei Berührung mit den Geweben oder mit Gewebsextrakten gerinnt es dagegen nach wenigen Minuten. Das Blut mit kernlosen Blutkörperchen (von Säugethieren) gerinnt dagegen sehr rasch. Unter den bisher näher untersuchten Blutarten von Säugethieren gerinnt aber das Pferdeblut am langsamsten. Durch rasches Abkühlen kann die Gerinnung mehr oder weniger verzögert werden; und wenn man Pferdeblut direkt aus der Ader in einen nicht zu weiten, stark abgekühlten Glascylinder einströmen und dann bei etwa 0° C. abgekühlt stehen lässt, kann das Blut mehrere Tage flüssig bleiben. Es trennt sich dabei allmählich in eine obere, bernsteingelbe, aus Plasma, und eine untere rothe, aus Blutkörperchen mit nur wenig Plasma bestehende Schicht. Zwischen beiden sieht man eine weisslich graue Schicht, welche aus weissen Blutkörperchen besteht.

Das so gewonnene Plasma ist nach dem Filtriren eine klare, bernsteingelbe, alkalische Flüssigkeit, welche bei etwa 0° C. längere Zeit flüssig gehalten werden kann, bei Zimmertemperatur aber bald gerinnt.

1) Vergl. LATSCHENBERGER, Wien. Sitzungsber. 105.

2) Compt. rend. Soc. de Biol. 49.

Die Gerinnung des Blutes kann auch in anderer Weise verhindert werden. Nach Injektion von Pepton- oder richtiger Albumoselösung in die Blutmasse (an lebenden Hunden) gerinnt das Blut nach dem Aderlasse nicht (FANO, SCHMIDT-MÜLHEIM¹⁾). Das aus solchem Blute durch Centrifugiren gewonnene Plasma wird *Peptonplasma* genannt. Wie die Fibrinalbumosen wirken nach ARTHUS und HUBER²⁾ beim Hunde auch die Kaseosen und Gelatosen. Auch durch Injektion von einer Infusion auf die Mundtheile des officinellen Blutegels in den Blutstrom wird die Gerinnung des Blutes warmblütiger Thiere verhindert (HAYCRAFT³⁾). Lässt man das Blut direkt aus der Ader in Neutralsalzlösung, am besten in eine gesättigte Magnesiumsulfatlösung (1 Vol. Salzlösung und 3 Vol. Blut), unter Umrühren einfließen, so erhält man ein Blut-Salzgemeuge, welches tagelang ungeronnen bleibt. Die Blutkörperchen, welche in Folge ihrer Klebrigkeit und Elastizität sonst leicht durch die Poren eines Papierfiltrums hindurchschlüpfen, werden durch das Salz mehr fest und steif, so dass sie leicht abfiltrirt werden können. Das so gewonnene, nicht spontan gerinnende Plasma wird „*Salzplasma*“ genannt.

Verhinderte
Gerinnung.

Eine besonders gute Methode zur Verhinderung der Gerinnung des Blutes besteht darin, dass man nach dem Verfahren von ARTHUS und PAGÈS⁴⁾ das Blut in so viel einer verdünnten Kaliumoxalatlösung auffängt, dass das Gemenge 0,1 p. c. Oxalat enthält. Die löslichen Kalksalze des Blutes werden von dem Oxalate gefällt und hierdurch verliert das Blut seine Gerinnungsfähigkeit. Andererseits können aber auch die Chloride von Calcium, Baryum und Strontium, wie HORNE⁵⁾ fand, wenn sie in grösserer Menge, bis zu 2—3 p. c., vorhanden sind, die Gerinnung mehrere Tage verhindern.

Bei der Gerinnung scheidet sich in dem vorher flüssigen Blute ein unlöslicher oder sehr schwer löslicher Eiweissstoff, das *Fibrin*, aus. Wenn diese Ausscheidung in der Ruhe geschieht, gerinnt das Blut zu einer festen Masse, welche, wenn sie am oberen Rande von der Wandung des Gefässes vorsichtig getrennt wird, allmählich unter Auspressung von einer klaren, gewöhnlich gelbgefärbten Flüssigkeit, dem *Blutserum*, sich zusammenzieht. Das feste Gesinnel, welches die Blutkörperchen einschliesst, nennt man *Blutkuchen* (Placenta Sanguinis). Wird das Blut während der Gerinnung geschlagen, so scheidet sich das Fibrin als elastische Fasern oder faserige Massen ab, und das von ihnen getrennte *defibrinirte Blut*, bisweilen auch *Cruor*⁶⁾ genannt, besteht aus Blutkörperchen

Blutserum,
Blutkuchen,
Cruor.

1) FANO, DU BOIS-REYMOND's Arch. 1881. SCHMIDT-MÜLHEIM, ebenda 1880.

2) Arch. de physiol. (5) 8.

3) Proc. physiol. Soc. 1884. S. 13 und Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 18.

4) Archives de Physiol. (5.) 2. und Compt. rend. 112.

5) Journ. of Physiol. 19.

6) Der Name *Cruor* wird jedoch in verschiedenem Sinne gebraucht. Man versteht darunter bisweilen nur das zu einer rothen Masse fest geronnene Blut, in anderen Fällen dagegen den Blutkuchen, nach der Abtrennung des Serums, und endlich bisweilen auch den aus defibrinirtem Blute durch Centrifugiren gewonnenen oder nach einigem Stehen auftretenden, aus rothen Blutkörperchen bestehenden Bodensatz.

und Blutserum. Das defibrinirte Blut besteht also aus Blutkörperchen und Serum, das ungeronnene Blut dagegen aus Blutkörperchen und Blutplasma. Der wesentlichste chemische Unterschied zwischen Blutserum und Blutplasma liegt dagegen darin, dass in dem Blutserum die im Blutplasma vorkommende Muttersubstanz des Fibrins — das Fibrinogen — nicht oder nur spurenweise vorkommt, während das Serum verhältnissmässig reich an einem anderen Stoffe, dem Fibrinfermente (vergl. S. 128), ist.

I. Blutplasma und Blutserum.

Das Blutplasma.

Eiweiss-
stoffe des
Blutplasmas

Bei der Gerinnung des Blutes findet in dem Plasma eine chemische Umsetzung statt. Ein Theil von dem Eiweisse desselben scheidet sich als unlöslicher Faserstoff ab. Die Eiweissstoffe des Plasmas müssen also in erster Linie besprochen werden, und diese Eiweissstoffe sind — in so weit als sie bisher näher studirt worden sind — *Fibrinogen*, *Serumglobulin* und *Serumalbumin*.

Eigen-
schaften des
Fibrinogens.

Das **Fibrinogen** kommt in Blutplasma, Chylus, Lymphe und in einigen Trans- und Exsudaten vor¹⁾. Es hat die allgemeinen Eigenschaften der Globuline, unterscheidet sich aber von anderen Globulinen durch Folgendes. In feuchtem Zustande stellt es weisse, zu einer zähen, elastischen Masse oder Klümpchen leicht sich zusammenballende, in verdünnter Kochsalzlösung lösliche Flöckchen dar. Die Lösung in NaCl von 5—10 p. c. koagulirt beim Erwärmen auf + 52 à 55° C. und die kochsalzarme, äusserst schwach alkalische oder fast neutrale Lösung gerinnt bei + 56° C. oder ganz derselben Temperatur, bei welcher das Blutplasma selbst gerinnt. Fibrinogenlösungen werden von einem gleichen Volumen gesättigter Kochsalzlösung gefällt, und von NaCl in Substanz im Ueberschusse können sie ganz vollständig gefällt werden (Unterschied von Serumglobulin). Eine mit möglichst wenig Alkali bereitete salzfreie Lösung von Fibrinogen giebt mit CaCl₂ einen bald unlöslich werdenden kalkhaltigen Niederschlag. Bei Gegenwart von NaCl oder bei Zusatz von überschüssigem CaCl₂ tritt der Niederschlag nicht auf²⁾. Von dem bei etwa derselben Temperatur gerinnenden Myosin der Muskeln, wie auch von anderen Eiweisskörpern, unterscheidet es sich durch die Eigenschaft, unter gewissen Verhältnissen in Faserstoff übergehen zu können. Das Fibrinogen wirkt kräftig zersetzend auf Wasserstoffhyperoxyd. Durch Ausfällung mit Wasser oder mit verdünnter Säure wird es bald unlöslich³⁾. Die sp. Drehung ist nach MITTELEACH⁴⁾: $\alpha(D) = -52,5^{\circ}$.

1) Die Frage von dem Vorkommen anderer Fibrinogene (WOOLDRIDGE) soll bei der ausführlicheren Besprechung der Gerinnung des Blutes (s. weiter unten) auch berührt werden.

2) Vergl. HAMMARSTEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. **22** und CRAMER, ebenda **23**.

3) Bezüglich des Fibrinogens wird im übrigen auf die Aufsätze des Verf. in PFLÜGER'S Arch. **19** und **22** verwiesen.

4) Zeitschr. f. physiol. Chem. **19**.

Aus dem Salzplasma oder Oxalatplasma kann das Fibrinogen leicht durch Ausfällung mit dem gleichen Volumen gesättigter NaCl-Lösung abgeschieden werden. Zur weiteren Reinigung wird der Niederschlag ausgepresst, in Kochsalzlösung von etwa 8 p. c. aufgelöst, das Filtrat mit gesättigter Kochsalzlösung wie oben gefällt und, nachdem auf diese Weise 3mal mit NaCl-Lösung gefällt worden ist, die zuletzt erhaltene, zwischen Papier ausgepresste Fällung in Wasser fein zertheilt. Das Fibrinogen löst sich dann mit Hilfe der in dem Niederschlage eingeschlossenen kleinen Kochsalzmenge, und die Lösung kann durch Dialyse gegen äusserst schwach alkalisches Wasser salzfrei gewonnen werden. Nach REYE¹⁾ kann man auch das Fibrinogen durch fraktionirte Fällung des Plasmas mit gesättigter Ammoniumsulfatlösung darstellen. Ueber die Reinheit des so gewonnenen Fibrinogens liegen jedoch noch keine Erfahrungen vor. Aus Transsudaten erhält man gewöhnlich ein von Lecithin stark verunreinigtes Fibrinogen, welches ohne Zersetzung kaum rein zu gewinnen ist. Die Methoden zum Nachweise und zur quantitativen Bestimmung des Fibrinogens in einer Flüssigkeit gründeten sich früher auf der Eigenschaft desselben bei Zusatz von ein wenig Blut, von Serum oder Fibrinferment Faserstoff zu liefern. Zur quantitativen Bestimmung hat REYE die fraktionirte Fällung mit Ammoniumsulfat vorgeschlagen. Die Brauchbarkeit dieser Methode ist noch nicht hinreichend geprüft worden.

Darstellung
des
Fibrinogens.

Dem Fibrinogen schliesst sich das Umwandlungsprodukt desselben, das Fibrin, nahe an.

Fibrin oder Faserstoff nennt man denjenigen Eiweissstoff, welcher bei der sogenannten spontanen Gerinnung von Blut, Lymphe und Transsudaten wie auch bei der Gerinnung einer Fibrinogenlösung nach Zusatz von Serum oder Fibrinferment (vergl. unten) sich ausscheidet.

Wird das Blut während der Gerinnung geschlagen, so scheidet sich der Faserstoff als elastische, faserige Massen aus. Das Fibrin des Blutkuchens kann dagegen leicht zu kleinen, weniger elastischen und nicht besonders faserigen Klümpchen zerrührt werden. Der typische, faserige und elastische, nach dem Auswaschen weisse Faserstoff steht bezüglich seiner Löslichkeit den koagulirten Eiweissstoffen nahe. In Wasser, Alkohol oder Aether ist er unlöslich. In Salzsäure von 1 p. m., wie auch in Kali- resp. Natronlauge von 1 p. m., quillt er stark zu einer gallertähnlichen Masse auf, die bei Zimmertemperatur erst nach mehreren Tagen, bei Körpertemperatur zwar leichter, aber jedenfalls auch nur langsam sich löst. Von verdünnten Neutralsalzlösungen kann der Faserstoff nach längerer Zeit bei Zimmertemperatur, bei 40° C. viel leichter, gelöst werden und die Lösung findet, wie ARTHUS und HUBERT und auch DASTRE²⁾ gezeigt haben, ohne Mitwirkung von Mikroorganismen statt. Bei dieser Lösung entstehen nach GREEN und DASTRE³⁾ zwei Globuline. Das Fibrin zerlegt Wasserstoffhyperoxyd, büsst aber diese Fähigkeit durch Erhitzen oder durch Einwirkung von Alkohol ein.

Eigen-
schaften des
Fibrins.

1) W. REYE, Ueber Nachweis und Bestimmung des Fibrinogens. Inaug.-Dissert. Strassburg 1898.

2) ARTHUS und HUBERT, Arch. de physiol. (5) 5. DASTRE, ebenda (5) 7.

3) GREEN, Journal of Physiol. 8; DASTRE l. c.

Das oben von der Löslichkeit des Faserstoffes Gesagte bezieht sich nur auf das typische, aus dem arteriellen Blute von Rindern oder Menschen durch Schlagen gewonnene, erst mit Wasser, dann mit Kochsalzlösung und zuletzt wieder mit Wasser gewaschene Fibrin. Das Blut verschiedener Thierarten liefert einen Faserstoff von etwas abweichenden Eigenschaften, und nach FERMI¹⁾ löst sich also beispielsweise das Schweinefibrin in Salzsäure von 5 p. m. viel leichter als Rinderfibrin. Fibrine von ungleicher Reinheit oder von Blut aus verschiedenen Gefässbezirken stammend, können auch eine etwas ungleiche Löslichkeit zeigen.

Darstellung
des Fibrins

Das durch Schlagen des Blutes gewonnene, wie oben gereinigte Fibrin ist stets von eingeschlossnen entfärbten rothen Blutkörperchen oder Resten davon und von lymphöiden Zellen verunreinigt. Rein wird es nur aus filtrirtem Plasma oder filtrirten Transsudaten gewonnen. Zur Reindarstellung wie auch zur quantitativen Bestimmung des Fibrins werden die spontan gerinnenden Flüssigkeiten direkt, die nicht spontan gerinnenden erst nach Zusatz von Blutsrum oder Fibrinfermentlösung mit einem Fischbeinstabe stark geschlagen, die ausgeschiedenen Gerinnsel erst mit Wasser, dann mit einer 5 procentigen Kochsalzlösung, darauf wieder mit Wasser gewaschen und zuletzt mit Alkohol und Aether extrahirt. Lässt man das Fibrin mit dem Blute, in welchem es entstanden ist, einige Zeit in Berührung, so wird es nach DASTRE²⁾ zum Theil gelöst (Fibrinolyse). Für eine genaue quantitative Bestimmung des Fibrins ist die Vermeidung dieser Fibrinolyse von Wichtigkeit (DASTRE).

Thrombin
und Pro-
thrombin

Eine reine Fibrinogenlösung kann bei Zimmertemperatur bis zu beginnender Fäulniss aufbewahrt werden, ohne die Spur einer Faserstoffgerinnung zu zeigen. Wird dagegen in eine solche Lösung ein mit Wasser ausgewaschenes Fibringerinnsel eingetragen oder setzt man ihr ein wenig Blutsrum zu, so gerinnt sie bald und kann einen ganz typischen Faserstoff liefern. Zur Umsetzung des Fibrinogens in Fibrin ist also die Gegenwart eines anderen, in den Blutgerinnseln und im Serum enthaltenen Stoffes erforderlich. Dieser Stoff, dessen Bedeutung für die Faserstoffgerinnung zuerst von BUCHANAN³⁾ beobachtet wurde, ist später von ALEX. SCHMIDT⁴⁾, welcher ihn von Neuem entdeckte, als „*Fibrinferment*“ oder *Thrombin* bezeichnet worden. Die Natur dieses enzymartigen Stoffes hat man noch nicht sicher ermitteln können. Während mehrere, besonders englische Forscher das Fibrinferment als ein Globulin auffassten, soll es dagegen nach neueren Untersuchungen von PEKELHARING⁵⁾ u. A. ein Nukleoprotein sein. Das Fibrinferment entsteht nach PEKELHARING unter dem Ein-

1) Zeitschr. f. Biologie. 28.

2) Archives de Physiol. (5) 5 u. 6.

3) London. med. Gazette 1845. S. 617. Cit. nach GAMGEE, Journal of Physiol. 1879.

4) PELÜGER's Arch. 6; ferner Zur Blutlehre 1892 u. Weitere Beiträge zur Blutlehre 1895.

5) PEKELHARING, Unters. über das Fibrinferment. Verhandl. d. Kon. Akad. d. Wetens. Amsterdam 1892 Deel. 1; ebenda 1895 u. Centralbl. f. physiol. 9. WRIGHT, Proc. of Roy. Irish Akad. (3) 2, The Lancet 1892 und: On WOOLDRIDGES Method. etc., British. med. Journal 1891, LILIENFELD, Hämatol. Untersuch., Du BOIS-REYMOND's Arch. 1892 und: Ueber Leukocyten und Blutgerinnung. ebenda, HALLIBURTON und BRODIE, Journal of Physiol. 17 u. 18.

flusse von löslichen Kalksalzen aus einem in dem spontan nicht gerinnenden Plasma vorhandenen Zymogen. Auch SCHMIDT nahm eine derartige Mutter-substanz des Fibrinfermentes im Blute an und er nannte sie *Prothrombin*. Das Prothrombin ist ebenso wie das Thrombin schwerlöslicher in überschüssiger Essigsäure als die Globaline und es liefert bei der Pepsinverdauung ein Nukleïn. Mit anderen Enzymen stimmt das Thrombin darin überein, dass es schon in äusserst kleiner Menge seine Wirkung entfaltet, und ferner darin, dass es beim Erhitzen seiner Lösung unwirksam wird. Das Optimum seiner Wirkung liegt bei ungefähr 40° C. Das Prothrombin wird nach PEKELHARING bei etwa + 65° C., das Thrombin bei derselben oder bisweilen bei einer etwas höheren Temperatur, 70—75° C., zerstört.

Pro-
thrombin.

Die Isolirung des Thrombins ist auf mehrere Weise versucht worden. Gewöhnlich wird es jedoch nach der folgenden, von ALEX. SCHMIDT¹⁾ angegebenen Methode dargestellt. Man fällt Serum oder defibrinirtes Blut mit dem 15—20fachen Volumen Alkohol und lässt es einige Monate stehen. Der Niederschlag wird dann abfiltrirt und über Schwefelsäure getrocknet. Aus dem getrockneten Pulver kann das Ferment mit Wasser extrahirt werden. Andere Methoden sind vom Verf. und von PEKELHARING²⁾ angegeben worden.

Zur Darstellung möglichst kalkarmer Thrombinlösungen empfiehlt es sich, das mit Oxalat von Kalksalzen befreite Serum mit Alkohol zu fällen und monatelang unter Alkohol aufzubewahren. Das trockene Pulver wird mit Wasser zerrieben und durch wiederholtes kurzdauerndes Aufschlemmen in Wasser und Centrifugiren von löslichen Salzen befreit. Dann lässt man es mit Wasser — 100 à 150 cem auf je 1 g Pulver — einige Zeit stehen, filtrirt und erhält in der Weise Lösungen, die nur etwa 0,3—0,4 p. m. feste Stoffe und etwa 0,0007 p. m. CaO enthalten (Verf.).

Darstellung
des
Thrombins.

Wird eine, wie oben angegeben, dargestellte salzhaltige Lösung von Fibrinogen mit einer Lösung von „Fibrinferment“ versetzt, so gerinnt sie bei Zimmer-temperatur mehr oder weniger rasch und liefert dabei ein ganz typisches Fibrin. Ausser dem Fibrinfermente ist dabei jedoch auch die Gegenwart von Neutralsalz ein nothwendiges Bedingniss, ohne welches, wie ALEX. SCHMIDT gezeigt hat, die Faserstoffgerinnung überhaupt nicht von Statten geht. Die Gegenwart von löslichem Kalksalz ist dagegen nicht, wie man mit ARTHUS allgemein angenommen hat, eine unerlässliche Bedingung für die Fibrinbildung, indem nämlich, wie ALEX. SCHMIDT, PEKELHARING und Verf.³⁾ gezeigt haben, das Thrombin auch bei Abwesenheit von mit Oxalat fällbarem Kalksalz das Fibrinogen in typisches Fibrin umsetzt. Die Menge Faserstoff, welche bei der Gerinnung entsteht, ist stets kleiner als die Menge Fibrinogen, aus welcher das Fibrin hervorgeht, und es bleibt dabei stets eine kleine Menge Proteïnsubstanz in Lösung zurück. Es ist deshalb wohl auch möglich, dass die Faserstoffgerinnung, in Uebereinstimmung

Fibrinbildung
aus dem
Fibrinogen.

1) PFLÜGER's Arch. 6.

2) HAMMARSTEN, PFLÜGER's Arch. 18, S. 89. PEKELHARING l. c.

3) Vergl. HAMMARSTEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 22, wo die Arbeiten von SCHMIDT und PEKELHARING citirt sind.

ung mit einer zuerst von DEXIS ausgesprochenen Ansicht, ein Spaltungsvorgang sei, bei welchem das lösliche Fibrinogen in einen unlöslichen Eiweißstoff, das Fibrin, welches die Hauptmasse darstellt, und eine lösliche Proteïnsubstanz, welche nur in geringer Menge gebildet wird, sich spaltet. Man findet in der That auch sowohl im Blutserum wie in dem Serum geronnener Fibrinogenlösungen eine, bei etwa $+ 64^{\circ}$ C. gerinnende, globulinähnliche Substanz, die vom Verf. Fibringlobulin genannt wurde. Die Frage, ob diese Substanz von vorneherein als Verunreinigung in der Fibrinogenlösung enthalten sei oder ob sie ein wahres Spaltungsprodukt darstelle, hat man indessen noch nicht ganz sicher entscheiden können.

Kalksalze
und
Gerinnung.

Es giebt auch andere Ansichten über das Wesen des Gerinnungsvorganges bei der Fibrinbildung, die indessen noch weniger sicher begründet sind. Die Thatsache, dass die löslichen Kalksalze für die Umwandlung des Fibrinogens in Fibrin nicht nothwendig sind, steht nicht im Widerspruche mit der andern Thatsache, dass sie für die Gerinnung des Blutes oder Plasmas anwesend sein müssen. Dieser scheinbare Widerspruch lässt sich nämlich, wie später gezeigt werden soll, durch besondere Verhältnisse des Blutplasmas erklären und man darf nicht übersehen, dass die Gerinnung des Blutes ein weit mehr verwickelter Vorgang als die Gerinnung einer Fibrinogenlösung ist, insofern als bei der ersteren auch andere Fragen, wie die Ursache des Flüssigbleibens des Blutes im Körper, der Ursprung des Fibrinfermentes, die Bedeutung der Formelemente für die Gerinnung u. a. in den Vordergrund treten. Ein näheres Eingehen auf die verschiedenen Hypothesen und Theorien der Blutgerinnung kann deshalb auch erst später geschehen.

Vorkommen
des Serum-
globulins.

Serumglobulin, von KÛHNE Paraglobulin, von ALEX. SCHMIDT fibrinoplastische Substanz und von PANUM¹⁾ Serumkaseïn genannt, kommt in Plasma, Serum, Lymphe, Trans- und Exsudaten, weissen und rothen Blutkörperchen und wahrscheinlich in mehreren thierischen Geweben und Formelementen, wenn auch in kleiner Menge, vor. Findet sich auch im Harn in mehreren Krankheiten.

Das Serumglobulin ist ohne Zweifel keine einheitliche Substanz, sondern ein Gemenge von zwei oder mehreren Proteïnsubstanzen, deren vollständige und sichere Trennung von einander noch nicht gelungen ist. Bei dieser Sachlage müssen die Angaben über die Eigenschaften des Serumglobulins natürlich etwas unsicher sein. Nach den bisherigen Erfahrungen hat es folgende Eigenschaften.

Es hat die allgemeinen Eigenschaften der Globuline. In feuchtem Zustande stellt es eine schneeweisse, feinflockige, gar nicht zähe oder elastische Masse dar. Wesentliche Unterschiede zwischen Serumglobulin und Fibrinogen sind übrigens folgende. Serumglobulinlösungen werden von NaCl, bis zur Sätti-

1) KÛHNE, Lehrbuch d. physiol. Chem. AL. SCHMIDT, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1861 u. 1862. PANUM, VIRCHOW'S Arch. 3 u. 4.

gung eit. getragen, nur unvollständig und von dem gleichen Volumen gesättigter Kochsalzlösung gar nicht gefällt. Die Gerinnungstemperatur ist bei einem Gehalte von 5—10 p. c. NaCl in der Lösung $+75^{\circ}$ C. Von $MgSO_4$ in Substanz, bis zur Sättigung eingetragen, wie auch von dem gleichen Volumen gesättigter Ammoniumsulfatlösung wird eine Serumglobulinlösung vollständig gefällt. Die sp. Drehung in salzhaltiger Lösung ist für Serumglobulin aus Rinderblut nach FRÉDERICQ¹⁾ $\alpha(D) = -47,8^{\circ}$.

Eigen-
schaften des
Serum-
globulins.

Nach K. MÖRNER giebt das Serumglobulin beim Sieden mit einer verdünnten Mineralsäure eine reduzierende Substanz. Ob dies daher rührt, dass die bisher als Serumglobulin bezeichnete Substanz ein Glykoproteid ist, oder daher, dass sie ein Gemenge von Globulin mit einem Glykoproteid darstellt, darüber wissen wir gegenwärtig nichts Sicheres. Nach ZANETTI soll indessen das Blutserum ein Glykoproteid enthalten²⁾.

Serumglobulin kann leicht aus Blutserum durch Neutralisation oder schwaches Ansäuern desselben mit Essigsäure und darauffolgende Verdünnung mit 10 bis 20 Vol. Wasser als eine feinflockige Fällung ausgeschieden werden. Zur weiteren Reinigung löst man den Niederschlag in verdünnter Kochsalzlösung oder in Wasser mit Hilfe von möglichst wenig Alkali und fällt dann von Neuem durch Verdünnen mit Wasser, bezw. durch Zusatz von ein wenig Essigsäure. Auch mittels Magnesium- oder Ammoniumsulfat kann das Serumglobulin aus dem Serum ausgeschieden werden; in diesem Falle ist es aber schwierig, die Salze durch Dialyse vollständig zu entfernen. Das aus Blutserum dargestellte Serumglobulin ist stets von Lecithin und Thrombin verunreinigt. Ein von Fibrin ferment nicht verunreinigtes Serumglobulin kann aus fermentfreien Transsudaten, wie bisweilen aus Hydrocoellflüssigkeiten, dargestellt werden, was also zeigt, dass Serumglobulin und Thrombin verschiedene Stoffe sind. Zum Nachweise und zur quantitativen Bestimmung des Serumglobulins kann man die Ausfällung mit Magnesiumsulfat bis zur Sättigung (Verf.) oder mit dem gleichen Volumen einer gesättigten neutralen Ammoniumsulfatlösung (HOFMEISTER und KAUDER und POHL³⁾) benutzen. Der Niederschlag wird behufs der quantitativen Bestimmung auf ein gewogenes Filtrum gesammelt, mit der fraglichen Salzlösung gewaschen, bei etwa 115° C. mit dem Filtrum getrocknet, dann mit kochend heissem Wasser zur vollständigen Entfernung der Salze ausgewaschen, mit Alkohol und Aether extrahirt, getrocknet, gewogen und zur Bestimmung der Asche verbrannt.

Darstellung.

Quantitative
Bestimmung.

Serumalbumin findet sich in reichlicher Menge in Blutserum, Blutplasma, Lymphe, Ex- und Transsudaten. Wahrscheinlich findet es sich auch in anderen thierischen Flüssigkeiten und Geweben. Dasjenige Eiweiss, welches unter pathologischen Verhältnissen in den Harn übergeht, besteht zu grossem, oft zum grössten Theil aus Serumalbumin.

Vorkommen
des Serum-
albumins.

1) Bull. Acad. Roy. de Belg. (2) **50**. Vergl. über das Paraglobulin im Uebrigen HAMMARSTEN, PFLÜGER'S Arch **17** u. **18**.

2) MÖRNER, Centralbl. f. Physiol. **7**. ZANETTI, Chem. Centralbl. 1898. **1**, S. 624.

3) HAMMARSTEN l. c., HOFMEISTER, KAUDER und POHL, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **20**.

In trockenem Zustande ist das Serumalbumin eine durchsichtige, gummi-ähnliche, spröde, hygroskopische Masse oder ein weisses Pulver, welches, ohne sich zu zersetzen, auf 100° C. erhitzt werden kann. Die Lösung in Wasser giebt die gewöhnlichen Reactionen der Albumine; die sp. Drehung wie auch die Gerinnungstemperatur hat man etwas wechselnd gefunden, was in erster Linie daher rührt, dass das Serumalbumin, wie es früher dargestellt wurde, ein Gemenge von mehreren Albuminen war. Dies ist zuerst von HALLIBURTON gezeigt worden, der drei bei verschiedenen Temperaturen gerinnende Serumalbumine, *Serine*, beobachtet hatte. GÜRBER hat im Pferdeblutserum ebenfalls drei verschiedene Serine gefunden, von denen zwei krystallisiren und das dritte amorph war. Für das krystallisirende Serin in dialysirter, salzfreier Lösung fand MICHEL¹⁾ die Gerinnungstemperatur 51—54° C.; sie stieg mit dem Salzgehalte. Die sp. Drehung war $\alpha(D) = -61^\circ$. Die elementäre Zusammensetzung war fast dieselbe wie die für das Gemenge der Albumine aus Pferdeblutserum vom Verf. gefundene (vergl. S. 133). Das eine Serin krystallisirte in hexagonalen Prismen, das andere in langen Nadeln. Die Gerinnung des Albumingemenges aus Serum geschieht gewöhnlich bei 70—85° C., hängt aber wesentlich von der Reaction und dem Salzgehalte ab. Die sp. Drehung desselben ist $\alpha(D) = -62,6—64,6^\circ$. Eine Lösung von Serumalbumin ist noch nie mit Sicherheit ganz frei von Mineralstoffen erhalten worden. Eine möglichst salzarme Lösung gerinnt weder beim Kochen noch nach Zusatz von Alkohol. Nach Zusatz von ein wenig Kochsalz gerinnt sie dagegen in beiden Fällen²⁾.

Das Serumalbumin unterscheidet sich von dem Albumin des Hühner-eiweisses dadurch, dass es stärker nach links dreht, dass seine durch starke Salzsäure erzeugte Fällung in einem Ueberschusse der Säure sich leicht wieder löst, dass es von Alkohol weit weniger leicht unlöslich wird, und endlich dadurch, dass es innerhalb des Organismus sich anders verhält. Das Eialbumin, in die Blutbahn eingeführt, geht nämlich in den Harn über, das Serumalbumin derselben Thierart von demselben Geschlechte dagegen nicht³⁾.

Zur Darstellung des Serumalbumingemenges entfernt man nach JOHANSSON zuerst das Globulin durch Sättigung mit Magnesiumsulfat bei etwa + 30° C. und filtrirt bei derselben Temperatur. Das erkaltete Filtrat wird von dem auskrystallisirten Salze getrennt und mit Essigsäure bis zu gegen 1 p. c. versetzt. Der entstandene Niederschlag wird abfiltrirt, ausgepresst, in Wasser unter Zusatz von Alkali zu neutraler Reaction gelöst und die Lösung dann durch Dialyse von Salzen befreit. Aus der dialysirten Lösung kann das Albumingemenge in fester Form erhalten werden entweder durch Eintrocknen der Lösung in gelinder Wärme oder auch durch Ausfällung mit Alkohol, welcher dann rasch

1) HALLIBURTON, *Journal of Physiol.* 5 u. 7. GÜRBER, *Sitzungsber. d. phys.-med. Gesellsch. zu Würzburg* 1894, S. 143; A. MICHEL, *Verhandl. d. phys.-med. Gesellsch. zu Würzburg.* 29, Nr. 3.

2) Ueber die Bezieh. d. Neutralsalze zur Hitzeerinnung vergl. mar: J. STARKE, *Sitzungsber. d. Gesellsch. f. Morph. u. Physiol. in München* 1897.

3) Vergl. O. WEISS, *PFLÜGER's Arch.* 65 u. 68.

Eigen-
schaften der
Serum-
albumine.

Unter-
schiede von
dem
Eialbumin.

Darstellung
und quanti-
tative Be-
stimmung.

entfernt wird. Ein anderes, ebenfalls gutes Verfahren rührt von STARKE¹⁾ her. Das krystallisirte Serumalbumin erhält man aus dem durch halbe Sättigung mit Ammoniumsulfat von Globulin befreiten Serum durch Zusatz von mehr Salz bis zur Trübung und weiteres Verfahren, wie in den Arbeiten von GÜRBER und MICHEL näher angegeben ist. Durch Ansäuern mit Essigsäure, nach den Angaben von HOPKINS und PINKETTS²⁾, kann die Krystallisation wesentlich beschleunigt werden. Zum Nachweise und zur quantitativen Bestimmung des Serumalbumins kann man das von dem mit Magnesiumsulfat ausgeschiedenen Globulin getrennte Filtrat zum Sieden, wenn nöthig nach Zusatz von ein wenig Essigsäure, erhitzen. Am einfachsten wird die Menge des Serumalbumins als Differenz zwischen dem Gesamteiweiss und dem Globulin berechnet.

Darstellung
und quanti-
tative Be-
stimmung.

Uebersicht der elementären Zusammensetzung der oben geschilderten und besprochenen Eiweissstoffe:

	C	H	N	S	O	
Fibrinogen	52,93	6,90	16,66	1,25	22,26	(HAMMARSTEN)
Fibrin	52,68	6,83	16,91	1,10	22,48	do.
Fibringlobulin	52,70	6,98	16,06	—	—	do.
Serumglobulin	52,71	7,01	15,85	1,11	23,32	do.
Serumalbumin (1)	53,06	6,85	15,94	1,80	22,25	do.
Serumalbumin (2)	52,25	6,65	15,88	2,25	22,97	do.

Das Serumalbumin (2) rührt von einem Exsudate vom Menschen, die übrigen Präparate dagegen vom Pferdeblut her. Das Fibrin ist aus filtrirtem Kochsalzplasma dargestellt worden.

Das Blutserum.

Wie oben gesagt, ist das Blutserum die klare Flüssigkeit, welche aus dem Blutkuchen bei der Zusammenziehung desselben ausgepresst wird. Von dem Plasma unterscheidet sich das Blutserum hauptsächlich durch die Abwesenheit von Fibrinogen und die Gegenwart von reichlichen Mengen Fibrinferment. Im Uebrigen enthalten Blutserum und Blutplasma, qualitativ genommen, dieselben Hauptbestandtheile.

Blutserum.

Das Blutserum ist eine klebrige Flüssigkeit, welche stärker alkalisch als das Blutplasma reagirt. Das spezifische Gewicht ist beim Menschen 1,027 bis 1,032, im Mittel 1,028. Die Farbe ist oft stärker oder schwächer gelblich, beim Menschen blässgelb mit einem Stiche ins Grünliche, beim Pferde oft bernsteingelb. Das Serum ist gewöhnlich klar; nach der Mahlzeit kann es jedoch, je nach dem Fettgehalte der Nahrung, opalisirend, trübe oder milchig weiss sein.

Eigen-
schaften des
Serums.

Ausser den oben besprochenen Stoffen sind im Blutplasma oder Blutserum folgende Bestandtheile gefunden worden.

Fett kommt in einer Menge von 1—7 p. m. bei nüchternen Thieren vor. Nach Aufnahme von Nahrung hat man viel grössere Mengen gefunden. Es sind ferner Seifen, Lecithin und Cholesterin gefunden worden. Das Cholesterin kommt nach HÜRTHE³⁾ wenigstens zum Theil als Fettsäureester (*Serolin* nach BOUDET) vor.

Fett.

1) JOHANSSON, Zeitschr. f. physiol. Chem. **9**; K. STARKE, Maly's Jahresber. **11**.

2) Journal of Physiol. **23**.

3) Zeitschr. f. physiol. Chem. **21** wo auch BOUDET citirt ist.

Zucker scheint ein physiologischer Bestandtheil des Plasmas zu sein, und nach den Untersuchungen von ABELES, EWALD, KÜLZ, v. MERING, SEEGEN und MIURA¹⁾ ist dieser Zucker Glukose. In dem Plasma fand OTTO neben dem Zucker eine andere, reduzierende, nicht gährungsfähige Substanz. Nach JACOBSEN und HENRIQUES²⁾ ist diese Substanz in Aether löslich und sie soll dem Jekorin nahe verwandt sein.

Diastase
und
Maltase.

Das Blutplasma wie auch die Lymphe enthält nach RÖHMANN, BIAL und HAMBURGER³⁾ theils *Diastase*, welche Stärke und Glykogen in Maltose, bezw. Isomaltose überführt, und theils ein die Maltose in Glykose spaltendes Enzym, eine *Glukase* oder *Maltase*.

Glykolyse
im Blute.

In dem gelassenen Blute nimmt, wie schon BERNARD⁴⁾ zeigte, der Zuckergehalt mehr oder weniger rasch ab. LÉPINE, welcher gemeinschaftlich mit BARRAL diese Abnahme der Zuckermenge besonders studirt hat, nennt sie *Glykolyse*. LÉPINE und BARRAL und ebenso ARTHUS haben gezeigt, dass die Glykolyse auch bei vollständiger Abwesenheit von Mikroorganismen stattfindet. Sie scheint durch ein lösliches, *glykolytisches Enzym* bedingt zu sein, dessen Wirksamkeit durch Erhitzen auf $+54^{\circ}$ C. vernichtet wird. Dieses Enzym stammt nach den drei letztgenannten Forschern von den weissen Blutkörperchen her und nach LÉPINE wird es von dem Pankreas an das Blut abgegeben. Nach LÉPINE kann es ferner durch eine Umwandlung von Diastase entstehen, eine Angabe, die indessen nach NASSE und FRAMM und PADERI unrichtig ist⁵⁾. Die Glykolyse ist übrigens nach NASSE, RÖHMANN und SPITZER⁶⁾ eine Oxydation, die nach den zwei letztgenannten Forschern durch ein Oxydationsferment bewirkt wird. Sie ist sicher nicht an ein Ueberleben der Zellen gebunden, ob sie aber ein vitaler oder nur ein postmortaler Vorgang sei, steht noch dahin⁷⁾.

Lipolyse.

Ausser den genannten Enzymen kommt im Serum nach den Beobachtungen von HANRIOT⁸⁾ auch ein *lipolytisches Enzym*, welches Neutralalfet

¹⁾ Vergl. namentlich: v. MERING, DU BOIS-REYMOND's Arch. 1877, wo man Litteraturangaben findet; SEEGEN, PFLÜGER's Arch. 40; MIURA, Zeitschr. f. Biologie. 32.

²⁾ OTTO, PFLÜGER's Arch. 35 (gute Uebersicht der älteren Litteratur über Zucker im Blute). JACOBSEN, Centralbl. f. Physiol. 6. S. 368. HENRIQUES, Zeitschrift f. physiol. Chem. 23.

³⁾ RÖHMANN; RÖHMANN und R. HAMBURGER, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 25 u. 27. PFLÜGER's Arch. 52 u. 60; BIAL, Ueber das diast. Form. etc. Inaug.-Diss. Breslau 1892 (ältere Litteratur). Vergl. ferner PFLÜGER's Arch. 52, 54 u. 55.

⁴⁾ Leçons sur le diabète. Deutsch von POSNER 1878, S. 120.

⁵⁾ Bezüglich der zahlreichen Aufsätze von LÉPINE und LÉPINE et BARRAL vergl man: Lyon médical. 62 und 63; Compt. rend 110, 112, 113 und 120; LÉPINE: le ferment glycolytique et la pathogénie du diabète. Paris 1891 und; Revue analytique et critique des travaux etc. in Arch. de méd. expér. Paris 1892. Revue de médecine 1895. ARTHUS, Arch. de Physiol. (5) 3 u. 4. NASSE und FRAMM, PFLÜGER's Arch. 63. PADERI, MALY's Jahresber. 26.

⁶⁾ Vergl. Kap. 1.

⁷⁾ Vergl. ARTHUS l. c., COLENERANDER, MALY's Jahresber. 22, RYWOSCH, Centralbl. f. Physiol. 11, S. 495.

⁸⁾ Compt. rend. Soc. biol. 48 und Compt. rend. 123.

spaltet, vor. Diese lipolytische Fähigkeit ist nicht zu verwechseln mit einer anderen, von COHNSTEIN und MICHAELIS¹⁾ beobachteten, welche darin besteht, dass das Fett (Chylusfett) bei Gegenwart von Sauerstoff in eine wasserlösliche, noch unbekannte Substanz umgesetzt wird. Diese Fähigkeit ist an die körperlichen Elemente des Blutes gebunden.

Das Serum enthält umgekehrt auch Stoffe unbekannter Art, welche die Fähigkeit haben, die Wirkung einiger Enzyme, wie Lab, Pepsin und Trypsin zu verhindern²⁾.

Unter den Stoffen, welche im Blute gefunden worden und welche ohne Zweifel zum kleineren oder grösseren Theile im Plasma sich vorfinden, sind ausserdem zu nennen: *Harnstoff*, *Harnsäure* (im Menschenblute von ABELES³⁾ gefunden), *Kreatin*, *Karbaminsäure*, *Paramilchsäure* und *Hippursäure*. Unter pathologischen Verhältnissen hat man Xanthinkörper, Leucin, Tyrosin und Gallenbestandtheile gefunden.

Extraktivstoffe.

Die *Farbstoffe* des Blutserums sind nur wenig bekannt. Im Pferdeblutserum kommt oft Gallensfarbstoff, Bilirubin, neben anderen Farbstoffen vor. Der gelbe Farbstoff des Serums scheint der Gruppe der *Lutöne*, welche oft auch *Lipochrome* oder Fettfarbstoffe genannt werden, zu gehören. Aus Rinderblutserum konnte KRUKENBERG⁴⁾ mit Amylalkohol ein sogen. Lipochrom isoliren, dessen Lösung zwei Absorptionsstreifen zeigte, von denen der eine die Linie *F* einschliesst und der andere zwischen *F* und *G* liegt.

Farbstoffe.

Die *Mineralstoffe* sind im Serum und im Blutplasma qualitativ, aber nicht quantitativ, dieselben. Ein Theil des Calciums, des Magnesiums und der Phosphorsäure wird nämlich bei der Gerinnung mit dem Faserstoff ausgeschieden. Mittels Dialyse können im Serum Chlornatrium, welches die Hauptmasse oder 60–70 p. c. sämtlicher Mineralstoffe des Serums ausmacht, ferner Kalksalze, Natriumkarbonat nebst Spuren von Schwefelsäure, Phosphorsäure und Kalium direkt nachgewiesen werden⁵⁾. Im Serum glaubt man auch Spuren von Kieselsäure, Fluor, Kupfer, Eisen, Mangan und Ammoniak gefunden zu haben. Wie in den thierischen Flüssigkeiten überhaupt, sind im Blutserum Chlor und Natrium vorherrschend gegenüber der Phosphorsäure und dem Kalium (dessen Vorkommen im Serum sogar angezweifelt worden ist. Die in der Asche gefundenen Säuren sind zur Sättigung sämtlicher darin gefundener Basen nicht hinreichend, ein Verhalten, welches zeigt, dass ein Theil der letzteren an organische Substanzen, wahrscheinlich Eiweiss, gebunden ist). Dies stimmt auch damit überein, dass die Hauptmasse des Alkalis nicht als diffusible Alkaliverbindungen, Carbonate und Phosphate, sondern als nichtdiffusible Verbindungen, Eiweissalkaliverbindungen, im Serum enthalten ist. Im Pferdeblut-

Mineralstoffe.

1) PFLÜGER's Arch 65 u. 69.

2) Vergl. RÖDÉN, Maly's Jahresber. 17: M. HAHN, Berlin, klin. Wochenschr. 34.

3) Wien. med. Jahrbücher 1887.

4) Sitzungsber. d. Jen. Gesellsch. f. Med. 1885.

5) Vergl. GÜRBER, Verhandl. d. phys.-med. Gesellsch. zu Würzburg 23.

serum waren nach HAMBURGER¹⁾ von dem Alkali 37 p. c. diffusibel und 63 p. c. nicht diffusibel.

Die Gase des Blutserums, welche hauptsächlich aus Kohlensäure mit nur wenig Stickstoff und Sauerstoff bestehen, sollen bei Besprechung der Blutgase abgehandelt werden.

Wegen der Schwierigkeit, Plasma zu gewinnen, sind nur wenige Analysen von solchem ausgeführt worden. Als Beispiele werden hier die für Pferdeblutplasma gefundenen Werthe angegeben. Die Analyse Nr. 1 ist von HOPPE-SEYLER ausgeführt worden²⁾. Nr. 2 enthält die Mittelzahlen von drei vom Verf. herrührenden Analysen. Die Zahlen beziehen sich auf 1000 Theile Plasma.

Zusammen-
setzung des
Plasmas.

	Nr. 1	Nr. 2
Wasser	908,4	917,6
Feste Stoffe	91,6	82,4
Gesamteiweiss	77,6	69,5
Fibrin	10,1	6,5
Globulin	—	38,4
Serumalbumin	—	24,6
Fett	1,2	} 12,9
Extraktivstoffe	4,0	
Lösliche Salze	6,4	
Unlösliche Salze	1,7	

Ausführliche Analysen des Blutserums von mehreren Haussäugethieren hat AEDERHALDEN ausgeführt. Aus diesen Analysen, wie aus den vom Verf. am Serum von Menschen, Pferd und Rind ausgeführten geht hervor, dass der Gehalt an festen Stoffen gewöhnlich um 70—97 p. m. schwankt. Die Hauptmasse der festen Stoffe besteht aus Eiweiss, etwa 55—84 p. m. Beim Huhn fand Verf. viel niedrigere Werthe, nämlich 54 p. m. feste Stoffe mit nur 39,5 p. m. Eiweiss und beim Frosch fand HALLIBURTON nur 25,4 p. m. Eiweiss. Die Relation zwischen Globulin und Serumalbumin ist, wie die Analysen vom Verf., HALLIBURTON und RUBBRECHT³⁾ gezeigt haben, bei verschiedenen Thieren eine sehr verschiedene, kann aber auch bedeutend bei derselben Thierart schwanken. Beim Menschen fand Verf. mehr Serumalbumin als Globulin und die Relation Serumglobulin: Serumalbumin war gleich 1:1,5. Bezüglich der Menge der übrigen organischen Serumbestandtheile wird auf die ausführlichen Analysen AEDERHALDEN's hingewiesen.

Quantitative Zu-
sammensetzung des
Blutserums.

Die Menge der Mineralstoffe im Serum ist von mehreren Forschern bestimmt worden. Aus den Analysen ergibt sich, dass zwischen Menschen- und Thierblutserum eine recht grosse Uebereinstimmung besteht; und es dürfte deshalb auch genügend sein, die von C. SCHMIDT⁴⁾ an (1) Menschenblutserum und die

1) Eine Methode zur Trennung etc. DU BOIS-REYMOND's Arch. 1898.

2) Cit. nach v. GORTL-BESANEZ. Lehrbuch der physiol. Chem. 4. Aufl. S. 346.

3) AEDERHALDEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 25. HAMMARSTEN, PFLÜGER's Arch. 17. HALLIBURTON, Journ. of Physiol. 7. RUBBRECHT, Travaux du laboratoire de l'institut de physiologie de Liège 5. 1896.

4) Cit. nach HOPPE-SEYLER, Physiol. Chem. 1881. S. 439.

von BUNGE und ABDERHALDEN (2) für Serum von Rind, Stier, Schaf, Ziege, Schwein, Kaninchen, Hund und Katze gefundenen Zahlen hier mitzutheilen. Sämmtliche Zahlen beziehen sich auf 1000 Gewichtstheile Serum.

	1	2
K ₂ O	0,387—0,401	0,226—0,270
Na ₂ O	4,290—4,290	4,251—4,442
Cl	3,565—3,659	3,627—4,170
CaO	0,155—0,155	0,110—0,131
MgO	0,101	0,040—0,046
P ₂ O ₅ (anorg.) .		0,052—0,085

Gehalt des Serums an Mineralstoffen.

Der Gehalt an NaCl beträgt rund 6 p. m. und es ist bemerkenswerth, dass dieser Gehalt an NaCl ziemlich konstant bleibt, so dass ein mit der Nahrung aufgenommenener Ueberschuss an NaCl mit dem Harn rasch eliminiert wird, während bei einer an Chloriden armen Nahrung der Gehalt des Blutes an solchen zwar zuerst etwas sinkt, dann aber durch Aufnahme von Chloriden aus den Geweben wieder steigt. Die Ausscheidung von Chloriden mit dem Harn ist dabei vermindert.

Verhalten der Chloride.

II. Die Formelemente des Blutes.

Die rothen Blutkörperchen.

Beim Menschen und Säugethieren (mit Ausnahme des Lamas, Kameels und deren Verwandten) sind die Blutkörperchen runde, bikonkave Scheiben ohne Membran und Kern. Bei den obengenannten Säugethieren (dem Kameele etc.) wie auch bei Vögeln, Amphibien und Fischen (mit Ausnahme von den Cyclostomen) sind sie dagegen im Allgemeinen kernführend, mehr oder weniger elliptisch. Die Grösse ist bei verschiedenen Thieren wechselnd. Beim Menschen haben sie einen Durchmesser von im Mittel 7 à 8 μ ($\mu = 0,001$ mm) und eine grösste Dicke von 1,9 μ . Sie sind schwerer als das Blutplasma oder Serum und sinken deshalb in diesen Flüssigkeiten unter. In dem entleerten Blute lagern sie sich bisweilen mit den Oberflächen an einander und können dabei geldrollenähnliche Bildungen darstellen. Die Ursache hierzu ist unbekannt; da eine solche Geldrollenbildung aber auch in dem defibrinirten Blute zu Stande kommt, hat sie anscheinend nichts mit der Fibrinbildung zu thun. Von der ungleichen Senkungsgeschwindigkeit der Blutkörperchen im defibrinirten und nicht defibrinirten Blute ausgehend, ist BIERNACKI¹⁾ zu der Ansicht gelangt, dass die Blutsedimentirung kein rein mechanischer Vorgang ist, sondern daher rührt, dass die Blutkörperchen im lebenden Blute Plasma in ihrem Innern enthalten und dasselbe beim Absterben abgeben.

Rothe Blutkörperchen.

Die Anzahl der rothen Blutkörperchen ist im Blute verschiedener Thierarten wesentlich verschieden. Beim Menschen kommen gewöhnlich in je 1 cmm, beim Manne 5 Millionen und beim Weibe 4 à 4,5 Millionen vor.

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. 19 u. 23.

Beim Verdünnen des Blutes mit Wasser, beim abwechselnden Gefrierenlassen und Wiederaufbauen desselben wie auch beim Schütteln desselben mit Aether oder bei Einwirkung von Chloroform oder Galle auf das Blut findet eine merkbare Veränderung statt. Der Blutfarbstoff, welcher in den Blutkörperchen wohl kaum frei, sondern wahrscheinlich an irgend eine andere Substanz gebunden ist, wird hierbei frei und geht in Lösung über, während der Rest eines jeden Blutkörperchens eine gequollene Masse darstellt. Bei Durchleitung von Kohlensäure, bei vorsichtigem Zusatze von Säure, sauren Salzen, Jodtinktur oder einigen anderen Stoffen verdichtet sich dieser eiweissreiche Rest wieder und kann in mehreren Fällen die Form des Blutkörperchens wieder erhalten. Diesen Rest hat man das *Stroma* der rothen Blutkörperchen genannt.

Verhalten
der Blut-
körperchen
zu Wasser,
Aether, etc.

Zur Isolirung der Stromata der Blutkörperchen wäscht man zuerst die letzteren in der Weise, dass man das Blut mit 10—20 Vol. Kochsalzlösung von 1—2 p. c. verdünnt und dann das Gemenge centrifugirt oder bei niedriger Temperatur stehen lässt. Dieses Verfahren wird einige Male wiederholt, bis die Blutkörperchen vom Serum befreit worden sind. Die so gereinigten Blutkörperchen werden nach WOOLDRIDGE mit dem 5—6 fachen Volumen Wasser vermischt und dann ein wenig Aether zugesetzt, bis anscheinend vollständige Lösung eingetreten ist. Die Leukocyten setzen sich allmählich zum Boden, was durch Centrifugiren beschleunigt werden kann, und die von ihnen getrennte Flüssigkeit wird dann sehr vorsichtig mit einer einprozentigen Lösung von KHSO_4 versetzt, bis sie etwa so dickflüssig wie das ursprüngliche Blut wird. Die ausgeschiedenen Stromata werden auf Filtrum gesammelt und rasch ausgewaschen.

Darstellung
der
Stromata.

Als Bestandtheile des Stromas fand WOOLDRIDGE *Lecithin*, *Cholesterin*, *Nukleoalbumin* und ein *Globulin*, welches von HALLIBURTON als *Zelloglobulin* bezeichnet wurde und nach ihm ein Nukleoproteid ist. Sonst konnten aber von HALLIBURTON und FRIEND keine Nukleinsubstanzen, ebensowenig wie Serumalbumin und Albumosen, nachgewiesen werden. Die kernhaltigen rothen Blutkörperchen der Vögel enthalten nach PLÓSZ und HOPPE-SEYLER¹⁾ *Nuklein* und einen in Kochsalzlösung von 10 p. c. zu einer schleimigen Masse aufquellenden Eiweisskörper, welcher der in den lymphoiden Zellen vorkommenden hyalinen Substanz (*hyaline Substanz* von ROVIDA vergl. S. 103) nahe verwandt zu sein scheint. Die kernfreien rothen Blutkörperchen sind im Allgemeinen sehr arm an Eiweiss und reich an Hämoglobin; die kernhaltigen sind reicher an Eiweiss und ärmer an Hämoglobin als die kernfreien.

Stromabestandtheile.

Gallertartige, dem Aussehen nach fibrinähnliche Eiweissstoffe können unter Umständen aus den rothen Blutkörperchen erhalten werden. Derartige

1) WOOLDRIDGE, DU BOIS-REYMOND's Arch. 1881. S. 387; HALLIBURTON und FRIEND, Journal of Physiol. 10; HALLIBURTON, ebenda 18; PLÓSZ, HOPPE-SEYLER, Med. chem. Unters. S. 510.

fibrinähnliche Massen hat man beobachtet nach Gefrierenlassen und Wiederaufthauen des Blutkörperchensedimentes, bei starken elektrischen Entladungen einer Leydener Flasche durch das Blut, beim Auflösen der Blutkörperchen einer Thierart in dem Serum einer anderen (LANDOIS' „Stromafibrin“) u. s. w. In keinem von diesen Fällen ist es jedoch bewiesen, dass es hier in der That um eine, auf Kosten des Stromas stattfindende Fibrinbildung sich gehandelt hat. Nur für die rothen Blutkörperchen des Froschblutes scheint es bewiesen zu sein, dass sie Fibrinogen enthalten (ALEX. SCHMIDT und SEMMER¹).

Stroma-
fibrin.

Die *Mineralstoffe* der rothen Blutkörperchen sollen im Zusammenhange mit der quantitativen Zusammensetzung der letzteren abgehandelt werden.

Der in physiologischer Hinsicht wichtigste Bestandtheil der Blutkörperchen scheint der rothe Farbstoff zu sein.

Blutfarbstoffe.

In den rothen Blutkörperchen kommt nach HOPPE-SEYLER'S²) Ansicht der Farbstoff nicht frei, sondern an eine andere Substanz gebunden vor. Der krystallisirende Farbstoff, das Hämoglobin, bezw. Oxyhämoglobin, welcher aus dem Blute isolirt werden kann, ist nach ihm als ein Spaltungsprodukt dieser Verbindung aufzufassen, und er verhält sich in mehreren Hinsichten anders als die fragliche Verbindung selbst. So ist z. B. letztere in Wasser unlöslich und nicht krystallisirbar. Sie wirkt stark zersetzend auf Wasserstoffhyperoxyd, ohne dabei selbst oxydirt zu werden; sie zeigt einigen chemischen Reagenzien (wie Kaliumferricyanid) gegenüber eine grössere Resistenz als der freie Farbstoff und endlich soll sie wesentlich leichter als dieser an das Vakuum ihren locker gebundenen Sauerstoff abgeben. Zum Unterschiede von den Spaltungsprodukten, dem Hämoglobin und dem Oxyhämoglobin, nannte HOPPE-SEYLER die Blutfarbstoffverbindung der venösen Blutkörperchen *Phlebin* und die der arteriellen *Arterin*. Da indessen die obengenannte Verbindung des Blutfarbstoffes mit einem anderen Stoffe, wie z. B. dem Lecithin, wenn sie überhaupt existirt, nicht näher studirt worden ist, beziehen sich die folgenden Angaben nur auf den freien Farbstoff, das Hämoglobin.

Farbstoff-
der Blut-
körperchen.

Die Farbe des Blutes rührt theils von *Hämoglobin* (bezw. *Pseudohämoglobin* s. unten), und theils von der molekularen Verbindung desselben mit Sauerstoff, dem *Oxyhämoglobin*, her. In dem Erstückerblute findet sich fast ausschliesslich Hämoglobin (und Pseudohämoglobin), im arteriellen Blute unverhältnissmässig überwiegend Oxyhämoglobin und in dem venösen Blute ein Gemenge der genannten Farbstoffe. Blutfarbstoff findet sich ausserdem in quer-gestreiften wie auch in einigen glatten Muskeln und endlich auch in Lösung

Vorkommen
des Hämog-
globins.

¹) LANDOIS, Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1874. S. 421; SCHMIDT, PFLÜGER'S Arch. **11**. S. 550—559.

²) Zeitschr. f. physiol. Chem. **13** S. 479.

bei verschiedenen Evertebraten. Die Menge des Hämoglobins im Menschenblute kann zwar unter verschiedenen Verhältnissen etwas schwanken, beträgt aber im Mittel etwa 14 p. c. oder, auf 1 kg Körpergewicht berechnet, 8,5 g.

Das Hämoglobin gehört zu der Gruppe der Proteide und als nächste Spaltungsprodukte liefert es, nebst sehr kleinen Mengen von flüchtigen fetten Säuren und anderen Stoffen, hauptsächlich *Eiweiss* und einen eisenhaltigen Farbstoff, *Hämochromogen* (gegen 4 p. c.), welches bei Gegenwart von Sauerstoff leicht zu *Hämatin* oxydirt wird.

Wie schon HOPPE-SEYLER hervorgehoben hatte und später SCHUNCK und MARCHLEWSKI näher gezeigt haben, besteht eine nahe Verwandtschaft zwischen dem Chlorophyll und dem Blutfarbstoffe, indem ein Derivat des ersteren, das Phylloporphyrin, in allen wesentlichen Hinsichten einem Derivate des Blutfarbstoffes, dem Hämatoporphyrin, äusserst nahe steht. Beide Stoffe geben Pyrrolreaktionen und sie scheinen beide aus einer Muttersubstanz aufgebaut zu sein, ein Verhalten, dessen grosse biologische Bedeutung NENCKI¹⁾ ausführlicher entwickelt hat.

Das aus verschiedenen Blutarten dargestellte Hämoglobin hat nicht ganz dieselbe Zusammensetzung, was auf das Vorkommen von verschiedenen Hämoglobinen hinzudeuten scheint. Leider stimmen jedoch nicht immer die von verschiedenen Forschern ausgeführten Analysen von Hämoglobin derselben Blutart gut untereinander, was vielleicht von der etwas abweichenden Darstellungsmethode herrühren kann. Als Beispiele von der Zusammensetzung verschiedener Hämoglobine werden folgende Analysen hier angeführt.

Hämoglobin von	C	H	N	S	Fe	O	P ₂ O ₅	
Hund	53,85	7,32	16,17	0,39	0,43	21,84	—	(HOPPE-SEYLER)
do.	54,57	7,22	16,38	0,568	0,326	20,93	—	(JACQUET)
Pferd	54,87	6,97	17,31	0,650	0,470	19,73	—	(KOSSEL)
do.	51,15	6,76	17,94	0,390	0,335	23,43	—	(ZINOFFSKY)
Rind	54,66	7,25	17,70	0,447	0,400 ^{v)}	19,543	—	(HÜFNER)
Schwein	54,17	7,38	16,23	0,660	0,430	21,360	—	(OTTO)
do.	54,71	7,38	17,43	0,479	0,399	19,602	—	(HÜFNER)
Meerschweinchen	54,12	7,36	16,78	0,580	0,480	20,680	—	(HOPPE-SEYLER)
Eichhörnchen	54,09	7,39	16,09	0,400	0,590	21,440	—	(do.)
Gans	54,26	7,10	16,21	0,540	0,430	20,690	0,77	(do.)
Huhn	52,47	7,19	16,45	0,857	0,335	22,500	0,197	(JACQUET).

Ob der Gehalt des Vogelbluthämoglobins an Phosphor von einer Verunreinigung herrührt oder nicht, ist schwer zu entscheiden. Nach IXOKO ist das Gänsebluthämoglobin eine Verbindung zwischen Nukleinsäure und Hämoglobin. In dem Hämoglobin vom Pferde (ZINOFFSKY), Schweine und Rind (HÜFNER) kommen auf je 1 Atom Eisen 2, in dem Hundehämoglobin dagegen (JACQUET) 3 Atome Schwefel. Aus den elementaranalytischen Daten wie auch

1) SCHUNCK und MARCHLEWSKI, *Annal. d. Chem. u. Pharm.* 278, 284, 288, 290. NENCKI, *Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch.* 29.

*) Der Gehalt des Rinderhämoglobins an Eisen beträgt nach neueren Bestimmungen von HÜFNER und JACQUET (*Du Bois-Reymond's Arch.* 1894 S. 175) als Mittel (aus 5 Analysen) 0,336 Prozent.

aus der Menge des locker gebundenen Sauerstoffes hat HÜFNER¹⁾ für das Hundebloodhämoglobin das Molekulargewicht 14129 und die Formel $C_{636}H_{1025}N_{164}FeS_3O_{181}$ berechnet. Das Molekulargewicht ist also jedenfalls sehr hoch. Das Hämoglobin der verschiedenen Blutarten hat nicht nur, wie oben gezeigt, eine verschiedene Zusammensetzung, sondern auch eine verschiedene Löslichkeit und Krystallform und einen verschiedenen Krystallwassergehalt, was gewöhnlich durch die Annahme, dass es mehrere verschiedene Hämoglobine gebe, erklärt wird. Diese Annahme hat in neuerer Zeit in BOHR einen eifrigen Vertreter gefunden. Durch fraktionierte Krystallisation von Hunde- und Pferdeblutoxyhämoglobin ist es nämlich BOHR gelungen, Hämoglobinpräparate von ungleicher sauerstoffbindender Fähigkeit und ein wenig verschiedenem Eisengehalte darzustellen. Aus dem Pferdeblute hatte schon früher HOPPE-SEYLER zwei verschiedene Formen von Hämoglobinkrystallen erhalten, und aus sämmtlichen diesen Beobachtungen zieht BOHR den Schluss, dass das Hämoglobin derselben Thierart ein Gemenge verschiedener Hämoglobine sei. Diesen Angaben gegenüber hat indessen HÜFNER²⁾ gezeigt, dass im Rinderblute nur ein Hämoglobin vorhanden ist und dass Aehnliches wahrscheinlich auch für das Blut mehrerer anderer Thiere gilt.

Formel und Molekulargewicht.

Oxyhämoglobin, früher auch Hämoglobulin oder Hämato-krystallin genannt, ist eine molekulare Verbindung von Hämoglobin und Sauerstoff. Auf je 1 Molekül Hämoglobin kommt nach der gewöhnlichen Annahme 1 Mol. Sauerstoff; und die Menge locker gebundenen Sauerstoffes, welche von 1 g Hämoglobin (von Rindern) gebunden wird, ist von HÜFNER³⁾ zu 1,34 cem (bei 0° C. und 760 mm Hg berechnet) bestimmt worden.

Oxyhämoglobin.

Nach BOHR liegt die Sache indessen anders. Er unterscheidet je nach der absorbirten Sauerstoffmenge vier verschiedene Oxyhämoglobine, nämlich α -, β -, γ - und δ -Oxyhämoglobin, welche alle dasselbe Absorptionsspektrum zeigen, von denen aber 1 g Hämoglobin resp. circa 0,4; 0,8; 1,7 und 2,7 cem Sauerstoff bei Zimmertemperatur und einem Sauerstoffdruck von 150 mm Quecksilber bindet. Das Oxyhämoglobin γ ist das gewöhnliche, welches nach der üblichen Darstellungsmethode erhalten wird. Als α -Oxyhämoglobin bezeichnet BOHR das durch Lufttrocknung des γ -Oxyhämoglobins erhaltene Krystallpulver. Wird dieses α -Oxyhämoglobin in Wasser gelöst, so geht es unter Erhöhung des Eisengehaltes (ohne Zersetzung?) in β -Hämoglobin über. Eine in einer zugeschmolzenen Röhre aufbewahrte Lösung von γ -Oxyhämoglobin kann unter nicht näher bekannten Umständen in δ -Oxyhämoglobin übergehen. Nach HÜFNER³⁾ handelt es sich indessen hier nur um Gemengen von genuinem und theilweise zersetztem Hämoglobin.

Verschiedene Oxyhämoglobine.

Die Fähigkeit des Hämoglobins, Sauerstoff aufzunehmen, scheint eine Funktion von dem Eisengehalte desselben zu sein, und wenn dieser letztere zu

1) HOPPE-SEYLER, Med. chem. Unters. S. 370; JACQUET, Zeitschr. f. physiol. Chem. **14**; KOSSEL, ebenda **2** S. 150; ZINOFFSKY, ebenda **10**; HÜFNER, Beitr. z. Physiol., Festschr. f. C. LUDWIG 1887 S. 74—81, Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) **22**; OTTO, Zeitschr. f. physiol. Chem. **7**; INOKO, ebenda **18**.

2) BOHR: Sur les combinaisons de l'hémoglobine avec l'oxygène. Extrait du Bulletin de l'Académie Royale Danoise des sciences. 1890. Vergl. auch Centrabl. f. Physiol. **4** S. 249. HOPPE-SEYLER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **2**; HÜFNER, DU BOIS-REYMOND'S Arch. 1894.

3) DU BOIS-REYMOND'S Arch. 1894.

Menge des
Sauerstoffes
in dem Oxy-
hämog-
lobin.

etwa 0,33—0,40 p. c. berechnet wird, würde also 1 Atom Eisen in dem Hämoglobin am nächsten etwa 2 Atomen = 1 Moleküle Sauerstoff entsprechen. Die Verbindung des Hämoglobins mit Sauerstoff ist, wie gesagt, eine lockere, dissociable, und die Menge des von einer Hämoglobulinlösung aufgenommenen Sauerstoffes hängt also von dem bei jeder Temperatur herrschenden Sauerstoffpartiärdrucke ab. Dementsprechend kann auch aus einer Oxyhämoglobulinlösung sämtlicher Sauerstoff mittels des Vakuums, besonders beim gelinden Erwärmen, oder mittels Durchleitung von einem indifferenten Gase ausgetrieben werden, so dass die Lösung nur Hämoglobin enthält. Umgekehrt nimmt das Hämoglobin ausserordentlich begierig Sauerstoff auf und geht in Oxyhämoglobin über. Das Oxyhämoglobin wird allgemein als eine schwache Säure aufgefasst.

Oxyhämog-
lobin-
krystalle.

Das Oxyhämoglobin ist aus mehreren Blutarten in Krystallen erhalten worden. Die Krystalle sind blutroth, durchsichtig, seidglänzend und können 2—3 mm lang sein. Das Oxyhämoglobin des Eichhörnchenblutes krystallisiert in sechsseitigen Tafeln des hexagonalen Systems, die übrigen Blutarten dagegen liefern Nadeln, Prismen, Tetraëder oder Tafeln, welche dem rhombischen Systeme angehören. Der Gehalt an Krystallwasser ist in verschiedenen Oxyhämoglobinen ein verschiedener, 3—10 p. c. Bei niedriger Temperatur über Schwefelsäure vollständig getrocknet, können die Krystalle ohne Zersetzung auf 110—115° C. erhitzt werden. Bei höherer Temperatur, etwas über 160° C., zersetzen sie sich, geben einen Geruch nach verbranntem Horne ab und hinterlassen nach vollständiger Verbrennung eine aus Eisenoxyd bestehende Asche. Die Oxyhämoglobinkrystalle der schwer krystallisirenden Blutarten, wie Menschen-, Rinder- und Schweineblut, sind in Wasser leicht löslich. Schwerer löslich sind in folgender Ordnung die leicht krystallisirenden Oxyhämoglobine aus Pferde-, Hunde-, Eichhörnchen- und Meerschweinchenblut. In sehr verdünnter Lösung von Alkalikarbonat löst sich das Oxyhämoglobin leichter als in reinem Wasser und jene Lösung scheint etwas haltbarer zu sein. Bei Gegenwart von ein wenig zu viel Alkali wird das Oxyhämoglobin jedoch rasch zersetzt. In absolutem Alkohol können die Krystalle ohne Entfärbung unlöslich werden. Nach NENCKI¹⁾ sollen sie dabei in eine isomere oder polymere Modifikation, von ihm *Parahämoglobin* genannt, übergehen. In Aether, Chloroform, Benzol und Schwefelkohlenstoff ist das Oxyhämoglobin unlöslich.

Löslichkeit.

Verhalten zu
Reagenzien.

Eine Lösung von Oxyhämoglobin in Wasser wird von vielen Metallsalzen nicht aber von Bleizucker oder Bleiessig gefällt. Beim Erwärmen der wässrigen Lösung zersetzt sich das Oxyhämoglobin bei 60 à 70° C., und es spalten sich Eiweiss und Hämatin ab. Ebenso wird es leicht von Säuren, Alkalien und mehreren Metallsalzen zersetzt. Es giebt auch mit mehreren Eiweissreagenzien die gewöhnlichen Eiweissreaktionen, wobei erst eine Zersetzung mit Abspaltung von Eiweiss stattfindet.

Das Oxyhämoglobin kann, wenn es selbst allmählich oxydirt wird, durch

¹⁾ NENCKI und SIEBER, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 18.

Zerlegung von neutralem Sauerstoff den Sauerstoff aktiviren und also wie ein „Ozonerreger“ wirken (PFLÜGER¹⁾). Es hat indessen auch eine andere Beziehung zu dem Ozon, indem es nämlich als sogen. „Ozonüberträger“ die Fähigkeit besitzt, die Einwirkung des in gewissen Reagenzien (Terpentinöl) enthaltenen Ozons auf Ozonreagenzien (Guajactinktur) zu vermitteln.

Eine genügend verdünnte Lösung von Oxyhämoglobin, bezw. von arteriellem Blute zeigt in dem Spektrum zwei Absorptionsstreifen zwischen den FRAUENHOFER'schen Linien *D* und *E*. Der eine Streifen α , welcher weniger breit, aber dunkler und schärfer ist, liegt an der Linie *D*, der zweite, breitere aber weniger scharf begrenzte und weniger dunkle Streifen β liegt bei *E*. Diese Streifen sind noch bei einem Gehalte von 0,1 p. m. Oxyhämoglobin in einer Flüssigkeitsschicht von 1 cm Dicke sichtbar. Bei stärkerer Verdünnung verschwindet erst der Streifen β . Bei zunehmender Konzentration der Lösung werden die zwei Streifen breiter, der Zwischenraum zwischen ihnen wird kleiner oder schwindet ganz, und gleichzeitig werden die blauen und violetten Theile des Spektrums mehr verdunkelt. Durch sein Verhalten zu reduzierenden Stoffen (vergl. unten) kann das Oxyhämoglobin, zum Unterschiede von anderen Farbstoffen mit ähnlichem Absorptionsspektrum, noch weiter erkannt werden²⁾.

Ozonüberträger.

Spektrum des Oxyhämoglobins.

Zur Darstellung der Oxyhämoglobinkristalle ist eine grosse Zahl von verschiedenen Verfahrungsweisen angegeben worden, welche indessen in den Hauptzügen mit dem folgenden, von HOPPE-SEYLER angegebenen Verfahren übereinstimmen. Die gewaschenen Blutkörperchen (am besten aus Hunde- oder Pferdeblut), werden mit 2 Vol. Wasser ausgerührt und dann mit Aether geschüttelt. Nach Abgiessen des Aethers und Verdunstenlassen des von der dunkel lackfarbigen Blutlösung zurückgehaltenen Aethers in offenen Schalen an der Luft kühlt man die filtrirte Blutlösung auf 0° C. ab, setzt $\frac{1}{4}$ Vol. ebenfalls abgekühlten Alkohols unter Umrühren zu und lässt einige Tage bei — 5° bis — 10° C. stehen. Die abgeschiedenen Krystalle können durch Auflösung in Wasser von etwa 35° C., Abkühlen und Zusatz von abgekühltem Alkohol, wie oben, wiederholt unkrystallisirt werden. Zuletzt werden sie mit abgekühltem alkoholhaltigem Wasser ($\frac{1}{4}$ Vol. Alkohol) gewaschen und im Vakuum bei 0° C. oder einer niedrigeren Temperatur getrocknet. Nach GSCHIEDLEN³⁾ Erfahrung können aus schwer krystallisirenden Blutarten Oxyhämoglobinkristalle erhalten werden, wenn man das Blut erst in zugeschmolzenen Röhren ein wenig faulen lässt. Nach dem Schütteln mit Luft, wodurch das Blut wieder arteriell wird, kann man dann wie oben verfahren.

Darstellung der Oxyhämoglobinkristalle.

Zur Darstellung von Oxyhämoglobinkristallen im Kleinen aus leicht krystallisirenden Blutarten ist es oft genügend, ein Tröpfchen Blut auf dem Objektglase mit ein wenig Wasser anzurühren und das Gemenge dermassen eintrocknen zu lassen, dass der Tropfen von einem eingetrockneten Ringe umgeben ist. Nach dem Auflegen des Deckgläschens treten dann allmählich, von dem getrockneten Ringe ausgehend, Krystalle auf. Noch sicherer kommt man zum Ziele, wenn

1) PFLÜGER's Arch. 10.

*) Ueber die Absorption der ultravioletten Strahlen durch Blutfarbstoff liegt in der Zeitschrift f. Biologie 34 eine Untersuchung von GAMGEE vor. (Hier sind auch frühere Untersuchungen berücksichtigt worden).

2) HOPPE-SEYLER, Med. chem. Unters. S. 181; GSCHIEDLEN, PFLÜGER's Arch. 16.

man ein wenig, mit etwas Wasser vermischtes Blut in einem Reagenzglas mit Aether schüttelt und dann einen Tropfen der nunteren dunkelgefärbten Flüssigkeit wie oben auf dem Objektglase behandelt.

Hämoglobin, auch **reduziertes Hämoglobin** oder **pourple Cruorin** (STOKES¹⁾ genannt, kommt nur in sehr geringer Menge in dem arteriellen, in grösserer Menge in dem venösen Blute und als überwiegender Blutfarbstoff in dem Erstickungsblute vor.

Das Hämoglobin ist viel leichter löslich als das Oxyhämoglobin und es kann deshalb nur schwierig in Krystallen erhalten werden. Diese Krystalle sind in der Regel den entsprechenden Oxyhämoglobinkrystallen isomorph, sind aber dunkler, haben einen Stich ins Bläuliche oder Purpur und sind bedeutend stärker pleochromatisch. Die Lösung in Wasser ist, einer Oxyhämoglobinlösung von derselben Konzentration gegenüber, dunkler, mehr violett oder purpurfarbig. Sie absorbiert weniger stark die blauen und violetten Lichtstrahlen im Spektrum, absorbiert aber stärker das Licht in den zwischen *C* und *D* gelegenen Theilen desselben. Bei passender Verdünnung zeigt die Lösung im Spektrum einen einzigen, breiten, nicht scharf begrenzten Streifen zwischen *D* und *E*. Dieser Streifen liegt jedoch nicht mitten zwischen *D* und *E*, sondern ist nach dem rothen Theile des Spektrums etwas über die Linie *D* verschoben. Eine Hämoglobinlösung nimmt begierig Sauerstoff aus der Luft auf und geht in eine Oxyhämoglobinlösung über.

Eine Lösung von Oxyhämoglobin kann leicht durch Anwendung von dem Vakuum, durch Hindurchleiten von einem indifferenten Gase oder durch Zusatz von einer reduzierenden Substanz, z. B. einer ammoniakalischen Ferrotartratlösung (die STOKES'sche Reduktionsflüssigkeit), in eine Lösung mit dem Spektrum des Hämoglobins übergeführt werden. Wird eine Oxyhämoglobinlösung oder arterielles Blut in einem zugeschmolzenen Glasrohre aufbewahrt, so findet auch allmählich eine Sauerstoffzehrung und Reduktion des Oxyhämoglobins zu Hämoglobin statt. Hat die Lösung eine genügende Konzentration, so kann dabei, bei niedriger Temperatur, eine Krystallisation von dem Hämoglobin in dem Rohre stattfinden (HÜFNER²).

Pseudohämoglobin. LUDWIG und SIEGFRIED³⁾ haben die Beobachtung gemacht, dass Blut, welches mit Hydrosulfit bis zum vollständigen Verschwinden des Oxyhämoglobinspektrums und Auftreten eines reinen Hämoglobinspektrums reduziert worden, noch reichliche Mengen Sauerstoff an das Vakuum abgibt. In derselben Weise verhält sich auch Blut, welches mittels Durchleitens von einem Wasserstoffstrome zum Verschwinden des Oxyhämoglobinspektrums reduziert worden ist. Es giebt also angeblich eine lockere Verbindung zwischen Hämoglobin und Sauerstoff, welche das Spektrum des Hämoglobins zeigt, und diese Verbindung haben LUDWIG und SIEGFRIED Pseudohämoglobin genannt. Das Pseudohämoglobin, dessen Gegenwart im Erstickungsblute von Hunden nachgewiesen wurde, betrachten die Verf. als eine Zwischenstufe zwischen dem Hämoglobin und dem Oxyhämoglobin bei der Reduktion des letzteren. Das Vorkommen eines Pseudohämoglobins scheint jedoch nicht ganz sicher bewiesen zu sein⁴⁾.

1) Cit. nach Centralbl. f. d. med. Wissensch. **3**, S. 230.

2) Zeitschr. f. physiol. Chem. **4**.

3) DU BOIS-REYMOND's Arch. 1900. Physiol. Abth. S. 185. Vergl. auch IVO NOVY, PFLÜGER's Arch. **56**.

4) Vergl. HÜFNER, DU BOIS-REYMOND's Arch. 1894. S. 140.

Methämoglobin nennt man einen Farbstoff, welcher leicht aus dem Oxyhämoglobin als Umsetzungsprodukt entsteht, und welchen man dementsprechend in bluthaltigen Transsudaten und Cystenflüssigkeiten, im Harn bei Hämaturie oder Hämoglobinurie, wie auch im Harn und Blute bei Vergiftungen mit Kaliumchlorat, Amylnitrit oder Alkalinitrit und mehreren anderen Stoffen gefunden hat.

Methämoglobin.

Das Methämoglobin enthält keinen Sauerstoff in molekularer oder dissociabler Bindung, aber dennoch scheint der Sauerstoff für die Entstehung des Methämoglobins insofern von Bedeutung zu sein, als das Methämoglobin zwar aus Oxyhämoglobin, nicht aber aus Hämoglobin bei Abwesenheit von Sauerstoff oder oxydirenden Agenzien entsteht. Wird arterielles Blut in ein Rohr eingeschmolzen, so verbraucht es allmählich seinen Sauerstoff, es wird venös und bei dieser Sauerstoffzehrung wird ein wenig Methämoglobin gebildet. Dasselbe findet bei Zusatz von sehr wenig Säure zu dem Blute statt. Bei der spontanen Zersetzung des Blutes wird etwas Methämoglobin gebildet und bei Einwirkung von Ozon, Kaliumpermanganat, Ferricyankalium, Chloraten, Nitriten, Nitrobenzol, Pyrogallol, Brenzkatechin, Acetanilid und vielen anderen Stoffen auf das Blut findet ebenfalls eine reichliche Methämoglobinbildung statt.

Entstehung des Methämoglobins.

Nach den Untersuchungen von HÜFNER, KÜLZ und OTTO soll das Methämoglobin eben dieselbe Menge Sauerstoff wie das Oxyhämoglobin, aber fester gebunden, enthalten. Das Methämoglobin hält nach HALDANE zwei Sauerstoffatome gebunden, während im Oxyhämoglobin ein Sauerstoffmolekül gebunden

Sauerstoff des Methämoglobins.

ist. Das Oxyhämoglobin wäre also $\text{Hb} \begin{matrix} \text{O} \\ | \\ \text{O} \end{matrix}$ und das Methämoglobin $\text{Hb} \begin{matrix} \text{O} \\ | \\ \text{O} \end{matrix}$.

Nach JÄDERHOLM und SAARBACH wird eine Methämoglobinlösung von reduzierenden Stoffen erst in eine Oxyhämoglobin- und dann in eine Hämoglobinlösung übergeführt; nach HOPPE-SEYLER und ARAKI¹⁾ geht sie direkt in eine Hämoglobinlösung über.

Das Methämoglobin krystallisiert, was zuerst von HÜFNER und OTTO gezeigt wurde, in braunrothen Nadeln, Prismen oder sechsseitigen Tafeln. Es löst sich leicht in Wasser; die Lösung ist braun gefärbt und wird durch Alkalizusatz schön roth. Die Lösung der reinen Substanz wird nicht von Bleiessig allein, wohl aber von Bleiessig und Ammoniak gefällt. Das Absorptionsspektrum einer wässrigen oder angesäuerten Lösung von Methämoglobin ähnelt nach JÄDERHOLM und BERTIN-SANS sehr demjenigen des Hämatins in saurer Lösung, unterscheidet sich aber leicht von diesem dadurch, dass es bei Zusatz von wenig Alkali und einer reduzierenden Substanz in das Spektrum des reduzierten Hämoglobins übergeht, während eine Hämatinlösung unter denselben Umständen das Absorptionsspektrum einer alkalischen Hämochromogenlösung (=

Spektrum des Methämoglobins.

¹⁾ OTTO, Zeitschr. f. physiol. Chem. **7**; HALDANE, Journ. of Physiol. **22**; JÄDERHOLM, Zeitschr. f. Biologie **16**; SAARBACH, PFLÜGER'S Arch. **28**; ARAKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. **14**.

unten) giebt. In alkalischer Lösung zeigt das Methämoglobin zwei Absorptionsstreifen, welche den zwei Oxyhämoglobinstreifen ähnlich sind, von diesen aber dadurch sich unterscheiden, dass der Streifen β stärker als α ist. Neben dem Streifen α und mit ihm wie durch einen Schatten verbunden liegt ein dritter, schwacher Streifen zwischen C und D , nahe bei D . Nach anderen Forschern, ARAKI und DITTRICH, zeigt indessen eine neutrale oder schwach saure Methämoglobinlösung nur einen charakteristischen Streifen α zwischen C und D und die zwei Streifen zwischen D und E' sollen nur bei Verunreinigung mit Oxyhämoglobin zu sehen sein (MENZIES¹⁾).

Methämoglobin erhält man leicht in Krystallen, wenn eine konzentrierte Lösung von Oxyhämoglobin mit nur so viel einer konzentrierten Ferricyankaliumlösung versetzt wird, dass die Mischung porterbraun wird. Nach dem Abkühlen auf 0° C. setzt man $\frac{1}{4}$ Vol. abgekühlten Alkohols zu und lässt einige Tage kalt stehen. Die Krystalle kann man leicht aus Wasser durch Zusatz von Alkohol umkrystallisiren und reinigen.

Darstellung
des Methä-
moglobins.

Pseudomet-
hämoglobin

Photomethämoglobin nennt BOCK²⁾ eine unter dem Einflusse des Sonnenlichtes entstehende Modifikation des Methämoglobins, die ein Spektrum giebt, welches demjenigen des Hämoglobins sehr ähnlich ist.

Kohlenoxydhämoglobin³⁾ nennt man eine molekulare Verbindung zwischen 1 Mol. Hämoglobin und ein 1 Mol. CO, die nach HÜFNER⁴⁾ auf je 1 g Hämoglobin 1,338 cem Kohlenoxyd (auf 0° und 760 mm Hg reduziert) enthält. Diese Verbindung ist fester als die Sauerstoffverbindung des Hämoglobins. Der Sauerstoff wird in Folge hiervon leicht aus dem Oxyhämoglobin durch Kohlenoxyd verdrängt und hierdurch erklärt sich die giftige Wirkung des Kohlenoxydes, welches also durch Austreiben des Blutsauerstoffes tötet.

Kohlen-
oxydhämo-
globin.

Das Kohlenoxydhämoglobin entsteht beim Sättigen von Blut oder einer Hämoglobinlösung mit Kohlenoxyd, und es kann nach demselben Prinzipie wie das Oxyhämoglobin in Krystallen gewonnen werden. Diese Krystalle sind den Oxyhämoglobinkrystallen isomorph, sind aber schwerer löslich, beständiger und mehr ins Blauroth gefärbt. Für den Nachweis des Kohlenoxydhämoglobins ist dessen Absorptionsspektrum von grosser Bedeutung. Dieses Spektrum zeigt zwei Streifen, welche denjenigen des Oxyhämoglobins sehr ähnlich, aber etwas mehr nach dem violetten Theile des Spektrums verschoben sind. Diese Streifen verändern sich nicht merkbar durch Zusatz von reduzierenden Stoffen, was ein wichtiger Unterschied von dem Oxyhämoglobin ist. Enthält das Blut gleichzeitig Oxyhämoglobin und Kohlenoxydhämoglobin, so erhält man nach Zusatz

Eigen-
schaften und
Absorp-
tions-
spektrum.

¹⁾ JÄDERHOLM l. c. BERTIN-SANS, Compt. rend. **106** DITTRICH, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **29**; MENZIES, Journ. of Physiol. **17**. Wichtige Literaturangaben über Methämoglobin findet man bei OTTO, PFLÜGER's Arch. **31**.

²⁾ Skand. Arch. f. Physiol. **6**.

³⁾ Hinsichtlich des Kohlenoxydhämoglobins vergl. man besonders: HOPPE-SEYLER, Med. chem. Untersuch. S. 201. Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1864 und 1865 und Zeitschr. f. physiol. Chem. **1** u. **13**.

⁴⁾ DU BOIS-REYMOND's Arch. 1894. Ueber die Dissociationskonstante des Kohlenoxydhämoglobins ebenda 1895.

von reduzierender Substanz (ammoniakalischer Ferrotartratlösung) ein von Hämoglobin und Kohlenoxydhämoglobin herrührendes, gemischtes Spektrum.

Zum gerichtlich-chemischen Nachweise von Kohlenoxydhämoglobin ist eine Menge von Proben, bezüglich derer auf ausführlichere Handbücher verwiesen werden muss, vorgeschlagen worden. Eine solche, ebenso einfache wie bewährte Probe ist die HOPPE-SEYLER'sche Natronprobe. Das Blut wird mit dem doppelten Volumen Natronlauge von 1,3 spezifischem Gewicht versetzt. Gewöhnliches Blut wandelt sich dabei in eine schmutzig braune Masse um, welche, auf einen Porzellanteller aufgestrichen, braun mit einem Stiche ins Grünliche ist. Kohlenoxydblut giebt dagegen unter ähnlichen Verhältnissen eine schöne rothe Masse, welche, auf Porzellan aufgestrichen, eine schöne rothe Farbe zeigt. Mehrere Modifikationen dieser Probe sind vorgeschlagen worden.

Hoppe-Seyler's Natronprobe.

Wie es nach BOHR mehrere Oxyhämoglobine giebt, so soll es auch nach BOHR und BOCK¹⁾ mehrere Kohlenoxydhämoglobine von verschiedenem Kohlenoxydgehalt geben. Wie das Hämoglobin nach BOHR und TORUP (vergl. unten) gleichzeitig Sauerstoff und Kohlensäure binden kann, so soll es nach BOCK Kohlenoxyd und Kohlensäure gleichzeitig und unabhängig von einander binden können.

Kohlenoxydmethämoglobin soll nach WEYL und v. ANREP bei der Einwirkung von Kaliumpermanganat auf Kohlenoxydhämoglobin entstehen, was indessen von BERTIN-SANS und MOITESSIER²⁾ entschieden bestritten wird. **Schwefelmethämoglobin** wurde von HOPPE-SEYLER³⁾ ein Farbstoff genannt, welcher bei Einwirkung von Schwefelwasserstoff auf Oxyhämoglobin entsteht. Die Lösung hat eine grünlich rothe, schmutzige Farbe und zeigt zwei Absorptionsstreifen zwischen C und D. Dieser Farbstoff soll die grünliche Farbe auf der Oberfläche faulenden Fleisches bedingen.

Kohlensäurehämoglobin, Karbohämoglobin. Auch mit Kohlensäure geht das Hämoglobin nach BOHR und TORUP⁴⁾ molekulare Verbindungen ein, deren Spektren demjenigen des Hämoglobins ähnlich sind. Nach BOHR giebt es drei verschiedene Karbohämoglobine, nämlich α -, β - und γ -Karbohämoglobin, von denen je 1 g bei $+18^{\circ}$ C. und 60 mm Hg-Druck bzw. 1,5, 3 und 6 ccm CO₂ (bei 0^o und 760 mm gemessen) binden soll. Wird eine Hämoglobininlösung mit einer Mischung von Sauerstoff und Kohlensäure geschüttelt, so nimmt nach BOHR das Hämoglobin in lockerer Verbindung sowohl Sauerstoff als Kohlensäure auf, unabhängig von einander, als ob jedes Gas für sich allein da wäre. BOHR glaubt deshalb, dass die beiden Gase an verschiedene Theile des Hämoglobins, nämlich der Sauerstoff an den Farbstoffkern und die Kohlensäure an den Eiweisskomponenten, gebunden sind. Von Kohlensäure wird indessen das Hämoglobin wenigstens theilweise leicht unter Abscheidung von etwas Eiweiss zersetzt (TORUP).

Kohlensäurehämoglobin.

Stickoxydhämoglobin ist eine ebenfalls krystallisirende molekulare Verbindung, welche noch fester als das Kohlenoxydhämoglobin ist. Die Lösung zeigt zwei Absorptionsstreifen, welche weniger scharf und mehr blass als die

Stickoxydhämoglobin

1) Centralbl. f. Physiol. 8 und MALY's Jahresber. 25.

2) v. ANREP, Du Bois-REYMOND's Arch. 1880; SANS und MOITESSIER, Compt. rend. 113.

3) Med. chem. Untersuch., S. 151. Vergl. ARAKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. 14.

4) BOHR, Extrait du Bull. de l'Acad. Danoise 1890. Centralbl. f. Physiol. 4. TORUP,

MALY's Jahresber. 17.

Kohlenoxydhämoglobinstreifen sind, wie diese aber durch Zusatz von reduzierenden Stoffen nicht verschwinden.

Das Hämoglobin geht auch mit *Acetylen* eine molekulare Verbindung ein. Auch mit *Cyanwasserstoff* soll es angeblich sich verbinden. Durch Einwirkung von Cyanwasserstoff nimmt eine Methämoglobinlösung eine schön rothe Farbe an und es entsteht dabei nach KOBERT¹⁾ wahrscheinlich *Cyanmethämoglobin*. Das Spektrum ähnelt sehr demjenigen des Hämoglobins, beim Schütteln mit Luft wird aber nicht Oxyhämoglobin gebildet.

Zersetzungsprodukte der Blutfarbstoffe. Als Hauptprodukte liefert das Hämoglobin, wie oben gesagt, bei seiner Zersetzung *Eiweiss*, welches man *Globin* genannt hat (PREYER, SCHULZ) und eisenhaltigen *Farbstoff*. Das Globin, welches von SCHULZ²⁾ isolirt und näher untersucht wurde, zeichnet sich den meisten anderen Eiweissstoffen gegenüber durch einen hohen Kohlenstoffgehalt, 54,97 p. c. bei nur 16,89 p. c. Stickstoff, aus. Es ist unlöslich in Wasser, aber äusserst leicht löslich in etwas Säure oder Alkali. In Ammoniak wird es bei Gegenwart von Chlorammonium nicht gelöst. Salpetersäure fällt es in der Kälte, nicht aber in der Wärme. Es kann durch Erhitzen koagulirt werden, das Koagulum ist aber leicht löslich in Säuren. Hauptsächlich auf Grund dieser Reaktionen wird es von SCHULZ als ein Histon betrachtet.

Zersetzungsprodukte der Blutfarbstoffe.

Der abgespaltene Farbstoff ist je nach den Verhältnissen, unter welchen die Spaltung stattfindet, verschieden. Findet die Zersetzung bei Abwesenheit von Sauerstoff statt, so erhält man einen Farbstoff, welcher von HOPPE-SEYLER *Hämochromogen*, von anderen Forschern (STOKES) *reduzirtes Hämatin* genannt worden ist. Bei Gegenwart von Sauerstoff wird das *Hämochromogen* rasch zu *Hämatin oxydirt*, und man erhält deshalb in diesem Falle als farbiges Zersetzungsprodukt einen anderen Farbstoff, das *Hämatin*. Wie das *Hämochromogen* durch Sauerstoff leicht in *Hämatin* übergeführt wird, so kann letzteres umgekehrt durch reduzierende Stoffe in *Hämochromogen* zurückverwandelt werden.

Das **Hämochromogen** ist von HOPPE-SEYLER³⁾ entdeckt worden. Es ist ihm auch gelungen, diesen Farbstoff in Krystallen zu erhalten. Das *Hämochromogen* ist nach HOPPE-SEYLER die gefärbte Atomgruppe des Hämoglobins und seiner Verbindungen mit Gasen, und diese Atomgruppe ist in dem Farbstoffe mit Eiweiss verbunden. Die charakteristischen Lichtabsorptionen hängen von dem *Hämochromogen* ab, und diese Atomgruppe ist es auch, welche in dem Oxyhämoglobin 1 Mol. Sauerstoff und in dem Kohlenoxydhämoglobin 1 Mol. Kohlenoxyd auf je 1 Atom Eisen bindet. Eine Verbindung zwischen *Hämochromogen* und Kohlenoxyd ist auch von HOPPE-SEYLER beobachtet worden, und diese Verbindung zeigt die Spektralerscheinungen des Kohlenoxydhämoglobins.

Hämochromogen.

Eine alkalische *Hämochromogenlösung* ist schön kirschroth. Sie zeigt

1) Ueber Cyanmethämoglobin etc. Stuttgart 1891. Verl. v. Enke.

2) Zeitschr. f. physiol. Chem. 24.

3) Ebenda 13.

zwei, zuerst von STOKES beschriebene Absorptionsstreifen, von denen der eine, welcher mehr dunkel ist, zwischen *D* und *E* liegt und der andere, welcher breiter, aber weniger dunkel ist, die FRAUENHOFER'schen Linien *E* und *b* einschliesst. In saurer Lösung zeigt das Hämochromogen vier Streifen, die jedoch nach JÄDERHOLM¹⁾ von einem Gemenge von Hämochromogen und Hämatoporphyrin (vergl. unten), das letztere durch eine theilweise Zersetzung in Folge der Einwirkung der Säure entstanden, herrühren sollen.

Spektrum
des Hämochromogens.

Das Hämochromogen kann bei vollständiger Abwesenheit von Sauerstoff durch Einwirkung von Natronlauge auf Hämoglobin bei 100° C. in Krystallen gewonnen werden (HOPPE-SEYLER). Bei Zersetzung von Hämoglobin mit Säuren, selbstverständlich ebenfalls bei gehindertem Luftzutritt, erhält man das Hämochromogen von ein wenig Hämatoporphyrin verunreinigt. Eine alkalische Hämochromogenlösung erhält man leicht durch Einwirkung von einer reduzierenden Substanz (der STOKES'schen Reduktionsflüssigkeit) auf eine alkalische Hämatinlösung.

Darstellung
des Hämochromogens.

Hämatin, auch Oxyhämatin genannt, findet man bisweilen in alten Transsudaten. Es entsteht auch bei der Einwirkung von Magen- oder Pankreassaft auf Oxyhämoglobin und findet sich deshalb auch in den Darmentleerungen nach Blutungen im Darmkanale, wie auch nach Fleischkost und blutreicher Nahrung. Im Harn soll das Hämatin angeblich nach Vergiftung mit Arsenwasserstoff vorkommen können. Wie oben angegeben, entsteht das Hämatin bei Zersetzung von Oxyhämoglobin oder überhaupt von Hämoglobin bei Gegenwart von Sauerstoff.

Hämatin.

Die Angaben über die Zusammensetzung des Hämamins sind etwas streitig, was, wie es scheint, daher rührt, dass unter verschiedenen Bedingungen etwas verschiedene Hämatine entstehen (KÜSTER, K. MÖRNER). Seine Formel ist nach HOPPE-SEYLER $C_{34}H_{35}N_4FeO_5$, nach NENCKI und SIEBER, denen BIALOBRZESKI beistimmt, $C_{32}H_{32}N_4FeO_4$ und nach HÜFNER und KÜSTER wahrscheinlich $C_{32}H_{34}N_4FeO_3$. Das von K. MÖRNER analysirte Hämatin, welches mit dem von anderen Forschern dargestellten nicht identisch war, hatte die Formel $C_{35}H_{36}N_4FeO_3$. Nach allen diesen Forschern kommt also 1 Atom Eisen auf je 4 Atome Stickstoff. Nach CLOËTTA, dem ROSENFELD²⁾ beistimmt, hat das Hämatin die Formel $C_{30}H_{34}N_3FeO_3$, und es kommen also auf je ein Atom Eisen drei Atome Stickstoff.

Zusammensetzung.

Bei vorsichtiger Oxydation von Hämatin (in Eisessig) mit Kaliumbichromat erhielt KÜSTER neben einem eisenhaltigen, nicht näher untersuchten Körper zwei Säuren von den Formeln $C_8H_{10}O_6$ und $C_8H_{10}O_6$, von denen jene als zweibasische und diese als dreibasische *Hämaminsäure* bezeichnet wird.

1) Nord. med. Arkiv. 16.

2) HOPPE-SEYLER, Med. chem. Untersuch. S. 525. NENCKI und SIEBER, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 18 u. 20 und Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 18. BIALOBRZESKI, Arch. des scienc. biol. de St. Petersburg 5. KÜSTER, Beiträge zur Kenntniss des Hämamins. Tübingen 1896 und Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 27 u. 30. K. MÖRNER, Nord. med. Arkiv. Festband 1897 Nr. 1 u. 26. CLOËTTA, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 36. ROSENFELD, ebenda 40.

Das Hämatin ist amorph, schwarzbraun oder blauschwarz. Es kann ohne Zersetzung auf 180° C. erhitzt werden; beim Verbrennen hinterlässt es einen aus Eisenoxyd bestehenden Rückstand. In Wasser, verdünnten Säuren, Alkohol, Aether und Chloroform ist es unlöslich, löst sich aber ein wenig in warmem Eisessig. In angesäuertem Alkohol oder Aether löst es sich. In Alkalien, selbst in sehr verdünntem Alkali, löst es sich leicht. Die alkalischen Lösungen sind dichroitisch; in dickeren Schichten erscheinen sie in durchfallendem Lichte roth, in dünnen Schichten grünlich. Von Kalk oder Barytwasser, wie auch von Lösungen der neutralen Salze der Erdalkalien werden die alkalischen Lösungen gefällt. Die sauren Lösungen sind stets braun.

Eigen-
schaften des
Hämatins.

Eine saure Hämatinlösung absorbiert am schwächsten den rothen und am stärksten den violetten Theil des Spektrums. Die Lösung zeigt zwischen *C* und *D* einen recht scharfen Streifen, dessen Lage jedoch mit der Art des sauren Lösungsmittels etwas wechseln kann. Zwischen *D* und *F*' findet sich ein zweiter, viel breiterer, weniger scharf begrenzter Streifen, welcher bei passender Verdünnung in zwei Streifen sich auflöst. Der eine, zwischen *b* und *F*', neben *F*' gelegene, ist dunkler und breiter, der andere, zwischen *D* und *E*' nahe an *E*' gelegene, ist heller und weniger breit. Endlich beobachtet man auch bei einer passenden Verdünnung einen vierten, sehr schwachen, zwischen *D* und *E*' neben *D* gelegenen Streifen. Das Hämatin kann also in saurer Lösung vier Absorptionsstreifen zeigen; gewöhnlichenfalls sieht man aber recht deutlich nur den Streifen zwischen *C* und *D* und den breiten dunklen Streifen — bezw. die zwei Streifen — zwischen *D* und *F*'. In alkalischer Lösung zeigt das Hämatin einen breiten Absorptionsstreifen, welcher zum unverhältnissmässig grössten Theile zwischen *C* und *D* gelegen ist, sich aber ein wenig über die Linie *D* nach rechts in den Raum zwischen *D* und *E*' hinein erstreckt.

Absorp-
tionsspek-
trum des
Hämatins.

Hämin, Häminkrystalle oder TEICHMANN'S KRYSTALLE. Das Hämin ist der Salzsäureester des Hämatins und der Ausgangspunkt für die Darstellung des letzteren.

Nach NENCKI und SIEBER sind die Häminkrystalle Doppelverbindungen mit demjenigen Lösungsmittel, Amylalkohol oder Essigsäure, welches zu ihrer Darstellung benutzt worden ist, während nach HOPPE-SEYLER das Lösungsmittel nur mechanisch von den Krystallen zurückgehalten sein soll. Die Formel der mit Amylalkohol dargestellten Häminkrystalle ist nach NENCKI und SIEBER $(C_{32}H_{31}ClN_4FeO_3)_4 \cdot C_5H_{12}O$. Hämatinester mit anderen Säuren sind ebenfalls bekannt (vergl. KÜSTER l. c.).

Die Häminkrystalle stellen in grösserer Menge ein blau-schwarzes Pulver dar, sind aber so klein, dass sie nur mit dem Mikroskope erkannt werden können. Sie bestehen aus dunkel braungefärbten oder fast braunschwarzen, isolirten oder zu schiefen Kreuzen, Rosetten oder sternförmigen Bildungen gruppirten, länglichen, rhombischen oder spulförmigen Kryställchen. Würfelförmige Krystalle können auch vorkommen (CLOËTTA). Die Krystalle sind unlöslich in Wasser, verdünnten Säuren bei Zimmertemperatur, Alkohol, Aether und Chloroform. Von Eisessig werden sie in der Wärme etwas gelöst. In säurehaltigem Alkohol, wie auch in verdünnten kaustischen oder kohlen-sauren Alkalien lösen

Eigen-
schaften der
Hämin-
krystalle.

sie sich und im letzteren Falle entsteht neben Chloralkalien lösliches Hämatinalkali, aus welchem das Hämatin dann mit einer Säure ausgefällt werden kann.

Das Prinzip der Darstellung der Häminkrystalle in grösseren Mengen ist folgendes. Das gewaschene Blutkörperchen-sediment koagulirt man mit Alkohol oder durch Sieden nach Verdünnung mit Wasser und vorsichtigem Säurezusatz. Die stark ausgepresste, aber nicht trockene Masse zerreibt man mit Alkohol von 90—95 Vol. p. c., dem man vorher Oxalsäure oder $\frac{1}{2}$ —1 Vol. p. c. konzentrierte Schwefelsäure zugesetzt hat, und lässt bei Zimmertemperatur einige Stunden stehen. Das Filtrat wird auf etwa 70° C. erwärmt, mit Salzsäure (auf je ein Liter des Filtrates 10 cc Salzsäure von 25 p. c. mit Alkohol verdünnt nach MÖRNER) versetzt und in der Kälte stehen gelassen. Die nach einem oder ein paar Tagen ausgeschiedenen Krystalle wäscht man dann erst mit Alkohol und darauf mit Wasser. Nähere Angaben über die verschiedenen Methoden findet man in den oben citirten Arbeiten von NENCKI und SIEBER, CLOËTTA, KÜSTER, MÖRNER und ROSENFELD.

Darstellung
des Hämins
im Grossen.

Durch Auflösen der Häminkrystalle in sehr verdünnter Alkalilauge und Ausfällen mit einer Säure erhält man das Hämatin.

Zur Darstellung von Häminkrystallen im Kleinen verfährt man auf folgende Weise. Das Blut wird nach Zusatz von sehr wenig Kochsalz eingetrocknet oder auch wird das schon trockene Blut mit einer Spur Kochsalz zerrieben. Das trockene Pulver wird auf ein Objektglas gebracht, mit Eisessig befeuchtet und nun das Deckgläschen aufgelegt. Mit einem Glasstabe setzt man nun am Rande des Deckgläschens mehr Eisessig zu, bis der Zwischenraum davon vollständig ausgefüllt worden ist. Hierauf erwärmt man über einer sehr kleinen Flamme mit der Vorsicht jedoch, dass der Eisessig nicht ins Sieden geräth und mit dem Pulver an der Seite des Deckgläschens austritt. Sollten nach dem ersten Erwärmen in dem erkalteten Präparate keine Krystalle sichtbar sein, so erwärmt man von Neuem, wenn nöthig nach Zusatz von etwas mehr Eisessig. Nach dem Erkalten sieht man bei richtigem Arbeiten in dem Präparate eine Menge von schwarzbraunen oder fast schwarzen Häminkrystallen von wechselnden Formen.

Darstellung
von Hämin-
krystallen
im Kleinen.

Von konzentrierter Schwefelsäure wird das Hämatin bei Gegenwart von Luft zu einer purpurrothen Flüssigkeit gelöst. Es wird hierbei das Eisen abgespaltet, und der neue Farbstoff, von HOPPE-SEYLER *Hämatoporphyrin* genannt, ist eisenfrei. Bei gehindertem Luftzutritt liefert das Hämatin mit konzentrierter Schwefelsäure einen anderen, ebenfalls eisenfreien Farbstoff, das *Hämatolin* (HOPPE-SEYLER). Das Hämatoporphyrin kann am besten durch Einwirkung von mit Bromwasserstoff gesättigtem Eisessig auf Häminkrystalle dargestellt werden (NENCKI und SIEBER¹).

Hämatoporphyrin, $C_{16}H_{18}N_2O_3$. Dieser Farbstoff kommt nach MACMUNN²) als physiologischer Farbstoff bei gewissen Thieren vor. Im Menschenharn kommt es, wie namentlich GARROD und SAILLET gezeigt haben, als normaler Bestandtheil, wenn auch nur spureweise, vor. In grösserer Menge tritt es im Harn namentlich nach dem Gebrauche von Sulfonal auf (vergl. Kap. 15).

Hämatoporphyrin.

1) HOPPE-SEYLER, Med. chem. Untersuch. 8. 528. NENCKI und SIEBER, Monatshefte f. Chem. 9.

2) Journ. of Physiol. 7.

Hämatoporphyrin.

Dieser Farbstoff ist nach NENCKI und SIEBER dem Gallenfarbstoffe Bilirubin isomer und seine Entstehung aus dem Hämatin kann nach ihnen durch folgendes Schema veranschaulicht werden: $C_{32}H_{32}N_4O_3Fe + 2H_2O - Fe = 2C_{16}H_{18}N_2O_3$. Durch Einwirkung von Reduktionsmitteln hat man aus dem Hämatoporphyrin einen, dem Harnfarbstoffe Urobilin nahestehenden Farbstoff erhalten (HOPPE-SEYLER, NENCKI und SIEBER, LE NOBEL, MAC MUNN). Durch Versuche an Kaninchen haben NENCKI und ROTSCHY¹⁾ festgestellt, dass das eingeführte Hämatoporphyrin im Thierkörper zum Theil zu einer Urobilinsubstanz umgewandelt werden kann.

Eigenschaften.

Beim Erhitzen zersetzt es sich und entwickelt einen Geruch nach Pyrrrol. In warmer, rauchender Salpetersäure löst es sich mit rother Farbe und die Lösung wird dann grün, blau und gelb. Die Verbindung mit Salzsäure krystallisirt in langen, braunrothen Nadeln. Wird die Lösung in Salzsäure mit Natronlauge fast neutralisirt und darauf mit Natriumacetat versetzt, so scheidet sich der Farbstoff als amorphe, braune, in Amylalkohol, Aether und Chloroform nur wenig, in Aethylalkohol, Alkalien und verdünnten Mineralsäuren dagegen leicht lösliche Flocken aus. Die Verbindung mit Natrium krystallisirt in kleinen Drusen von braunen Krystallen. Die sauren alkoholischen Lösungen haben eine prachtvolle Purpurfarbe, die bei Zusatz von grösseren Säuremengen violettblau wird. Die alkalischen Lösungen sind ebenfalls, wenigstens bei nicht zu grossem Alkaligehalte, von einer schön rothen Farbe. Die nach verschiedenen Methoden dargestellten Hämatoporphyrinpräparate können zwar bezüglich der Löslichkeit und der Farbe der Lösungen etwas verschieden sein; hinsichtlich der charakteristischen Absorptionsspektren stimmen sie jedoch alle im Wesentlichen mit einander überein.

Spektrum des Hämatoporphyrins.

Eine von Salzsäure oder Schwefelsäure saure, alkoholische Hämatoporphyrinlösung zeigt zwei Absorptionsstreifen, von denen der eine, welcher schwächer und weniger breit ist, zwischen *C* und *D*, nahe an *D* gelegen ist. Der zweite, welcher viel dunkler, schärfer und breiter als jener ist, liegt etwa in der Mitte zwischen *D* und *E*. Von diesem Streifen erstreckt sich rothwärts eine Absorption, die mit einem dunkleren Rande endet, welcher als ein dritter Streifen zwischen den beiden anderen aufgefasst werden kann.

Eine verdünnte alkalische Lösung zeigt vier Streifen, einen zwischen *C* und *D*, einen zweiten breiteren um *D* herum mit dem grössten Theile zwischen *D* und *E*, einen dritten, zwischen *D* und *E* fast an *E* und endlich einen vierten, breiten und dunklen Streifen zwischen *b* und *F*. Nach Zusatz von alkalischer Chlorzinklösung verändert sich das Spektrum mehr oder weniger rasch²⁾ und zuletzt erhält man ein Spektrum mit nur zwei Streifen, den einen um *D* herum und den anderen zwischen *D* und *E*. Schüttelt man eine saure

1) HOPPE-SEYLER l. c. S. 533; LE NOBEL, PFLÜGER's Arch. 40; MAC MUNN, Proc. Roy. Soc. 30 und Journ. of Physiol. 10. NENCKI und ROTSCHY, Monatschfte f. Chem. 10.

2) Vergl. HAMMARSTEN, Skand. Arch. f. Physiol. 3 und GARROD, Journ. of Physiol. 13.

Hämatoporphyrinlösung mit Chloroform, so nimmt dieses einen Theil des Farbstoffes auf und die Chloroformlösung zeigt oft ein fünfbandiges Spektrum mit zwei Streifen zwischen *C* und *D*.

Hämatoidin hat VINCIGROW einen in orangefarbigen rhombischen Tafeln krystallisirenden Farbstoff genannt, welcher in alten Blutextravasaten vorkommt und dessen Ursprung aus dem Blutfarbstoffe sichergestellt zu sein scheint (LANGHANS, CORDUA, QUINCKE u. A.¹). Eine Lösung von Hämatoidin zeigt keinen Absorptionstreifen, sondern nur eine starke Absorption von Violett bis Grün (EWALD²). Nach den meisten Forschern soll das Hämatoidin mit dem Gallenfarbstoffe Bilirubin identisch sein. Mit dem krystallisirenden Lutein aus den Corpora lutea der Kuhovarien ist es dagegen nicht identisch (PICCOLO und LIEBEN³), KÜHNE und EWALD).

Hämatoidin.

Zum Nachweise der oben geschilderten verschiedenen Blutfarbstoffe ist das Spektroskop das einzige, ganz zuverlässige Hilfsmittel. Handelt es sich nur um den Nachweis von Blut im Allgemeinen, gleichgültig ob der Farbstoff als Hämoglobin, Methämoglobin oder Hämatin vorhanden ist, so liefert die Darstellung von Häminkrystallen, bei positivem Erfolge, einen absolut entscheidenden Beweis. Bezüglich des näheren Verfahrens zum Nachweise von Blut in gerichtlich-chemischen Fällen muss übrigens auf ausführlichere Handbücher verwiesen werden, und es dürfte genügend sein, hier nur die Hauptzüge der Untersuchung anzuführen.

Nachweis von Blut und Blutfarbstoffen

Sollen Flecken auf Kleidern, Leinwand, Holz u. s. w. auf die Gegenwart von Blut untersucht werden, so ist es, wenn thunlich, am einfachsten, von dem Flecken so viel als möglich abzukratzen oder abzuschaben, mit Kochsalz zu zerreiben und dann hiernit die Häminprobe anzustellen. Bei positivem Erfolge ist die Anwesenheit von Blut nicht zu bezweifeln. Kann auf die obengenannte Weise keine nennenswerthe Menge Material erhalten werden, so laugt man den Flecken mit einigen Tropfen Wasser in einem Uhrgläschen aus. Wird hierbei eine gefärbte Lösung erhalten, so entfernt man, so weit thunlich, Fasern, Holzspäne und dergleichen und lässt die Lösung in einem Uhrglase eintrocknen. Der eingetrocknete Rückstand kann theils mit dem Spektroskope direkt geprüft werden und theils kann man ihn zur Darstellung von Häminkrystallen verwenden. Er eignet sich auch gut, nach vorgängiger Alkalibehandlung und Zusatz von reduzierender Substanz, zum Nachweise von Hämochromogen in alkalischer Lösung.

Gerichtlich-chemischer Nachweis von Blut.

Erhält man nach dem Auslaugen mit Wasser keine gefärbte Lösung, oder sitzen die Flecken auf rostigem Eisen, so laugt man mit einer schwachen Alkalilauge (5 p. m.) aus. Bei Gegenwart von Blut giebt diese Lösung nach der Neutralisation mit Salzsäure beim Eintrocknen einen Rückstand, welcher mit Eisessig Häminkrystalle geben kann. Ein anderer Theil der alkalischen Lösung zeigt nach Zusatz von der STOKES'schen Reduktionsflüssigkeit die Absorptionstreifen des Hämochromogens in alkalischer Lösung.

1) Eine reichhaltige Litteraturübersicht über das Hämatoidin findet man bei STADELMANN: Der Icterus etc. Stuttgart 1891. S. 3 und 45.

2) Zeitschr. f. Biologie. 22 S. 475.

3) Citirt nach GORUP-BESANZ: Lehrbuch d. physiol. Chem. 4. Aufl. 1878.

Zur quantitativen Bestimmung der Blutfarbstoffe sind verschiedene, theils chemische und theils physikalische Methoden vorgeschlagen worden.

Unter den chemischen Methoden ist besonders zu nennen die Einäscherung des Blutes mit der Bestimmung des Eisengehaltes, aus welchem dann die Hämoglobinnmenge berechnet wird. In neuerer Zeit hat A. JOLLES¹⁾ eine hierauf basirende Methode zu klinischen Zwecken ausgearbeitet.

Die physikalischen Methoden bestehen entweder in einer kolorimetrischen oder einer spektroskopischen Untersuchung.

Das Prinzip der *kolorimetrischen Methode* von HOPPE-SEYLER besteht darin, dass eine abgemessene Menge Blut mit genau abgemessenen Mengen Wasser verdünnt wird, bis die verdünnte Blutlösung dieselbe Farbe wie eine reine Oxyhämoglobinlösung von bekannter Stärke angenommen hat. Aus dem Grade der Verdünnung lässt sich dann der Farbstoffgehalt des unverdünnten Blutes berechnen. Zu der kolorimetrischen Prüfung benutzte man ursprünglich Glasgefäße mit planparallelen Wandungen und einer Flüssigkeitsschicht von 1 cm Dicke (Hämätinometer von HOPPE-SEYLER); noch vorteilhafter ist aber die s. g. kolorimetrische Doppelpipette von HOPPE-SEYLER. Von GIACOSA und ZANGERMEISTER²⁾ sind andere gute Apparate konstruirt worden. Statt einer Oxyhämoglobinlösung verwendet man nunmehr allgemein als Vergleichsflüssigkeit eine Kohlenoxydhämoglobinlösung, die mehrere Jahre unverändert aufbewahrt werden kann. Die Blutlösung wird in diesem Falle ebenfalls mit Kohlenoxyd gesättigt. Das Verfahren soll gut sein.

Kolori-
metrische
Methode.

Die quantitative Bestimmung des Blutfarbstoffes mittels des Spektroskopes kann auf verschiedene Weise geschehen, wird aber nunmehr wohl ausschliesslich nach der *spektrophotometrischen Methode*, welche überhaupt die zuverlässigste von allen zu sein scheint, ausgeführt. Diese Methode basirt darauf, dass der Extinktionskoeffizient einer gefärbten Flüssigkeit für einen bestimmten Spektralbezirk der Konzentration direkt proportional ist, so dass also $C : E = C_1 : E_1$, wenn C und C_1 verschiedene Konzentrationen und E und E_1 die entsprechenden Extinktionskoeffizienten bezeichnen. Aus der Gleichung $\frac{C}{E} = \frac{C_1}{E_1}$ folgt also,

Prinzip der
Spektro-
photometrie.

dass für einen und denselben Farbstoff diese Relation, welche das „*Absorptionsverhältniss*“ genannt wird, eine konstante sein muss. Wird das Absorptionsverhältniss mit A , der gefundene Extinktionskoeffizient mit E und die Konzentration (der Gehalt an Farbstoff in Gm in 1 ccm) mit C bezeichnet, so ist also $C = A \cdot E$.

Zur Bestimmung des Extinktionskoeffizienten, welcher dem negativen Logarithmus derjenigen Lichtstärke, welche nach der Passage des Lichtes durch eine absorbirende Flüssigkeitsschicht von 1 cm Dicke übrig bleibt, gleich ist, sind verschiedene Apparate von VIERORDT und HÜFNER³⁾ konstruirt worden. Bezüglich derselben muss auf ausführlichere Handbücher verwiesen werden.

Der Kontrolle halber wird der Extinktionskoeffizient in zwei verschiedenen Spektralregionen bestimmt. HÜFNER hat hierzu gewählt: a) die Mittelregion zwischen den beiden Absorptionsbändern des Oxyhämoglobins, speziell das Intervall zwischen den Wellenlängen

1) PFLÜGER's Arch. **65**. Monatshefte f. Chem. **17**.

2) F. HOPPE-SEYLER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **16**; G. HOPPE-SEYLER, ebenda **21**; WISTENITZ, ebenda; GIACOSA, Maly's Jahresber. **26**; ZANGERMEISTER, Zeitschr. f. Biologie **33**.

3) Man vergl. VIERORDT: Die Anwendung des Spektralapparates zu Photometrie etc. Tübingen 1873 und die Aufsätze von HÜFNER, DU BOIS-REYMOND's Arch. 1894 und Zeitschr. f. physiol. Chem. **3**; v. NOORDEN, ebenda **4**; OTTO, PFLÜGER's Arch. **31** u. **36**.

554 $\mu\mu$ und 565 $\mu\mu$, und b) die Gegend des zweiten Bandes, speziell das Intervall zwischen den Wellenlängen 531,5 $\mu\mu$ und 542,5 $\mu\mu$. Die Konstanten oder die Absorptionsverhältnisse für diese zwei Bezirke werden von HUFNER mit A , bezw. A' bezeichnet. Vor der Bestimmung muss das Blut mit Wasser verdünnt werden, und wenn man das Verdünnungsverhältnis des Blutes mit V bezeichnet, wird also die Konzentration oder der Gehalt des unverdünnten Blutes an Farbstoff in 100 Theilen sein:

$$C = 100 \cdot V \cdot A \cdot E \text{ und}$$

$$C = 100 \cdot V \cdot A' \cdot E'$$

Die Absorptionsverhältnisse oder die Konstanten in den zwei obengenannten Spektralbezirken sind für Oxyhämoglobin, Hämoglobin und Kohlenoxydhämoglobin folgende:

Oxyhämoglobin	$A_o = 0,002070$ und $A'_o = 0,001312$
Hämoglobin	$A_r = 0,001354$ „ $A'_r = 0,001778$
Kohlenoxydhämoglobin	$A_c = 0,001383$ „ $A'_c = 0,001263$

Auch in Gemengen von zwei Blutfarbstoffen kann die Menge eines jeden nach dieser Methode bestimmt werden, was von besonderer Bedeutung für die Bestimmung der Menge des gleichzeitig anwesenden Oxyhämoglobins und Hämoglobins im Blute ist. Bezeichnet man mit E und E' die Extinktionskoeffizienten des Gemenges in den oben genannten zwei Spektralbezirken, mit A_o und A'_o und A_r und A'_r die Konstanten für Oxyhämoglobin, bezw. reduziertes Hämoglobin und mit V den Verdünnungsgrad des Blutes, so wird der Prozentgehalt an Oxyhämoglobin H_o und an (reduzierten) Hämoglobin H_r sein:

$$H_o = 100 \cdot V \cdot \frac{A_o A'_o (E A_r - E' A'_r)}{A'_o A_r - A_o A'_r} \text{ und}$$

$$H_r = 100 \cdot V \cdot \frac{A_r A'_r (E' A'_o - E A_o)}{A'_o A_r - A_o A'_r}$$

Spektrophotometrische Methode.

Absorptionsverhältnisse der Blutfarbstoffe.

Unter den vielen, für klinische Zwecke konstruirten Apparaten zur quantitativen Hämoglobinbestimmung sind besonders zu nennen das Härometer von FLEISCHL, welches zahlreiche Modifikationen erfahren hat, und das Hämatoskop von HÉNOQUE. Bezüglich dieser Apparate vergleiche man: v. JAKSCH, klinische Diagnostik innerer Krankheiten 4. Auflage 1896 und JAQUET, Corresp. Blatt f. Schweiz. Aerzte 1897.

In dem Blute der Evertebraten sind ausser dem oft vorkommenden Hämoglobin mehrere andere Farbstoffe gefunden worden. Bei einigen Arachniden, Crustaceen, Gastropoden und Cephalopoden hat man einen, dem Hämoglobin analogen, kupferhaltigen, von FREDERICQ *Hämoryanin* genannten Stoff gefunden. Unter Aufnahme von locker gebundenem Sauerstoff geht dieser Stoff in blaues *Oxyhämocyamin* über und wird durch das Entweichen des Sauerstoffes wieder entfärbt. Ein von LANKESTER *Chlorocruorin* genannter Farbstoff findet sich bei einigen Chaetopoden. *Hämerythrin* hat KRUKENBERG einen, zuerst von SCHWALBE beobachteten, rothen Farbstoff bei einigen Gephyreen genannt. Neben dem Hämocyamin findet sich in dem Blute einiger Crustaceen auch der im Thierreiche weit verbreitete rothe Farbstoff *Tetronerythrin* (HALLIBURTON). *Echinochrom* hat MAC MUNN¹⁾ einen braunen, in der Perivisceralflüssigkeit einer Echinusart vorkommenden Farbstoff genannt.

Farbstoffe niederer Thiere.

Die *quantitative Zusammensetzung der rothen Blutkörperchen*. Ihr Gehalt an Wasser schwankt in verschiedenen Blutsorten zwischen 570 und 644 p. m., mit einem entsprechenden Gehalte von 430 bezw. 356 p. m. festen Stoffen. Die Hauptmasse besteht aus Hämoglobin, gegen $\frac{8}{10}$ — $\frac{9}{10}$ der Trockensubstanz (im Menschen- und Säugethierblute).

Nach den Analysen von HOPPE-SEYLER und seinen Schülern²⁾ sollen die rothen Blutkörperchen auf je 1000 Theile Trockensubstanz enthalten.

1) FREDERICQ, Extrait des Bulletins de l'Academie Roy. de Belgique. (2.) 46. 1878. LANKESTER, Journ. of Anat. and Physiol. 2 u. 4 KRUKENBERG, Vergl. physiol. Stud. Reihe 1 Abth. 3 Heidelberg 1880. HALLIBURTON, Journ. of Physiol. 6. MAC MUNN, Quart. Journ. of Microsc. science 1885.

2) Med. chem. Untersuch. S. 390 u. 393.

Zusammensetzung der rothen Blutkörperchen.					
	Hämoglobin	Eiweiss	Leçithin	Cholesterin	
Menschenblut	868—943	122—51	7,2—3,5	2,5	
Hundeblut	865	126	5,9	3,6	
Gänseblut	627	364	4,6	4,8	
Schlangenblut	467	525	—	—	

ABDERHALDEN fand für die Blutkörperchen der von ihm untersuchten Haus-säugethiere folgende Zusammensetzung: Wasser 591,9—644,3; feste Stoffe 408,1—355,7; Hämoglobin 303,3—331,9, Eiweiss 5,32 (Hund)—78,5 (Schaf), Cholesterin 0,388 (Pferd)—3,593 (Schaf) und Lecithin 2,296 (Hund)—4,855 p. m.

Von besonderem Interesse ist das verschiedene Verhältniss zwischen dem Hämoglobin und dem Eiweisse in den kernführenden und nicht kernhaltigen Blutkörperchen. Diese letzteren sind nämlich bedeutend reicher an Hämoglobin und ärmer an Eiweiss als jene.

Der Gehalt an Mineralstoffen ist bei verschiedenen Thierarten verschieden. Nach BUNGE und ABDERHALDEN enthalten die rothen Blutkörperchen von Schwein, Pferd und Kaninchen kein Natron, welches dagegen in den Blutkörperchen von Mensch, Rind, Schaf, Ziege, Hund und Katze verhältnissmässig reichlich vorkommt. Bei den fünf letztgenannten Thierarten war der Gehalt an Natron 2,135—2,856 p. m. Der Gehalt an Kali war 0,257 (Hund)—0,744 (Schaf) p. m. Beim Pferd, Schwein und Kaninchen war der Gehalt an Kali 3,326 (Pferd)—5,229 (Kaninchen) p. m. Beim Menschen sollen nach WANACH¹⁾ die Blutkörperchen etwa 5 mal so viel Kalium als Natron, als Mittel 3,99 bezw. 0,75 p. m., enthalten. Kalk soll in den Blutkörperchen fehlen und Magnesia kommt nur in geringer Menge, 0,016 (Schaf)—0,150 (Schwein) p. m., vor. Die Blutkörperchen sämtlicher untersuchten Thiere enthalten Chlor, 0,460—1,949 (beides beim Pferde), meistens 1 bis gegen 2 p. m., und Phosphorsäure. Die Menge der anorganischen Phosphorsäure zeigt ebenfalls grosse Schwankungen 0,275 (Schaf)—1,916 (Pferd) p. m., sämtliche Zahlen auf die frischeu, wasserhaltigen Blutkörperchen berechnet.

Die farblosen Blutkörperchen und die Blutplättchen.

Die farblosen Blutkörperchen, auch Leukoeyten oder Lymphoïdzellen genannt, welche bekanntlich von verschiedener Form und Grösse in der Blutflüssigkeit vorkommen, stellen im ruhenden Zustande kugelige Klümpchen eines klebrigen, stark lichtbrechenden, bewegungsfähigen, hüllenlosen Protoplasmas dar, in welchem nach Zusatz von Wasser oder Essigsäure 1—4 Kerne zu sehen sind. In dem Menschen- und Säugethierblute sind sie grösser als die rothen Blutkörperchen. Sie haben auch ein niedrigeres spezifisches Gewicht

²⁾ BUNGE, Zeitschr. f. Biologie 12 und ABDERHALDEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 23 und 25. WANACH, MALY's Jahresber. 18, S. 88.

als diese, bewegen sich in dem cirkulirenden Blute näher an der Gefäßwand und bewegen sich auch langsamer.

Die Zahl der farblosen Blutkörperchen schwankt bedeutend nicht nur in verschiedenen Gefäßbezirken, sondern auch unter verschiedenen physiologischen Verhältnissen. Als Mittel kommt auf 350—500 rotbe Blutkörperchen je ein farbloses. Nach den Untersuchungen von ALEX. SCHMIDT¹⁾ und seinen Schülern sollen unmittelbar nach dem Entleeren des Blutes vor und während der Gerinnung Leukocyten massenhaft zu Grunde gehen, so dass das entleerte Blut erheblich ärmer an solchen als das kreisende ist. Die Richtigkeit dieser Angabe wird jedoch von anderen Forschern geleugnet.

Vom histologischen Gesichtspunkte aus unterscheidet man bekanntlich verschiedene Arten von farblosen Blutkörperchen; in chemischer Hinsicht sind jedoch noch keine sicheren Unterschiede zwischen ihnen bekannt. Mit Rücksicht auf ihre Bedeutung für die Faserstoffgerinnung unterscheidet ALEX. SCHMIDT und seine Schüler zwischen solchen Leukocyten, welche bei der Gerinnung zu Grunde gehen, und solchen, welche dabei nicht zerstört werden. Die letzteren geben mit Alkalien oder Kochsalzlösung eine schleimige Masse; die ersteren zeigen ein solches Verhalten nicht.

Verschiedene Arten von Leukocyten.

Das Protoplasma der Leukocyten ist während des Lebens amöboïder Bewegungen fähig, welche theils Wanderungen der Zellen und theils die Aufnahme kleiner Körnchen oder Fremdkörperchen ins Innere derselben ermöglichen. Aus diesem Grunde hat man auch das Vorkommen von *Myosin* in ihnen angenommen, ohne indessen irgend welche Beweise hierfür liefern zu können. In den mit eiskaltem Wasser ausgewaschenen Leukocyten des Pferdeblutes glaubt ALEX. SCHMIDT *Serumglobulin* gefunden zu haben. Es geben ferner, wie oben gesagt, wenigstens gewisse Leukocyten mit Alkalien oder Kochsalzlösung eine schleimig aufquellende Masse, welche mit der in den Eiterzellen vorkommenden sog. *hyalinen Substanz* von ROVIDA identisch zu sein scheint. Bei dem Auslaugen der Leukocyten mit Wasser hat man eine durch Essigsäure fällbare Proteïnsubstanz erhalten, welche der Hauptbestandtheil der Leukocyten zu sein scheint. Diese Substanz, welche in unzweifelhafter Beziehung zu der Blutgerinnung steht und welche unter verschiedenen Namen beschrieben worden ist (vergl. Kap. 5, S. 103), besteht wenigstens der Hauptsache nach aus Nukleohiston.

Protoplasma der Leukocyten.

Glykogen ist, wie oben bemerkt (Kap. 5), in den Leukocyten gefunden worden. Von den Leukocyten stammt wahrscheinlich das von HUPPERT, CZERNY, DASTRE²⁾ und Anderen in Blut und Lymphe nachgewiesene Glykogen her. Die Bestandtheile der Leukocyten sind im Uebrigen die schon im Kap. 5 besprochenen Bestandteile der Zellen überhaupt.

1) PFLÜGER's Arch. 11.

2) HUPPERT, Centrabl. f. Physiol. 6 S. 394; CZERNY, Arch. f. exp. Path. u. Pharm.

31. DASTRE, Compt. rend. 120 u. Arch. de Physiol. (5) 7.

Blut-
plättchen.

Die **Blutplättchen** (BIZZOZERO), **Hämatoblasten** (HAYEM), über deren Natur und physiologische Bedeutung man viel gestritten hat, sind blasse, farblose, klebrige Scheibchen von runder Form, welche im Allgemeinen einen 2 bis 3 mal kleineren Durchmesser als die rothen Blutkörperchen haben. Bei Anwendung der verschiedensten Reagenzien tritt eine Trennung der Blutplättchen in zwei Substanzen ein, die eine ist homogen und wenig lichtbrechend, die andere stark lichtbrechend und körnig. Die Blutplättchen kleben leicht zusammen und haften auch leicht Fremdkörpern an.

Nach den Untersuchungen von KOSSEL und LILIENFELD¹⁾ bestehen die Blutplättchen aus einer chemischen Verbindung zwischen Eiweiss und Nukleïn. Dementsprechend werden sie auch von LILIENFELD *Nukleïnplättchen* genannt und als Derivate des Zellkernes betrachtet. Dass die Blutplättchen in bestimmter Beziehung zu der Blutgerinnung stehen, scheint fast sicher zu sein; und nach LILIENFELD ist die Faserstoffgerinnung sogar eine Funktion des Zellkernes. Zu der Bedeutung dieser Gebilde für die Blutgerinnung werden wir übrigens bald zurückkommen.

III. Das Blut als ein Gemenge von Plasma und Blutkörperchen.

Spez. Ge-
wicht.

Das Blut als solches ist eine dicke, klebrige, heller oder dunkler rothe, selbst in dünnen Schichten undurchsichtige Flüssigkeit von salzigem Geschmacke und schwachem, bei verschiedenen Thierarten verschiedenem Geruche. Nach Zusatz von Schwefelsäure zum Blute tritt der Geruch deutlicher hervor. Das spezifische Gewicht zeigt beim gesunden erwachsenen Menschen Schwankungen von 1,045 bis 1,075. Beim erwachsenen Manne beträgt es als Mittel etwa 1,058. Beim Weibe ist es etwas niedriger. Nach LLOYD JONES ist das spez. Gewicht am höchsten bei der Geburt, am niedrigsten dagegen bei Kindern bis zum zweiten Jahre und bei Schwangeren. Aus den Bestimmungen von LLOYD JONES, HAMMERSCHLAG²⁾ und anderen Forschern geht es übrigens hervor, dass die bei gesunden Personen beobachteten, von dem Alter und dem Geschlechte abhängigen Schwankungen des spez. Gewichtes mit den Schwankungen der Hämoglobinmenge wesentlich zusammenfallen.

Die Bestimmung des spez. Gewichtes wird am genauesten mit dem Pyknometer ausgeführt. Wenn es um kleine Blutmengen, wie für klinische Zwecke, sich handelt, so bedient man sich indessen gewöhnlich des folgenden, von

1) Bezüglich der Litteratur über die Blutplättchen vergl. man: LILIENFELD, Hämatologische Untersuchungen. DU BOIS-REYMOND's Arch. 1892 und Leukoeyten und Blutgerinnung. Verhandl. d. physiol. Gesellsch. zu Berlin, 1892. Vergl. ferner MOSEN, DU BOIS-REYMOND's Arch. 1893.

2) LLOYD JONES, Journ. of Physiol. 8; HAMMERSCHLAG, Wien. klin. Wochenschr. 1890 und Zeitschr. f. klin. Med. 20.

HAMMERSCHLAG¹⁾ herrührenden Verfahrens. Man bereitet sich ein Gemenge von Chloroform und Benzol, von etwa dem spez. Gewichte 1,050, und bringt einen Tropfen des Blutes in dieses Gemenge hinein. Steigt der Tropfen, so wird Benzol, sinkt er, so wird dagegen Chloroform zugesetzt, bis der Tropfen in der Mischung gerade schwebt, und darauf wird das spez. Gewicht der Mischung durch ein Aräometer bestimmt. Die Methode ist allerdings nicht ganz genau; man muss rasch arbeiten, und es sind auch andere Kautelen nöthig, bezüglich derer auf die Arbeit von L. ZUNTZ (PFLÜGER Arch. Bd. 66) hingewiesen wird.

Bestimmung
des spez.
Gewichtes.

Die Reaktion des Blutes ist alkalisch. Der Gehalt des frischen, nicht defibrinirten Blutes an Alkali, als Na_2CO_3 berechnet, beträgt nach LOEWY beim Hunde, Pferde und Menschen bezw. 4,93, 4,43 und 5,95 p. m. Nach STRAUSS kann man für normales Menschenblut als Mittel etwa 4,3 p. m. Na_2CO_3 berechnen. Zahlen unter 3,3 p. m. wie über 5,3 p. m. sind nach ihm als pathologisch zu betrachten. v. JAKSCH fand beim Menschen einen Alkaligehalt von 3,38 bis 3,90 p. m. Die alkalische Reaktion nimmt ausserhalb des Körpers an Intensität ab und zwar um so schneller, je grösser die ursprüngliche Alkaleszenz war. Dies rührt von einer in dem gelassenen Blute stattfindenden Säurebildung her, an welcher die rothen Blutkörperchen in irgend einer Weise theilhaft zu sein scheinen. Nach starker Muskelthätigkeit soll die Alkaleszenz angeblich abnehmen (PEIPER, COHNSTEIN) und ebenso nimmt sie nach anhaltender Einnahme von Säure ab (LASSAR, FREUDBERG²⁾). Ueber die Alkaleszenz des Blutes in Krankheiten liegen zahlreiche Untersuchungen vor; da man aber bisher keine allgemein als zuverlässig anerkannte Methode zur Bestimmung der Blutalkaleszenz kennt, sind diese Untersuchungen, wie auch die über die physiologische Alkaleszenz, einer weiteren Prüfung bedürftig³⁾.

Alkaleszenz
des Blutes.

Das Alkali des Blutes findet sich theils als alkalisch reagirende Salze, Karbonat und Phosphat, und theils als Verbindungen mit Eiweiss, bezw. Hämoglobin. Jenes Alkali wird oft als leicht diffusibles, dieses als nicht oder schwer diffusibles Alkali bezeichnet (vergl. oben S. 135). Sowohl das leicht wie das schwer diffusible Alkali ist auf Blutkörperchen und Plasma vertheilt und die Blutkörperchen sind, wie es scheint, reicher an schwer diffusiblem Alkali als das Plasma, bezw. Serum. Diese Vertheilung kann indessen unter dem Einflusse von selbst sehr kleinen Säuremengen, auch Kohlensäure, und folglich auch, wie ZUNTZ, LOEWY und ZUNTZ, HAMBURGER, LIMBECK und GÜRBER⁴⁾ gezeigt haben,

Vertheilung
des Alkalies.

1) l. c.

2) LOEWY, PFLÜGER's Arch. 58, wo man auch Literaturhinweise findet. H. STRAUSS, Zeitschr. f. klin. Med. 30; v. JAKSCH, ebenda 13; PEIPER, VIRCHOW's Arch. 116; COHNSTEIN, ebenda 130, wo auch die Arbeiten anderer, wie MINKOWSKI, ZUNTZ und GEPPERT citirt sind; FREUDBERG, ebenda 125 (Literaturangaben).

3) Ueber die Methoden der Alkaleszenzbestimmung vergl. man, ausser den eben citirten Autoren, v. JAKSCH, klin. Diagnostik; v. LIMBECK, Wien. med. Blätter 18; WRIGHT, The Lancet 1897; BIERNACKI, Beiträge zur Pneumatologie etc., Zeitschr. f. klin. Med. 31 und 32. HAMBURGER, Eine Methode zur Trennung etc., Du Bois-REYMOND's Arch. 1898.

4) ZUNTZ in HERMANN's Handbuch der Physiol. 4. Abth. 2. LOEWY und ZUNTZ, PFLÜGER's Arch. 58. HAMBURGER, Du Bois-REYMOND's Arch. 1894 u. 1898 und Zeitschr.

unter dem Einflusse des respiratorischen Gaswechsels verändert werden. Durch die Einwirkung der Kohlensäure geben die Blutkörperchen einen Theil des an Eiweiss gebundenen Alkalis an das Serum ab, welches infolge hiervon stärker alkalisch wird. Das Gleichgewicht der osmotischen Spannung in den Blutkörperchen und im Serum wird hierdurch gestört; die Blutkörperchen quellen auf, indem sie Wasser aus dem Serum aufnehmen und das letztere wird hierdurch mehr konzentriert und reicher an Alkali, Eiweiss und Zucker. Unter dem Einflusse des Sauerstoffes nehmen die Blutkörperchen ihre ursprüngliche Form wieder an und die obigen Veränderungen gehen zurück. Dementsprechend sind auch die Blutkörperchen weniger bikonkav und von kleinerem Durchmesser im venösen als im arteriellen Blute (HAMBURGER).

Blut-
körperchen
und Kohlen-
säure.

Das Volumen der Blutkörperchen ändert sich ferner mit der Beschaffenheit desjenigen Mediums, in dem sie sich vorfinden. Das Volumen bleibt nur in solchen indifferenten Lösungen unverändert, welche dieselbe osmotische Spannung wie das Plasma, bezw. Serum haben. Solche Lösungen nennt man isotonische. In Lösungen von geringerer Konzentration, sogen. hypotonischen Lösungen, quellen die Blutkörperchen unter Aufnahme von Wasser auf, bis das osmotische Gleichgewicht wieder hergestellt wird, und ihr Volumen wird grösser. An Lösungen von grösserer Konzentration, hyperisotonischen Lösungen, geben sie umgekehrt Wasser ab, und ihr Volumen wird kleiner. Für die meisten untersuchten Blutarten, wie von Mensch, Rind, Pferd, scheint eine NaCl-Lösung von etwa 9 p. m. isotonisch zu sein, aber selbst in solchen Lösungen kann ein Austausch von Bestandtheilen zwischen Blutkörperchen und der Lösung stattfinden (HEDIN¹).

Isotonie

In naher Beziehung zu dem nun Gesagten steht die Frage von der Permeabilität der Blutkörperchen, d. h. ihre Aufnahmefähigkeit für verschiedene Stoffe. Ueber diesen Gegenstand liegen Untersuchungen von HAMBURGER, GRÜNS, EYKMAN und namentlich von HEDIN²) vor. Die Untersuchungen von HEDIN haben gezeigt, dass unter bestimmten Versuchsbedingungen gewisse Stoffe wie z. B. Zuckerarten und Mannit, dem defibrinirten Blute zugesetzt, wahrscheinlich gar nicht in die Blutkörperchen eindringen. Andere, wie die Neutralsalze der freien Alkalien, bleiben hauptsächlich in dem Plasma und dringen nur wenig in die Blutkörperchen hinein. Andere, wie Ammoniumchlorid und -bromid, Antipyrin und einwerthige Alkohole, vertheilen sich fast gleich auf Körperchen und Plasma, während wiederum andere, wie der Aethyläther, von den Blutkörperchen in grösserer Menge als von dem gleichen Volumen Plasma aufgenommen werden.

Permeabili-
tät der Blut-
körperchen.

f. Biologie 28 u. 35. v. LIMBECK, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 35. GÜRBER, Sitzungsber. d. phys. med. Gesellsch. zu Würzburg 1895.

¹) Bezüglich der Lehre von der Isotonie vergl. man HAMBURGER, die oben citirten Arbeiten und VIRCHOW's Arch. 140 u. 141; HEDIN, Skand. Arch. f. Physiol. 5 und PFLÜGER's Arch. 60; EYKMAN, ebend. 60 u. 68; KOEFFE, ebenda 65 u. DU BOIS-REYMOND's Arch. 1895.

²) HEDIN, PFLÜGER's Arch. 68, wo auch die Arbeiten der anderen Forscher citirt sind, und 70.

Die Farbe des Blutes ist roth, hell scharlachroth in den Arterien und dunkel blauroth in den Venen. Das sauerstofffreie Blut ist dichröthisch, in auffallendem Lichte dunkelroth, in durchfallendem grün. Der Blutfarbstoff findet sich in den Blutkörperchen. Das Blut ist aus diesem Grunde in dünnen Schichten undurchsichtig und verhält sich also als „Deckfarbe“. Wird auf irgend eine der obengenannten Weisen (vergl. S. 138) das Hämoglobin von dem Stroma getrennt und von der Blutflüssigkeit gelöst, so wird das Blut durchsichtig und verhält sich somit als „Lackfarbe“. Es wird nun weniger Licht aus seinem Inneren heraus reflektirt, und das lackfarbene Blut ist deshalb in dickeren Schichten dunkler. Werden umgekehrt durch Zusatz von Salzlösung die Blutkörperchen zum Schrumpfen gebracht, so wird mehr Licht als vorher reflektirt und die Farbe erscheint heller. Ein grösserer Reichthum an rothen Blutkörperchen macht das Blut dunkler, wogegen es durch Verdünnung mit Serum oder bei grossem Gehalte an farblosen Blutkörperchen heller wird. Die verschiedene Farbe des arteriellen und venösen Blutes rührt wesentlich von dem verschiedenen Gasgehalte dieser zwei Blutarten, bezw. von ihrem verschiedenen Gehalte an Oxyhämoglobin und Hämoglobin, her.

Deckfarbe
und Lack-
farbe.

Die auffallendste Eigenschaft des Blutes besteht darin, dass es binnen mehr oder weniger kurzer Zeit, im Allgemeinen aber sehr bald nach dem Aderlasse gerinnt. Verschiedene Blutarten gerinnen mit verschiedener Geschwindigkeit; in dem Menschenblute treten aber die ersten deutlichen Zeichen einer Gerinnung nach etwa 2—3 Minuten auf, und binnen 7—8 Minuten ist das Blut durch und durch in eine gallertähnliche Masse umgewandelt. Bei mehr langsamer Gerinnung gewinnen die rothen Blutkörperchen Zeit, vor der Gerinnung mehr oder weniger stark nach unten zu sinken, und der Blutkuchen zeigt dann eine obere, mehr oder weniger mächtige, gelbgraue oder röthlich-graue, aus Faserstoff mit eingeschlossenen, hauptsächlich farblosen Blutkörperchen bestehende Schicht. Diese Schicht hat man *Crusta inflammatoria* oder *phlogistica* genannt, weil sie besonders bei inflammatorischen Prozessen beobachtet und als für solche charakteristisch angesehen worden ist. Diese Crusta oder „Speckhaut“ ist indessen für keine besondere Krankheit charakteristisch und sie kommt überhaupt dann vor, wenn das Blut langsamer als sonst gerinnt und die Blutkörperchen rascher als gewöhnlich heruntersinken. Eine Speckhaut beobachtet man deshalb auch oft in dem langsam gerinnenden Pferdeblute. Das Blut der Kapillaren soll gerinnungsunfähig sein.

Gerinnung
des Blutes.

Speckhaut.

Die Gerinnung wird verzögert durch Abkühlen, durch Verminderung des Sauerstoff- und Vermehrung des Kohlensäuregehaltes, weshalb auch das venöse Blut und in noch höherem Grade das Erstickungsblut langsamer als das arterielle Blut gerinnt. Durch Zusatz von Säuren, Alkalien oder Ammoniak, selbst in geringen Mengen, von konzentrirten Lösungen neutraler Salze der Alkalien und alkalischen Erden, von Alkalioxalaten oder Fluoriden, ferner von Hühnereweiss, Zucker- oder Gummilösung, Glycerin oder viel Wasser, wie auch durch Aufhängen des Blutes in Oel kann die Gerinnung verzögert oder verhindert werden.

Verzögerte
oder ver-
hinderte
Gerinnung.

Durch Einspritzen in das eirkulirende Blut von Albumoselösung oder Blutegel-
infus, welch' letzteres auch auf das eben gelassene Blut einwirkt, wie auch von
Schlangengift und Toxalbuminen kann die Gerinnung verhindert werden (vergl.
S. 125 u. 167). Beschleunigt wird dagegen die Gerinnung durch Erhöhung der Tem-
peratur, durch Berührung mit fremden Körpern, an welchen das Blut adhärirt,
dureh Umrühren oder Schlagen desselben, durch Luftzutritt, durch Verdünnung
mit kleinen Mengen Wasser, durch Zusatz von Platinmoor oder fein gepulverter
Kohle, Zusatz von lackfarbenem Blute, welches jedoch nicht durch den gelösten
Blutfarbstoff, sondern durch die Stromata der Blutkörperchen wirkt, und ferner
durch Zusatz von Lymphdrüsenleukoeyten oder einem kochsalzhaltigen Wasser-
extrakte auf Lymphdrüsen, Hoden oder Thymus. Der wirksame Bestandtheil
eines solchen Wasserextraktes ist das oben besprochene, Gewebefibrinogen oder
Nukleohiston genannte Nukleoprotein.

Beschleu-
nigte Gerin-
nung.

Bedeutung
der Gefäss-
wand für
das Flüssig-
bleiben des
Blutes.

Eine wichtige Frage ist die, warum das in den Gefässen kreisende Blut
flüssig bleibt, während das gelassene Blut der Gerinnung rasch anheimfällt.
Den Grund hierzu sucht man allgemein in dem Umstande, dass das letztere
dem Einflusse der lebendigen, unverletzten Gefässwand entzogen wird. Für
diese Ansicht sprechen auch die Beobachtungen mehrerer Forscher. Durch Beob-
achtungen von HEWSON, LISTER und FREDERICQ weiss man, dass wenn eine an
zwei Stellen unterbundene, mit Blut gefüllte Vene herauspräparirt wird, das in
ihr enthaltene Blut längere Zeit flüssig bleiben kann. BRÜCKE¹⁾ liess ein aus-
geschnittenes, mit Blut gefülltes Schildkrötenherz bei 0° C. arbeiten und er fand
das Blut nach mehreren Tagen ungeronnen. Das aus einem anderen Herzen
entleerte, über Quecksilber aufgesammelte Blut gerann dagegen rasch. In einem
todten Herzen, wie auch in todten Blutgefässen gerinnt das Blut bald, und
ebenso gerinnt es, wenn die Gefässwand durch pathologische Prozesse verändert
worden ist.

Bedeutung
der Adhäsion
für die
Gerinnung.

Welcher Art ist nun dieser, von der Gefässwand ausgehende Einfluss auf
das Flüssigbleiben des kreisenden Blutes? FREUND hat gefunden, dass das Blut
flüssig bleibt, wenn es durch eine gefettete Kanüle unter Oel oder in mit Vaseline
ausgegossene Gefässe aufgefangen wird. Wird das in ein eingefettetes Gefäss
aufgefangene Blut mit einem eingeöhlten Glasstabe geschlagen, so gerinnt es
nicht, gerinnt aber rasch beim Schlagen mit einem uneingefetteten Glasstabe
oder wenn es in ein nicht eingefettetes Gefäss gegossen wird. Die Nichtgerin-
nung des Blutes beim Auffangen desselben unter Oel ist später von HAYCRAFT
und CARLIER bestätigt worden. FREUND fand durch weitere Versuche, dass die
Austrocknung der obersten Blutschichten oder die Verunreinigung mit geringen
Staubmengen sogar im Vaselengefäss die Gerinnung hervorrief. Nach FREUND²⁾

1) HEWSON's Works, ed. by GULLIVER, London 1876. Citirt nach GAMGEE. Text Book
of physiol. Chemistry. I. 1880. LISTER, citirt nach GAMGEE ebenda. FREDERICQ, Recherches
sur la constitution du plasma sanguin Gand 1878. BRÜCKE, VIRCHOW's Arch. 12.

2) FREUND, Wien, med. Jahrb. 1886. HAYCRAFT und CARLIER, Journal of Anat. and
Physiol. 22.

ist es also das Vorhandensein von Adhäsion zwischen dem Blute oder zwischen dessen Formelementen und einer Fremdschubstanz — und als solche wirkt auch die krankhaft veränderte Gefäßwand — welches den Anstoss zur Gerinnung giebt, während der Mangel an Adhäsion das Blut vor der Gerinnung schützt. Bei dieser Adhäsion der Formelemente des Blutes an irgend einem Fremdkörper scheinen jene gewissen Veränderungen zu unterliegen, welche in einer bestimmten Beziehung zu der Gerinnung zu stehen scheinen.

Ueber die Art dieser Veränderungen gehen die Ansichten leider sehr auseinander. Nach ALEX. SCHMIDT¹⁾ und der Dorpaterschule findet bei der Gerinnung ein massenhafter Zerfall von weissen Blutkörperchen statt, und dabei sollen für die Faserstoffgerinnung wichtige Bestandtheile derselben in das Plasma übergehen. Nach anderen Forschern ist dagegen das Wesentliche nicht ein Zerfall der weissen Blutkörperchen, sondern vielmehr ein Austritt von Bestandtheilen aus den Zellen in das Plasma, ein Vorgang, der von Löwitt²⁾ als Plasmoschise bezeichnet worden ist. In wie weit bei diesem Vorgange hauptsächlich der Zellenleib (GRIESBACH) oder die Kerne (LILIENFELD³⁾) theilhaftig sind, bleibt vorläufig unentschieden. BIZZOZERO u. A. sind übrigens der Ansicht, dass nicht die Leukocyten, sondern die Blutplättchen den Ausgangspunkt für die Fibrinbildung darstellen. Wenn also die Ansichten in diesem Punkte stark divergiren, scheinen jedoch alle Forscher darüber einig zu sein, dass bei der Blutgerinnung irgend welche Bestandtheile der Formelemente theilhaftig sind.

Eine ganz besondere Stellung zu dieser Frage hatte allerdings WOOLDRIDGE⁴⁾ eingenommen, indem er nämlich den Formelementen nur eine sehr untergeordnete Bedeutung für die Gerinnung zuerkannte. Wie er gefunden hatte, kann nämlich ein Peptonplasma, welches durch Centrifugiren von sämmtlichen Formbestandtheilen befreit worden ist, reichliche Mengen von Faserstoff liefern, wenn es nur nicht von einer, beim Abkühlen ausfallenden Substanz getrennt wird. Diese Substanz, welche von WOOLDRIDGE A-Fibrinogen genannt wurde, ist indessen allem Anscheine nach ein Nukleoprotein, welches nach der einstimmigen Ansicht mehrerer Forscher von den Formelementen des Blutes, sei es den Blutplättchen oder den Leukocyten, stammt, und die Erfahrungen WOOLDRIDGE's widersprechen also eigentlich nicht der allgemein acceptirten Ansicht von der grossen Bedeutung der Formelemente des Blutes für die Gerinnung desselben.

Ueber die Art derjenigen Stoffe, welche aus den Formelementen des Blutes vor und bei der Gerinnung austreten, sind die Ansichten ebenfalls sehr getheilt.

1) PFLÜGER's Arch. **11**. Die Arbeiten ALEX. SCHMIDT's finden sich sonst im Arch. f. Anat. und Physiol. Jahrg. 1861 und 1862; PFLÜGER's Arch. **6**, **9**, **11**, **13**. Vergl. besonders ALEX. SCHMIDT: Zur Blutlehre. Leipzig 1892, wo auch die Arbeiten seiner Schüler referirt sind, und weitere Beiträge zur Blutlehre 1895.

2) Wien. Sitzungsber. **89** u. **90** und Prager med. Wochenschr. 1889. (Referirt in Centralbl. f. d. med. Wissensch. **28** (1890). S. 265.)

3) GRIESBACH, PFLÜGER's Arch. **50** und Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1892. Die Arbeiten von LILIENFELD sind folgende: Ueber Leukocyten und Blutgerinnung. Verhandl. d. physiol. Gesellsch. zu Berlin. Nr. 11. 1892; Ueber den flüssigen Zustand des Blutes etc. ebenda Nr. 16. 1892 und; Weitere Beiträge zur Kenntniss der Blutgerinnung, ebenda Juli 1893. Vergl. fernere Zeitschr. f. physiol. Chem. **20**.

4) Die Gerinnung des Blutes (herausgegeben von M. v. FREY, Leipzig 1891).

Veränderungen der Leukocyten.

Wooldridge's Ansicht.

Alex.
Schmidt's
Theorie.

Nach ALEX. SCHMIDT enthalten die Leukocyten, wie die Zellen überhaupt, zwei Hauptgruppen von Bestandtheilen, von denen die einen beschleunigend, die anderen dagegen verlangsamend oder hemmend auf die Gerinnung wirken. Jene können aus den Zellen mit Alkohol extrahirt werden, diese dagegen nicht. Das Blutplasma enthält nach SCHMIDT höchstens Spuren von Thrombin, enthält aber die Vorstufe desselben, das Prothrombin. Die gerinnungsbeschleunigenden Stoffe sind selbst weder Thrombin noch Prothrombin und sie wirken in der Weise, dass sie das Thrombin aus dem Prothrombin abspalten. Aus diesem Grunde werden sie von ALEX. SCHMIDT *zymoplastische Substanzen* genannt. Die Natur dieser Stoffe ist unbekannt — nach LILIENFELD findet sich jedoch unter ihnen KH_2PO_4 — und namentlich über ihre Beziehung zu den von anderen Forschern als zymoplastisch wirksam anerkannten Kalksalzen hat SCHMIDT keine Mittheilungen gemacht.

Theorie von
Alex.
Schmidt.

Die in Alkohol-Aether unlöslichen, gerinnungshemmenden Bestandtheile der Zellen sind Proteide, die SCHMIDT Cytoglobin und Präglobulin genannt hat. Die gerinnungshemmende Wirkung dieser Stoffe kann durch Zusatz der zymoplastischen Substanzen aufgehoben werden, und bei der nun stattfindenden Gerinnung wird die Ausbeute an Fibrin bedeutend grösser als bei Abwesenheit der gerinnungshemmenden Proteide. Diese letzteren liefern also das stoffliche Material, aus welchem zuletzt der Faserstoff hervorgeht. Der Vorgang ist nach SCHMIDT hierbei folgender. Aus dem Präglobulin spaltet sich erst Serumglobulin und aus diesem letzteren darauf das Fibrinogen ab, aus welchem dann das Fibrin entsteht. Die Aufgabe des Thrombins soll zweierlei Art sein. Das Thrombin soll nämlich erst das Fibrinogen aus dem Paraglobulin abspalten und dann das Fibrinogen in Fibrin umsetzen. Die Annahme einer Fibrinogenabspaltung aus dem Paraglobulin ist indessen eine nicht hinreichend begründete, unwahrscheinliche Annahme.

Während des Lebens ist nach SCHMIDT die gerinnungshemmende Wirkung der Zellen die vorherrschende, während ausserhalb des Körpers oder bei der Berührung mit Fremdkörpern die gerinnungsbeschleunigende Wirkung vorzugsweise zur Geltung kommt. Die Parenchymmassen der Organe und Gewebe, durch welche das Blut in den Kapillaren fliesst, sind nach ihm diejenigen mächtigen Zellenmassen, welche in erster Linie das Flüssigbleiben des Blutes im Leben bedingen.

Theorie von
Lilienfeld.

Für die Ansicht, dass in den Formelementen des Blutes sowohl gerinnungshemmende wie gerinnungserregende Stoffe vorkommen, hat LILIENFELD weitere Beweise geliefert. Bezüglich der Natur dieser Stoffe weicht er indessen bedeutend von ALEX. SCHMIDT ab. Während nach dem letztgenannten Forscher die Gerinnungserreger in Alkohol lösliche Stoffe sind und die mit Alkohol erschöpften Proteide nur gerinnungshemmend wirken, soll nach LILIENFELD dagegen sowohl die gerinnungserregende als die gerinnungshemmende Substanz in einem Nukleoproteide, dem Nukleohiston, enthalten sein. Das Nukleohiston spaltet sich leicht in Leukonuklein und Histon, von denen jenes als Gerinnungs-

erreger wirkt, während dieses sowohl intravaskulär, dem Blutgefäßsystem einverleibt, als extravaskulär dem Blute seine Gerinnungsfähigkeit raubt. In das Blutgefäßsystem gebracht, spaltet sich das Nukleohiston im Thierkörper in seine beiden Komponenten. Es ruft deshalb einerseits ausgedehnte Gerinnungen hervor und andererseits macht es den Rest des Blutes ungerinnbar. Die Theorie LILIEFELD's unterscheidet sich übrigens von derjenigen von ALEX. SCHMIDT und den meisten anderen Forschern darin, dass nach ihr das Fibrinferment nicht als ein Vorläufer, sondern als ein Produkt der Gerinnung betrachtet wird. Der wahre Gerinnungserreger ist nach LILIEFELD das Leukonukleïn. Für eine solche Ansicht können indessen die Untersuchungen LILIEFELD's nicht als beweisend betrachtet werden.

Schon vor längerer Zeit hat BRÜCKE gezeigt, dass der Faserstoff eine calciumphosphathaltige Asche liefert. Dass die Kalksalze die Gerinnung beschleunigen oder in fermentarmen Flüssigkeiten sogar hervorrufen können, ist eine durch die Untersuchungen von Verf., GREEN, RINGER und SAINSBURY seit mehreren Jahren bekannte Thatsache; aber erst durch die wichtigen Untersuchungen von ARTHUS und PAGÈS¹⁾ ist die Nothwendigkeit der Kalksalze für die Gerinnung des Blutes oder Plasmas sicher bewiesen worden. Ueber die Art und Weise, wie die Kalksalze hierbei wirken, ist man jedoch nicht im Klaren.

Bedeutung
der
Kalksalze.

Nach einer allgemein acceptirten, von ARTHUS und PAGÈS herrührenden Ansicht sollen die löslichen, durch Oxalat fällbaren Kalksalze nothwendige Bedingungen für die fermentative Umwandlung des Fibrinogens sein, indem nämlich das Thrombin bei Abwesenheit von löslichem Kalksalz unwirksam sein soll. Diese Ansicht ist indessen, wie die Untersuchungen von ALEX. SCHMIDT, PEKELHARING und Verf.²⁾ gezeigt haben, unhaltbar. Das Thrombin wirkt nämlich sowohl bei Ab- wie bei Anwesenheit von fällbarem Kalksalz.

Theorie von
Arthus.

Die Theorie von LILIEFELD, derzufolge das Leukonukleïn aus dem Fibrinogen eine Proteïnsubstanz, das *Thrombosin*, abspalten würde, welches darauf mit dem vorhandenen Kalke als eine unlösliche Verbindung, *Thrombosinkalk* (Fibrin) sich ausscheidet, ist ebenfalls, wie Verf., SCHÄFER und CRAMER³⁾ gezeigt haben, unrichtig. Das *Thrombosin* LILIEFELD's ist nichts anderes als Fibrinogen, welches in kochsalzarmer oder -freier Lösung von einem Kalksalz gefällt wird.

Theorie von
Lilienfeld.

Nach PEKELHARING⁴⁾ ist das Thrombin die Kalkverbindung des Prothrombins und das Wesen der Gerinnung soll nach ihm darin bestehen, dass das Thrombin Kalk auf das Fibrinogen überträgt, welches dadurch in die unlösliche Kalbverbindung Fibrin übergeführt wird. Das Thrombin wird hierbei

1) HAMMARSTEN, Nova Acta reg. Soc. Scient. Upsal. (3) **10** 1879. GREEN, Journ. of Physiol. **8**. RINGER und SAINSBURY, ebenda **11** u. **12**. ARTHUS et PAGÈS und ARTHUS, vergl. Fussnote 4 S. 125 und HAMMARSTEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. **22**.

2) HAMMARSTEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. **22**, wo die anderen Forscher citirt sind.

3) HAMMARSTEN l. c. SCHÄFER, Journ. of Physiol. **17**; CRAMER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **23**.

4) Vergl. Fussnote 5 S. 128 und besonders VIRCHOW-Festschrift **1**. 1891.

Theorie von
Pekelharing.

in Prothrombin zurück verwandelt, nimmt aber von Neuem Kalk auf und geht dadurch in Thrombin über, welches seinen Kalk auf eine neue Portion Fibrinogen überträgt u. s. w. Gegen diese Theorie kann man indessen unter anderem die Einwendung machen, dass man das Fibrin, wenn auch noch nicht absolut kalkfrei jedoch so arm an Kalk erhalten hat (noch nicht veröffentlichte Untersuchung des Verfassers), dass wenn der Kalk dem Fibrinmoleküle angehörte, das Fibrinmolekül mehr als zehnmal grösser als das Hämoglobinmolekül sein sollte, was nicht anzunehmen ist. Es spricht dies, wie viele andere Beobachtungen, entschieden dafür, dass der Kalk von dem Fibrinogen nur als Verunreinigung mit niedrigerissen wird.

Wenn der Kalk also für die Umwandlung des Fibrinogens in Fibrin bei Gegenwart von Thrombin ohne Bedeutung zu sein scheint, so widerspricht dies jedoch, wie oben bemerkt, nicht der Beobachtung von ARTHUS und PAGÈS von der Unentbehrlichkeit der Kalksalze für die Gerinnung des Blutes und des Plasmas. Es ist nämlich wohl möglich, dass die Kalksalze, wie PEKELHARING annimmt, nothwendige Bedingungen für die Umwandlung des Prothrombins in Thrombin sind.

Entstehung
des Throm-
bins in
Plasma.

Es fragt sich also demnächst, ob das Prothrombin in dem Plasma des zirkulirenden Blutes enthalten ist, oder ob es einer der Stoffe ist, welche vor der Gerinnung aus den Formelementen heraustreten. ALEX. SCHMIDT scheint der Ansicht gewesen zu sein, dass schon das zirkulirende Plasma das Prothrombin enthält; nach PEKELHARING ist dem aber nicht so. Das durch Blutegelinfus flüssig erhaltene Blutplasma gerinnt nicht nach Zusatz von Kalksalzen, wohl aber nach Zusatz von Prothrombinlösung. Von solchem Plasma werden ferner die Formelemente, vor allem die Blutplättchen, besonders gut konservirt, und es ist also nach PEKELHARING wahrscheinlich, dass das zirkulirende Plasma keine nennenswerthen Mengen von Prothrombin enthält und dass dieser Stoff vor der Gerinnung aus den Formelementen (vielleicht den Blutplättchen) austritt. Der Unterschied zwischen den Ansichten von SCHMIDT und PEKELHARING in diesem Punkte ist also folgender. Nach SCHMIDT sind es die zymoplastischen Substanzen, welche aus den Formelementen in das Plasma übertreten und das darin präformirt sich vorfindende Prothrombin umwandeln. Nach PEKELHARING ist es dagegen das Prothrombin, welches aus den Formelementen in das Plasma übertritt und durch die Kalksalze desselben zu Thrombin wird.

Theorie von
Woolldridge.

Gegenüber der Ansicht von ALEX. SCHMIDT, der zu Folge die Faserstoffgerinnung ein enzymatischer Prozess sein soll, hatte WOOLDRIDGE die Ansicht ausgesprochen, dass das Fibrinferment nicht eine Ursache der Gerinnung, sondern ein Produkt der dabei verlaufenden chemischen Prozesse sei. Nach WOOLDRIDGE sind dagegen Lecithin und lecitinhaltige Protein-substanzen von der grössten Bedeutung für die Gerinnung, und das Wesentlichste der Fibrinbildung würde nach ihm eine Wechselwirkung zwischen zwei Fibrinogensubstanzen, dem A- und B-Fibrinogen sein. Es sollte hierbei eine Abgabe von Lecithin von dem A- an das B-Fibrinogen stattfinden und die Formelemente würden für den ganzen Vorgang von nur untergeordneter Bedeutung sein. Gegen diese Theorie, welche durch die Beobachtungen von WOOLDRIDGE nicht hinreichend begründet ist, sind indessen von HALLIBURTON¹⁾ wichtige Einwendungen erhoben worden.

¹⁾ WOOLDRIDGE l. c. HALLIBURTON, Journ. of Physiol. 9.

Intravaskuläre Gerinnung. Durch die Untersuchungen von ALEX. SCHMIDT und seinen Schülern, wie auch von WOOLDRIDGE, WRIGHT¹⁾ u. A. wissen wir, dass eine intravaskuläre Gerinnung durch intravenöse Injektion einer reichlichen Menge Thrombinlösung, wie auch durch Injektion von Leukoeyten oder von Gewebefibrinogen (unreinem Nukleohiston) in das kreisende Blut zu Stande kommen kann. Auch unter anderen Verhältnissen, wie nach Injektion von Schlangengift (MARTIN²⁾) oder von einigen nach dem Prinzipie von GRIMAUX synthetisch dargestellten eiweissähnlichen Kolloïds-substanzen (HALLIBURTON und PEKERING³⁾) kann eine intravaskuläre Gerinnung auftreten. Beim Kaninchen kann die Gerinnung über das ganze Gefässsystem sich erstrecken, während sie beim Hunde gewöhnlich auf das Portalgebiet beschränkt ist. In den übrigen Theilen des Gefässsystemes beim Hunde hat das Blut dagegen regelmässige eine verminderte Gerinnungsfähigkeit. Wird von den genannten Stoffen zu wenig injiziert, so beobachtet man nur eine bedeutend herabgesetzte Gerinnungstendenz des Blutes. Nach WOOLDRIDGE kann man im Allgemeinen behaupten, dass nach einem kurz dauernden Stadium gesteigerter Gerinnungsfähigkeit, welches zu totaler oder partieller intravaskulärer Gerinnung führen kann, ein zweites Stadium herabgesetzter oder sogar aufgehobener Gerinnungsfähigkeit des Blutes folgt. Jenes Stadium wurde von WOOLDRIDGE als „positive“ und dieses als „negative Phase“ der Gerinnung bezeichnet. Diese Angaben sind von mehreren Forschern bestätigt worden.

Intravaskuläre Gerinnung.

Dass die positive Phase durch das reichlich eingeführte Thrombin, bzw. durch eine rasche und reichliche Bildung desselben zu Stande kommt, ist wohl nicht zu bezweifeln. Bei diesem Prozesse sind nach ALEX. SCHMIDT die alkohol-löslichen zymoplastischen Substanzen wirksam, während man nach den Untersuchungen LILIENFELD's diese Wirkung dem aus dem Nukleohiston abgespaltenen Leukonukleïn zuzuschreiben hätte. Nach WOOLDRIDGE ruft indessen sein Gewebefibrinogen keine intravaskuläre Gerinnung hervor, wenn es mit Alkohol von verunreinigenden Stoffen befreit worden ist, was mit den Angaben von ALEX. SCHMIDT stimmt, und weitere Untersuchungen sind also hier nöthig.

Positive Phase.

Die Entstehung der negativen Phase hat man in verschiedener Weise zu erklären versucht. LILIENFELD suchte die Ursache in einer Abspaltung von gerinnungshemmendem Histon aus dem Nukleohiston. Die gerinnungshemmende Wirkung des Histons ist in der That auch bewiesen, nicht aber die Abspaltung von solchem bei dem fraglichen Prozesse. Nach WRIGHT und PEKELHARING soll die gerinnungshemmende Substanz Albumose sein, die bei der Zersetzung des injizierten Nukleoproteïdes entsteht. Gegen diese Ansicht spricht aber der Um-

1) A Study of the intravascular Coagulation etc. Proceed. of the Roy. Irish. Acad. (3.) 2; vergl. auch WRIGHT: Lecture on tissue or Cellfibrinogen, The Lancet 1892, und: On WOOLDRIDGE's Method of producing immunity etc. British Medic. Journal. Sept. 1891.

2) Journ. of Physiol. 15.

3) Journ. of Physiol. 18.

Negative
Phase.

stand, dass andere Forscher, wie HALLIBURTON und BRODIE¹⁾, keine Albumose im Blute oder Harn unter diesen Verhältnissen nachweisen konnten. Gegen die Annahme eines direkt hemmend wirkenden Zersetzungsproduktes des injizierten Nukleoproteides spricht übrigens die gerinnungshemmende Wirkung der giftigen Substanz des Schlangenblutes, die kein Nukleoprotein sein soll, wie auch die Wirkungsweise der Albumosen. Es liegen über die Wirkungsweise der letzteren eine grosse Reihe Untersuchungen von verschiedenen Forschern, wie GROSJEAN, LEDOUX²⁾, CONTEJEAN, DASTRE, FLORESCO, ATHANASIU, CARVALLO, GLEY, PACHON, DELEZENNE³⁾, SPIRO und ELLINGER⁴⁾ vor. Aus allen diesen Untersuchungen scheint als hauptsächlichstes Resultat hervorzugehen, dass nach einer Injektion von Albumosen eine besondere Substanz (wenigstens hauptsächlich) in der Leber gebildet wird, welche die Gerinnung verhindert, und die Albumosen würden also nicht direkt wirken. Wenn das Blut einige Zeit nach einer stattgefundenen Albumoseinjektion wieder gerinnungsfähig geworden ist, wird es durch eine neue Albumoseinjektion nicht wieder gerinnungsunfähig. Das Thier ist also gegen eine Albumoseinjektion immun geworden, ein Verhalten, welches man in verschiedener Weise zu erklären versucht hat (vergl. SPIRO und ELLINGER).

Wirkung
der
Albumosen.

Intra-
vaskuläre
Gerinnung.

Der Grund, warum beim Hunde die intravaskuläre Gerinnung gewöhnlich auf das Portalgebiet beschränkt bleibt, liegt nach WRIGHT in dem grösseren Kohlenstoffgehalte des fraglichen Blutes. Ein vermehrter Kohlenstoffgehalt des Blutes begünstigt nämlich das Auftreten der positiven Phase, und bei Hunden, welche durch Zuklemmen der Trachea asphyktisch gemacht worden, kann durch Injektion von Gewebefibrinogen (unreinem Nukleohiston) eine allgemeine, über das ganze Gefässsystem sich erstreckende, intravaskuläre Koagulation erzeugt werden.

Die *Gase des Blutes* sollen in dem Kap. 17 (Ueber die Respiration) abgehandelt werden.

IV. Die quantitative Zusammensetzung des Blutes.

Die quantitative Blutanalyse kann nicht das Blut als Ganzes allein gelten. Sie muss einerseits das Verhältniss von Plasma und Blutkörperchen zu einander und andererseits auch die Zusammensetzung eines jeden dieser zwei Hauptbestandtheile für sich zu ermitteln haben. Die Schwierigkeiten, welche einer solchen Aufgabe im Wege stehen, sind besonders mit Rücksicht

¹⁾ WRIGHT l. c.; LILLENFELD l. c.; PEKELHARING l. c.; HALLIBURTON und BRODIE, Journ. of Physiol. 17.

²⁾ GROSJEAN, Travaux du laboratoire de L. FREDERICQ 4. Liège 1892. LEDOUX, ebenda 5. 1896.

³⁾ Die Arbeiten der genannten französischen Forscher findet man in Compt. rend. soc. biol. 46, 47 u. 48 und Arch. d. Physiol. (5) 7, 8, 9.

⁴⁾ Zeitschr. f. physiol. Chem. 23.

auf das lebende, noch nicht geronnene Blut noch nicht überwunden worden. Da nun weiter die Zusammensetzung des Blutes nicht nur in verschiedenen Gefässbezirken, sondern auch in demselben Bezirke unter verschiedenen Umständen eine verschiedene sein kann, aus welchem Grunde auch eine Menge von Blutanalysen erforderlich sind, so dürfte es wohl kaum auffallend erscheinen, wenn unsere Kenntniss von der Zusammensetzung des Blutes noch verhältnissmässig dürftig ist.

Das relative Volumen der Blutkörperchen und des Serums im defibrierten Blute kann man nach L. und M. BLEIBTREU¹⁾ nach verschiedenen Methoden ermitteln, wenn man defibrinirtes Blut in verschiedenen Verhältnissen mit einer isotonischen Kochsalzlösung vermischt (jedoch so, dass auf ein Vol. Blut höchstens ein Vol. Kochsalzlösung kommt), die Blutkörperchen sich zum Boden senken lässt oder durch Centrifugiren abtrennt und die darüber stehende klare Mischung von Serum und Kochsalzlösung abhebt. Die Methoden sind folgende:

1. Man bestimmt nach KJELDHAHL's Methode den Stickstoffgehalt in mindestens zwei solchen verschiedenen Mischungen von Serum und Kochsalzlösung, berechnet daraus durch Multiplikation mit 6,25 den entsprechenden Eiweissgehalt und findet dann das relative Volumen der Blutflüssigkeit x und damit auch das Volumen der körperlichen Elemente $(1-x)$ nach folgender Gleichung:

$$(e_1 - e_2)x = \frac{s_2}{b_2}e_2 - \frac{s_1}{b_1}e_1. \text{ In dieser Gleichung bedeuten (für Mischungen 1 und 2) } b_1 \text{ bzw.}$$

b_2 das zu der Mischung verwandte Blutvolumen, s_1 bzw. s_2 das Volumen der Kochsalzlösung und e_1 bzw. e_2 den Gehalt eines bestimmten Volumens jeder Mischung an Eiweiss.

Methode von
Bleibtreu.

2. Durch Bestimmungen mit dem Pyknometer ermittelt man das sp. Gewicht des Blutserums, der Kochsalzlösung und mindestens einer in der obigen Weise erhaltenen Mischung von Serum und Kochsalzlösung. Man findet in diesem Falle das relative Volumen des Serums x nach folgender Gleichung:

$$x = \frac{sS - K}{bS_0 - K}. \text{ In dieser Gleichung bedeuten } s \text{ und } b \text{ die mit einander gemischten Volumina}$$

Salzlösung und Blut. S bedeutet das sp. Gewicht der nach Absetzen der Blutkörperchen gewonnenen Serum-Kochsalzmischung, S_0 das sp. Gewicht des Serums und K das der Kochsalzlösung.

Für das Pferdeblut können noch zwei andere, abgekürzte Methoden zur Anwendung kommen (vergl. das Original).

Gegen die obigen Methoden sind indessen von mehreren Forschern, wie EYKMAN, BIERNACKI und HEDIN²⁾, wichtige Einwendungen erhoben worden und der Werth dieser Methoden ist also noch fraglich.

Eine andere Methode von ST. BUGARSZKY und TANGL³⁾ basirt auf der verschiedenen elektrischen Leitfähigkeit des Blutes und des Plasmas.

Für klinische Zwecke hat man versucht, das relative Volumen der körperlichen Elemente des Blutes durch Anwendung einer kleinen, von BLIX konstruirten und von HEDIN näher beschriebenen und geprüften, *Hämatokrit* genannten Centrifuge zu bestimmen. Eine abgemessene Menge Blut wird mit einer ebenfalls genau abgemessenen Menge, am besten dem gleichen Volumen, einer die Gerinnung verhindernden Flüssigkeit gemischt, die Mischung in die Röhren eingeführt und dann centrifugirt. Nach HEDIN ist es am besten, das durch 1 p. m. Oxalat flüssig erhaltene Blut mit dem gleichen Volumen einer

Der
Hämatokrit.

1) PFLÜGER's Arch. **51**, **55** u. **60**.

2) BIERNACKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. **19**. EYKMAN, PFLÜGER's Arch. **60**. HEDIN, ebenda und Skand. Arch. f. Physiol. **5**.

3) Centraltbl. f. Physiol. **11**.

Lösung von 9 p. m. NaCl zu verdünnen. Nach beendetem Centrifugiren liest man die Höhe der Blutkörperchenschicht in den gradirten Röhren ab und berechnet daraus das Volumen, welches die rothen Blutkörperchen (richtiger die Blutkörperchenschicht) in 100 Vol. des fraglichen Blutes einnehmen. Durch vergleichende Zählungen haben HEDIN und DALAND gefunden, dass unter physiologischen Verhältnissen eine annähernd konstante Relation zwischen dem Volumen der Blutkörperchenschicht und der Anzahl der rothen Blutkörperchen besteht, so dass man also aus dem Volumen diese Zahl berechnen kann. Dass eine solche Berechnung auch in Krankheiten, wenn die Grösse der rothen Blutkörperchen nicht wesentlich von der Norm abweicht, zu annähernd richtigen Zahlen führen kann, hat DALAND¹⁾ gezeigt. Bei gewissen Krankheiten, wie z. B. bei der perniziösen Anämie, kann die Methode dagegen so fehlerhafte Resultate hinsichtlich der Anzahl der Blutkörperchen geben, dass sie nicht brauchbar wird.

Bei Bestimmungen des Verhältnisses zwischen Blutkörperchen und Blutflüssigkeit dem Gewichte nach geht man gewöhnlich von den folgenden Erwägungen aus.

Findet sich in dem Blute irgend eine Substanz, welche dem Plasma ausschliesslich angehört und in den Blutkörperchen nicht vorkommt, so lässt sich der Gehalt des Blutes an Plasma berechnen, wenn man die Menge der fraglichen Substanz in 100 Theilen Plasma, bezw. Serum einerseits und in 100 Theilen Blut andererseits bestimmt. Bezeichnet man die Gewichtsmenge dieser Substanz in dem Plasma mit p und in dem Blute mit b , dann wird also die Menge x des Plasmas in 100 Theilen Blut: $x = \frac{100 \cdot b}{p}$ sein.

Bestimmung
der Menge
des Plasmas.

Als solche Substanz, welche in dem Plasma allein vorkommen soll, ist von HOPPE-SEYLER das Fibrin, von BUNGE das Natrium (in gewissen Blutarten) und von OTTO²⁾ der Zucker bezeichnet worden. Von diesen Substanzen ausgehend haben auch die genannten Forscher die Menge des Plasmas, bezw. der Blutkörperchen, dem Gewichte nach in verschiedenen Blutarten zu bestimmen versucht.

Eine andere, von HOPPE-SEYLER angegebene Methode besteht darin, dass man einerseits die Gesamtmenge Hämoglobin und Eiweiss in einer Blutportion und andererseits die Menge Hämoglobin und Eiweiss in den mit Kochsalzlösung durch Centrifugiren genügend gewaschenen Blutkörperchen einer anderen, gleich grossen Portion desselben Blutes bestimmt. Die zwischen den bei diesen zwei Bestimmungen erhaltenen Zahlen sich vorfindende Differenz entspricht derjenigen Eiweissmenge, welche in dem Serum der ersten Blutportion enthalten war. Wird nun in einer besonderen Portion Serum desselben Blutes das Eiweiss bestimmt, so lässt sich leicht die Menge des Serums in dem Blute bestimmen. Die Brauchbarkeit dieser Methode ist durch Kontrollversuche mit Natriumbestimmungen von BUNGE bestätigt worden. Ist die Menge von Serum und Blutkörperchen in dem Blute bekannt, und bestimmt man dann die Menge der verschiedenen Blutbestandtheile in dem Blutserum einerseits und dem Gesamtblute andererseits, so lässt sich die Vertheilung dieser verschiedenen Blutbestandtheile auf die zwei Hauptkomponenten, Blutkörperchen und Plasma, ermitteln. Nach den Methoden von HOPPE-SEYLER und BUNGE sind die Thierblutanalysen ABDER-

Analytische
Methoden.

1) HEDIN, Skand. Arch. f. Physiol. 2 S. 134 u. 361 u. 5. PFLÜGER'S Arch. 60. DALAND, Fortschritte d. Med. 9.

2) HOPPE-SEYLER, Handb. d. physiol. u. pathol. Chem. Analyse. 6. Aufl. BUNGE, Zeitschr. f. Biologie 12. OTTO, PFLÜGER'S Arch. 35.

	Schweineblut		Rinderblut		Pferdeblut		Hundeblut		Menschenblut (Mann)		Menschenblut (Weib)	
	Blut- körperchen	Serum	Blut- körperchen	Serum								
Wasser . . .	272,20	518,36	192,65	616,25	243,87	551,14	277,71	514,30	349,69	439,02	272,56	551,99
Feste Stoffe . .	162,89	46,54	132,85	58,249	153,84	51,15	165,10	42,89	163,33	47,96	123,68	51,77
Hämoglobin . .	142,2	—	103,10	—	125,8	—	145,6	—	—	—	—	—
Eiweiß . . .	8,35	38,26	20,89	48,901	20,05	42,65	2,36	34,05	—	—	—	—
Zucker . . .	—	0,684	—	0,708	—	0,90	—	0,74	—	—	—	—
Cholesterin . .	0,213	0,231	1,100	0,835	0,26	0,31	0,56	0,37	—	—	—	—
Leithin . . .	1,504	0,805	1,220	1,129	1,93	1,05	1,02	0,98	—	—	—	—
Fett . . .	—	1,104	—	0,625	—	0,50	—	0,91	—	—	—	—
Fettsäuren . .	0,027	0,448	—	—	0,02	0,36	—	0,70	—	—	—	—
Phosphorsäure als Nukleum . .	0,0455	0,0123	0,0178	0,0089	0,05	0,01	0,05	0,01	—	—	—	—
Natron . . .	—	2,401	0,7266	2,9084	—	2,62	1,27	2,39	—	—	—	—
Kali . . .	2,157	0,152	0,2351	0,1719	1,32	0,15	0,11	0,14	—	—	—	—
Eisenoxyd . .	0,696	—	0,544	—	0,59	—	0,71	—	—	—	—	—
Kalk . . .	—	0,0689	—	0,0805	—	0,07	—	0,06	—	—	—	—
Magnesia . . .	0,0656	0,0232	0,0056	0,0300	0,04	0,03	0,03	0,03	—	—	—	—
Chlor . . .	0,642	2,048	0,5901	2,4889	0,18	2,20	0,60	2,31	—	—	—	—
Phosphorsäure .	0,8956	0,1114	0,2392	0,1646	0,98	0,15	0,67	0,14	—	—	—	—
Anorg. P ₂ O ₅ . .	0,7194	0,0296	0,1140	0,0571	0,76	0,05	0,54	0,05	—	—	—	—
									Org. Stoffe	Org. Stoffe	Org. Stoffe	Org. Stoffe
									159,59	43,82	120,13	46,70
									Anorg. Stoffe	Anorg. Stoffe	Anorg. Stoffe	Anorg. Stoffe
									3,74	4,11	3,55	5,07
									0,24	1,66	0,65	1,92
									1,59	0,15	1,41	0,20
									—	—	—	—
									—	—	—	—
									—	—	—	—
									0,90	1,72	0,36	0,14

Zusammen-
setzung des
Blutes.

HALDEN's¹⁾, die leider nicht alle in der Tabelle Platz finden können, ausgeführt worden. Die Analysen von Menschenblut sind vor längerer Zeit von C. SCHMIDT²⁾ nach einer anderen Methode ausgeführt worden, die vielleicht ein wenig zu hohe Werthe für die Gewichtsmenge der Blutkörperchen geliefert hat. Sämmtliche Zahlen beziehen sich auf 1000 Theile Blut.

Plasma und
Blut-
körperchen.

Die Relation zwischen Blutkörperchen und Plasma kann, selbst bei derselben Thierart, unter verschiedenen Verhältnissen recht bedeutend wechseln. Bei Thieren hat man indessen in den meisten Fällen bedeutend mehr Plasma, bisweilen reichlich $\frac{2}{3}$ von der Gewichtsmenge des Blutes, gefunden³⁾. Für Menschenblut fand ARRONET als Mittel von neun Bestimmungen beim Manne 478,8 p. m. Blutkörperchen und 521,2 p. m. Serum in defibrinirtem Blute. Beim Weibe fand SCHNEIDER⁴⁾ bezw. 349,6 und 650,4 p. m.

Zusammen-
setzung des
Blutes.

Der Zucker gehört, wie es scheint, nur dem Serum und nicht den Blutkörperchen an. Dasselbe gilt nach ABERHALDEN für den Kalk, das Fett und vielleicht auch für die Fettsäuren. Die Vertheilung der Alkalien auf Blutkörperchen und Plasma ist eine verschiedene, indem nämlich die Blutkörperchen vom Schwein, Pferd und Kaninchen kein Natron enthalten, die des Menschen reicher an Kalium und die von Rind, Schaf, Ziege, Hund und Katze bedeutend reicher an Natrium als an Kalium sind. Das Chlor kommt überall in grösserer Menge im Serum als in den Blutkörperchen vor. Das Eisen dürfte wohl fast ausschliesslich in den Blutkörperchen vorkommen. In dem Blute sind auch Mangan sowie Spuren von Lithium, Kupfer, Blei und Silber gefunden worden. Das Blut als Ganzes enthält in gewöhnlichen Fällen 770—820 p. m. Wasser mit 180—230 p. m. festen Stoffen; unter diesen sind 173—220 p. m. organische und 6—10 p. m. anorganische. Die organischen bestehen, mit Abzug von 6—12 p. m. Extraktivstoffen, aus Eiweiss und Hämoglobin. Der Gehalt des Blutes an diesem letztgenannten Stoffe ist beim Menschen 130—150 p. m. Bei Hund, Katze, Schwein und Pferd ist der Hämoglobingehalt etwa derselbe; im Blute von Rind, Stier, Schaf, Ziege und Kaninchen war er niedriger (ABERHALDEN).

Zucker in
Blute.

Der Gehalt des Blutes an Zucker beträgt nach den meisten Angaben als Mittel 1—1,5 p. m. Er scheint von der Beschaffenheit der Nahrung fast unabhängig zu sein; nach Fütterung mit grossen Mengen Zucker oder Dextrin wurde indessen von BLEILE eine bedeutende Vermehrung des Zuckers beobachtet. Wenn der Zuckergehalt mehr als 3 p. m. beträgt, soll nach CL. BERNARD⁵⁾ Zucker in den Harn übergehen und also eine Glykosurie auftreten. Bei Be-

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. **23** u. **25**.

2) Citirt und zum Theil umgerechnet nach v. GORUP-BESANZ, Lehrb. d. physiol. Chem. 4. Aufl. S. 345.

3) Vergl. SACHARJIN in HOPPE-SEYLER, Physiol. Chem. S. 447; OTTO, PFLÜGER'S Arch. **35**; BUNGE l. c.; L. und M.-BLEIETREU, PFLÜGER'S Arch. **51**.

4) ARRONET, MALY'S Jahresber. **17**; SCHNEIDER, Centrabl. f. Physiol. **5** S. 362.

5) BLEILE, DU BOIS-REYMOND'S Arch. 1879; BERNARD, Leçons sur le diabète. Deutsch von POSNER 1878.

urtheilung des Gehaltes des Blutes an Zucker hat man aber in den meisten Fällen ausser Acht gelassen, dass die Reduktionsfähigkeit des Blutes nicht von Zucker allein, sondern auch, und vielleicht zum grössten Theil, von einer jekorin-ähnlichen Substanz herrührt (vergl. S. 134). Nach HENRIQUES¹⁾ enthält das Blut unter normalen Verhältnissen nur unbedeutende Mengen Zucker und die Reduktionsfähigkeit rührt wesentlich von Jekorin her. Eine Vermehrung des Zuckergehaltes soll, wie zuerst BERNARD beobachtete und FR. SCHENCK²⁾ neuerlich bestätigte, nach Blutentziehungen stattfinden; nach HENRIQUES betrifft aber, wenigstens beim Hunde, diese Vermehrung der Reduktionsfähigkeit nicht den Zucker, sondern hauptsächlich das Jekorin*).

Die Menge des Harnstoffes, welch' letzterer nach SCHÖNDORFF gleichmässig auf Blutkörperchen und Plasma sich vertheilt, ist nach Aufnahme von Nahrung grösser als im Hunger (GRÉHANT und QUINQUAUD, SCHÖNDORFF) und sie schwankt zwischen 0,2 und 1,5 p. m. Bei Hunden fand SCHÖNDORFF³⁾ beim Hungern ein Minimum von 0,348 p. m. und im Stadium der höchsten Harnstoffbildung ein Maximum von 1,529 p. m. Das Blut enthält auch Spuren von Ammoniak, die nach NENCKI, PAWLOW und ZALESKI im arteriellen Hundeblood 1,5 mg auf 100 g Blut betragen. Der Gehalt daran im Blute der Pfortader ist etwa 3,4 mal grösser; am grössten ist er aber in den Aesten der Vena porta, namentlich in Vena pancreatica, wo er 11,2 mg beträgt. Das Blut von gesunden Menschen enthält nach WINTERBERG⁴⁾ als Mittel 0,90 mg in 100 ccm. Die Menge der Harnsäure kann im Vogelblute 0,1 p. m. betragen (v. SCHRÖDER⁵⁾). Milchsäure wurde zuerst von SALOMON und dann von GAGLIO, BERLINERBLAU und IRISAWA⁶⁾ im Menschenblute gefunden. Ihre Menge kann sehr bedeutend schwanken. BERLINERBLAU fand als Maximum 0,71 p. m.

Harnstoff
und
Ammoniak.

Die Zusammensetzung des Blutes in verschiedenen Gefässbezirken und unter verschiedenen Verhältnissen.

Arterielles und venöses Blut. Der augenfälligste Unterschied dieser zwei Blutarten ist die, von einem verschiedenen Gasgehalte und einem verschiedenen Gehalte an Oxyhämoglobin und Hämoglobin herrührende verschiedene Farbe.

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. **23**; vergl. auch KOLISCH und STEJSKAL, Wien. klin. Wochenschr. 1898.

2) PFLÜGER's Arch. **57**.

*) Eine kritische Besprechung der verschiedenen Methoden des Blutes bei Zuckerbestimmungen hat SEEGEN geliefert in Centralbl. f. Physiol. **6**.

3) GRÉHANT et QUINQUAUD, Journ. de l'anatomie et de la physiol. **20** und Compt. rend. **98**. SCHÖNDORFF, PFLÜGER's Arch. **54** und **63**.

4) NENCKI, PAWLOW und ZALESKI, Arch. de scienc. biol. de St. Petersbourg **4**; WINTERBERG, Wien. klin. Wochenschr. 1897 u. Zeitschr. f. klin. Med. **35**.

5) LUDWIG-Festschrift 1897.

6) IRISAWA, Zeitschr. f. physiol. Chem. **17**, wo auch die ältere Litteratur sich findet.

Arteriell
und venöses
Blut.

Das arterielle Blut ist hellroth; das venöse ist dunkelroth, dichroitisch, in dünnen Schichten in durchfallendem Lichte grünlich. Das arterielle Blut gerinnt rascher als das venöse. Dieses letztere soll nach älteren Angaben in Folge der in den Kapillaren stattfindenden Transsudation etwas ärmer an Wasser, aber reicher an Blutkörperchen und Hämoglobin als das arterielle Blut sein, was indessen von neueren Forschern gelengnet wird. Nach den Untersuchungen von KRÜGER¹⁾ und seinen Schülern ist der Gehalt an Trockensubstanz und Hämoglobin im Blute der Art. carotis und der Ven. jugularis (bei Katzen) der gleiche. Auch hinsichtlich des Fettgehaltes konnten RÖHMANN und MÜHSAM²⁾ keinen Unterschied zwischen arteriellem und venösem Blut konstatiren.

Pfortader- und Lebervenenblut. Das Blut der Lebervene soll ärmer an gewöhnlichen rothen Blutkörperchen, dagegen aber reicher an farblosen und sogen. jungen rothen Blutkörperchen sein. Es haben einige Forscher hieraus den Schluss gezogen, dass in der Leber eine Neubildung, andere dagegen, dass daselbst umgekehrt ein Zerfall von rothen Blutkörperchen von statten geht.

Pfortader-
und Leber-
venenblut.

In Anbetracht der, im Verhältniss zu den gleichzeitig gebildeten kleinen Mengen Galle und Lymphe, in der Zeiteinheit durch die Leber cirkulirenden grossen Blutmenge kann man kaum hoffen, durch die chemische Analyse bestimmte Unterschiede in der Zusammensetzung des Pfortader- und des Lebervenenblutes sicher nachweisen zu können. Die Angaben über solche Unterschiede sind in der That auch widersprechend. Es hat also beispielsweise DROSDOFF mehr, OTTO dagegen weniger Hämoglobin in dem Lebervenen- als in dem Pfortaderblute gefunden. Nach KRÜGER ist der Hämoglobingehalt wie der Gehalt an festen Stoffen im Blute der zu- und abführenden Gefässe der Leber meistens nachweisbar verschieden, ohne dass indessen ein konstantes Verhältniss zu Gunsten des einen oder anderen Gefässes sich feststellen lässt. Die streitige Frage von dem verschiedenen Zuckergehalte des Pfortader- und Lebervenenblutes soll in einem folgenden Kapitel (vergl. Kap. 8 über die Zuckerbildung in der Leber) abgehandelt werden. Nach einer kohlehydratreichen Mahlzeit kann das Pfortaderblut nicht nur reicher an Glukose als sonst werden, sondern es kann auch Dextrin und andere Kohlehydrate enthalten (v. MERING, OTTO³⁾). Der Gehalt an Harnstoff soll nach GREHANT und QUINQUAUD⁴⁾ in dem Lebervenenblute grösser als in anderem Blute sein. Ueber den Ammoniakgehalt vergl. man das oben S. 173 Gesagte.

Das *Milzvenenblut* ist bedeutend reicher an Leukocyten als das Blut der *Milzarterie*. Die rothen Blutkörperchen des Milzvenenblutes sind kleiner als die gewöhnlichen, weniger abgeplattet und zeigen eine grössere Resistenz gegen

1) Zeitschr. f. Biologie 26. Hier finden sich auch die Literaturangaben über die Zusammensetzung des Blutes in verschiedenen Gefässbezirken.

2) PFLÜGER's Arch. 46.

3) DROSDOFF, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1. OTTO, MALY's Jahresber. 17; v. MERING, DU BOIS-REYMOND's Arch. 1877, S. 412.

4) l. c.

Wasser. Das Milzvenenblut soll angeblich reicher an Wasser, Faserstoff und Albumin als gewöhnliches Venenblut sein. Nach v. MIDDENDORFF ist es reicher an Hämoglobin als arterielles Blut. KRÜGER¹⁾ und seine Schüler fanden ebenfalls, dass das Blut der Vena lienalis meist hämoglobinreicher ist und mehr feste Stoffe als das arterielle Blut enthält; doch trafen sie auch das entgegengesetzte Verhalten an. Das Milzvenenblut soll langsam gerinnen.

Milzvenen-
blut.

Das *Drüsenvenenblut*. Das Blut kreist mit grösserer Geschwindigkeit durch eine Drüse während der Arbeit (Absonderung) als in der Ruhe, und das abfliessende, venöse Blut hat in Folge dessen während der Arbeit eine mehr hellrothe Farbe und einen grösseren Gehalt an Sauerstoff. In Folge der Absonderung wird auch das venöse Blut etwas ärmer an Wasser und reicher an festen Stoffen.

Drüsenblut.

Das *Muskelvenenblut* zeigt insoferne ein entgegengesetztes Verhalten, als es während der Arbeit in Folge der dabei gesteigerten Sauerstoffaufnahme des Muskels und der noch mehr gesteigerten Kohlensäureproduktion eine dunklere, mehr venöse Beschaffenheit als in der Ruhe hat.

Muskelblut.

Das *Menstrualblut* soll, einer alten Angabe zufolge, gerinnungsunfähig sein. Diese Angabe ist jedoch irrig und die scheinbare Gerinnungsunfähigkeit rührt theils von einem Zurückhalten der Blutgerinnsel in der Gebärmutter und der Scheide, so dass nur flüssiges Cruor zeitweise entleert wird, und theils von einer die Gerinnung störenden Beimengung von Vaginalsehlein her.

Menstrual-
blut.

Das *Blut verschiedener Geschlechter*. Das Blut des Weibes gerinnt etwas rascher, hat ein etwas niedrigeres spezifisches Gewicht, einen grösseren Gehalt an Wasser und einen niedrigeren Gehalt an festen Stoffen als dasjenige des Mannes. Der Gehalt an Blutkörperchen und Hämoglobin ist etwas kleiner beim Weibe. Der Gehalt des Blutes an Hämoglobin ist im Mittel 146 p. m. beim Manne und 133 p. m. beim Weibe.

Blut ver-
schiedener
Ge-
schlechter.

Bei *Schwangeren* hat NASSE eine Abnahme des spezifischen Gewichtes, bezw. eine Zunahme des Wassergehaltes bis gegen Ende des 8. Monats beobachtet. Von da an stieg das spezifische Gewicht wieder und bei der Geburt war es wieder normal. Die Faserstoffmenge soll etwas vermehrt sein (BECQUEREL und RODIER, NASSE). Die Zahl der Blutkörperchen scheint etwas abzunehmen. Bezüglich des Hämoglobingehaltes sind die Angaben etwas widersprechend. Bei trächtigen Schafen fand COHNSTEIN²⁾ eine niedrigere Zahl von rothen Blutkörperchen als bei nicht trächtigen. Dagegen waren bei jenen die rothen Blutkörperchen grösser und der Gehalt des Blutes an Hämoglobin ebenfalls grösser.

Blut
Schwan-
gerer.

Das *Blut in den verschiedenen Lebensperioden*. Das fötale Blut ist bedeutend ärmer an Blutkörperchen und Hämoglobin als das Erwachsener. Un-

1) v. MIDDENDORFF, Centraltbl. f. Physiol. 2, S. 753. KRÜGER l. c.

2) NASSE, MALY's Jahresber. 7; BECQUEREL und RODIER, Traité de chimie pathol. Paris 1854, S. 59. COHNSTEIN, PELÜGER's Arch. 31, S. 233.

Gehalt an
Hämoglobin
in ver-
schiedenen
Alter.

mittelbar oder bald nach der Geburt hat das Blut des Neugeborenen einen höheren Hämoglobingehalt als das Blut der Mutter (COHNSTEIN und ZUNTZ, OTTO, WINTERNITZ). Nach der Geburt steigt der Gehalt an Hämoglobin und Blutkörperchen rasch; doch nehmen nicht beide gleichmässig zu, indem der Hämoglobingehalt bedeutend rascher ansteigt. Zwei bis drei Tage nach der Geburt hat der Hämoglobingehalt beim Menschen ein Maximum (20—21 p. c.) erreicht, welches grösser als in irgend einer anderen Lebensperiode ist. Auf diesem Verhalten beruht auch der von mehreren Forschern beobachtete grössere Reichthum an festen Stoffen in dem Blute Neugeborener. Von diesem ersten Maximum sinkt der Gehalt an Hämoglobin und Blutkörperchen allmählich zu einem Minimum von etwa 11 p. c. Hämoglobin herab, welches Minimum beim Menschen zwischen dem vierten und achten Jahre auftritt. Dann steigt der Hämoglobingehalt wieder, bis bei etwa 20 Jahren ein zweites Maximum von 13,7—15 p. c. erreicht wird. Auf dieser Höhe bleibt der Hämoglobingehalt nun bis gegen das 45. Jahr stehen und nimmt dann langsam und allmählich ab (LEICHTENSTERN, OTTO¹). Im höheren Alter soll nach älteren Angaben das Blut ärmer an Blutkörperchen und Albuminstoffen, aber reicher an Wasser und Salzen sein.

Wirkung
der
Inanition.

Die Einwirkung der Ernährung auf das Blut. Bei vollständigem Hungern findet keine Verminderung der Menge der festen Blutbestandtheile statt (PANUM u. A.). Der Gehalt an Hämoglobin ist ein wenig vermehrt (SUBBOTIN, OTTO) und ebenso nimmt die Zahl der rothen Blutkörperchen zu (WORM MÜLLER, BUNTZEN), was wahrscheinlich daher rührt, dass die Blutkörperchen weniger rasch als das Serum umgesetzt werden. Bei Kaninchen und in geringerem Grade bei Hunden fand POPEL²), dass vollständige Abstinenz eine Tendenz zu steigendem sp. Gewicht des Blutes zur Folge hat. Der Gehalt des Blutes an Fett kann im Hunger aus dem Grunde etwas vermehrt werden, dass das letztere aus den Fettdéposits aufgenommen und den verschiedenen Organen mit dem Blute zugeführt wird (N. SCHULZ³).

Nach einer reichlichen Mahlzeit kann die relative Zahl der Blutkörperchen, je nachdem vorzugsweise eine Sekretion von Verdauungssäften oder eine Resorption von Ernährungsflüssigkeit stattfindet, vermehrt, bzw. vermindert werden (BUNTZEN, LEICHTENSTERN). Die Zahl der farblosen Blutkörperchen kann nach einer an Eiweiss reichen Mahlzeit bedeutend steigen, und nach einer fettreichen Mahlzeit wird das Plasma schon nach kurzer Zeit mehr oder weniger milchig weiss wie eine Fettemulsion. Die Beschaffenheit der Nahrung wirkt

¹) COHNSTEIN und ZUNTZ, PFLÜGER's Arch. **34**; WINTERNITZ, Zeitschr. f. physiol. Chem. **22**. LEICHTENSTERN, Untersuch. über den Hämoglobingehalt des Blutes etc. Leipzig 1878. OTTO, MALY's Jahresber. **15** u. **17**.

²) PANUM, VIRCHOW's Arch. **29**. SUBBOTIN, Zeitschr. f. Biologie **7**. OTTO l. c. WORM MÜLLER, Transfusion und Plethora, Christiania 1875; BUNTZEN, vergl. MALY's Jahresbericht **9**. POPEL, Arch. des scienc. biol. de St. Pétersbourg **4** S. 354.

³) PFLÜGER's Arch. **65**.

auch wesentlich auf den Hämoglobingehalt des Blutes ein. Das Blut der Pflanzenfresser ist im Allgemeinen ärmer an Hämoglobin als dasjenige der Fleischfresser, und bei Hunden beobachtete SUBBOTIN bei einseitiger Fütterung mit kohlehydratreicher Nahrung ein Herabsinken des Hämoglobingehaltes von dem physiologischen Mittelwerthe 137,5 p. m. zu 103,2—93,7 p. m. Nach LEICHTENSTERN findet eine allmähliche Zunahme des Hämoglobingehaltes im Blute des Menschen bei Verbesserung der Nahrung statt, und nach demselben Forscher soll bei mageren Personen das Blut im Allgemeinen etwas reicher an Hämoglobin als bei fetten desselben Alters sein. Einen grossen Einfluss auf die Anzahl und vor Allem auf den Hämoglobingehalt der Blutkörperchen übt ein Zusatz von Eisensalzen zu der Nahrung aus. Wie die Eisensalze hierbei wirken, ist streitig. Nach BUNGE und seinen Schülern wirken sie wahrscheinlich in der Weise, dass sie in dem Darmkanale den Schwefelwasserstoff binden und dadurch das in resorptionsfähigen Proteinverbindungen der Nahrung enthaltene Eisen vor der Ausscheidung als Schwefeleisen schützen. Nach mehreren anderen Forschern, wie WOLTERING, KUNKEL, MACALLUM, W. HALL, HOCHHAUS und QUINCKE und GAULE, soll indessen auch das medikamentöse Eisen resorbirt und für die Hämoglobinbildung verwerthet werden¹⁾.

Wirkung der Nahrung auf die Zusammensetzung des Blutes.

Eine Vermehrung der Zahl der rothen Blutkörperchen, eine wahre „Plethora polycythaemica“, findet nach Transfusion von Blut derselben Thierart statt. Nach Beobachtungen von PANUM und WORM MÜLLER²⁾ wird in diesem Falle die Blutflüssigkeit rasch eliminirt und umgesetzt — das Wasser wird vorzugsweise durch die Nieren eliminirt und das Eiweiss wird zu Harnstoff etc. verbrannt — während die Blutkörperchen länger sich erhalten und eine Polycythämie also zu Stande kommt. Eine relative Vermehrung der rothen Blutkörperchen findet nach reichlichen Transsudationen aus dem Blute, wie in der Cholera und bei Herzfehlern mit bedeutenden Stauungen, statt. Eine Vermehrung der Anzahl der rothen Blutkörperchen hat man auch unter dem Einflusse des verminderten Luftdruckes oder des Höhenklimas beobachtet. VIAULT hatte zuerst die Aufmerksamkeit darauf gelenkt, dass bei in hochgelegenen Regionen lebenden Menschen und Thieren die Anzahl der rothen Blutkörperchen eine sehr grosse ist. So hat nach ihm z. B. das Lama etwa 16 Millionen Blutkörperchen im cmm. Durch Beobachtungen an sich selbst und anderen Personen wie auch an Thieren fand VIAULT als ersten Effekt des Aufenthaltes in hochgelegenen Orten eine sehr bedeutende Zunahme der Anzahl der rothen Blutkörperchen, bei ihm selbst von 5—8 Millionen. Eine ähnliche Vermehrung der rothen Blutkörperchen wie auch eine Steigerung des Hämoglobingehaltes unter dem Einflusse des verminderten Luftdruckes ist dann von vielen anderen

Vermehrung der rothen Blutkörperchen.

Wirkung des Höhenklimas.

1) BUNGE, Zeitschr. f. physiol. Chem. 9. HÄUSERMANN, ebenda 23, wo man auch die Arbeiten von WOLTERING, GAULE, HALL, HOCHHAUS und QUINCKE citirt findet. (In derselben Arbeit findet man auch eine Tabelle über den Eisengehalt verschiedener Nahrungsmittel); KUNKEL, PFLÜGER'S Arch. 61; MACALLUM, Journ. of Physiol. 16.

2) PANUM, VIRCHOW'S Arch. 29. WORM MÜLLER 1. c.

Forschern sowohl an Menschen wie an Thieren beobachtet worden. Ob aber diese Vermehrung eine absolute oder nur eine relative, durch eine Konzentration des Blutes in Folge eines Austrittes von Plasma in die Lymphgefässe oder durch andere Verhältnisse bedingte ist, darüber sind die Forscher nicht einig¹⁾.

Eine Verminderung der Zahl der rothen Blutkörperchen kommt bei Anämie aus verschiedenen Ursachen vor. Jede grössere Blutung hat eine akute Anämie oder richtiger Oligämie zur Folge. Schon während der Blutung wird das rückständige Blut durch verminderte Se- und Exkretion wie auch durch eine reichliche Aufnahme von Parenchymflüssigkeit reicher an Wasser, etwas ärmer an Eiweiss und bedeutend ärmer an rothen Blutkörperchen. Die Oligämie geht also bald in eine Hydrämie über. Der Gehalt an Eiweiss nimmt darnach allmählich wieder zu; aber die Neubildung der rothen Blutkörperchen geht langsamer von Statten und nach der Hydrämie folgt also eine Oligocythämie. Nach einiger Zeit ist die Zahl der rothen Blutkörperchen wieder auf's Normale gestiegen; aber die Neubildung des Hämoglobins hält der Neubildung der Blutkörperchen nicht gleichen Schritt, und es kann also ein chlorotischer Zustand eintreten. Eine bedeutende Verminderung der Zahl der rothen Blutkörperchen kommt auch bei chronischer Anämie und Chlorose vor; doch kann in solchen Fällen eine wesentliche Abnahme des Hämoglobingehaltes ohne eine wesentliche Abnahme der Zahl der Blutkörperchen vorkommen. Für die Chlorose als kennzeichnend betrachtet man auch eher eine Verminderung des Hämoglobingehaltes als eine verminderte Anzahl der rothen Blutkörperchen.

Eine höchst bedeutende Abnahme der Anzahl der rothen Blutkörperchen (auf 300000—400000 in 1 cmm) und Verminderung des Hämoglobingehaltes (auf $\frac{1}{8}$ — $\frac{1}{10}$) kommt bei der perniciosösen Anämie vor (HAYEM, LAACHE u. A.). Dagegen sollen dabei die einzelnen rothen Blutkörperchen grösser und reicher an Hämoglobin als gewöhnlich sein. Nach HAYEM steht ihre Anzahl in einem umgekehrten Verhältniss zu ihrem Hämoglobingehalte. Ausserdem zeigen die rothen Blutkörperchen bei perniciosöser Anämie oft, aber nicht immer, diese eigenenthümlichen und ausserordentlichen Verschiedenheiten an Form und Grösse, welche von QUINCKE²⁾ als *Poikilocytose* bezeichnet worden sind.

Die Zusammensetzung der rothen Blutkörperchen. Abgesehen von den obengenannten Aenderungen des Hämoglobingehaltes kann die Zusammensetzung der Blutkörperchen auch in anderer Weise verändert werden. Bei reichlichen Transsudationen, wie in der Cholera, können die Blutkörperchen Wasser, Kalium

1) Man vergleiche hierüber: VIAULT, Compt. rend. **111**, **112** u. **114**, MÜNTZ, ebenda **112**; REGNARD, Compt. rend. Soc. de biol. **44**. Die Arbeiten von MIESCHER und seinen Mitarbeitern in „Die histochemischen und physiol. Arbeiten von FRIEDRICH MIESCHER“. Leipzig 1897. (BUNGE und) WEISS, Zeitschr. f. physiol. Chem. **22**. GLACOSA, ebenda **23**. GRAWITZ, Berl. klin. Wochenschr. 1895. LOEWY und ZUNTZ, PFLÜGER's Arch. **66**. SCHAU-MANN und ROSENQUIST, Zeitschr. f. klin. Med. 1898 (Litteratur).

2) LAACHE, Die Anämie, Christiania 1883, wo man auch die Litteratur findet; QUINCKE, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **20** u. **25**.

und Phosphorsäure an das konzentrierte Plasma abgeben und dementsprechend reicher an organischer Substanz werden (C. SCHMIDT¹). Bei einigen anderen Transsudationsprozessen, wie bei Dysenterie und Hydrops mit Albuminurie, treten nicht unbedeutende Mengen Eiweiss aus dem Blute heraus; das Plasma wird wasserreicher und die Blutkörperchen können Wasser aufnehmen und dadurch ärmer an organischer Substanz werden (C. SCHMIDT).

Die Anzahl der Leukocyten kann, wie oben genannt, unter physiologischen Verhältnissen, wie nach einer eiweissreichen Mahlzeit, vermehrt werden (physiologische Leukocytose). Unter pathologischen Verhältnissen kann eine hochgradige Leukocytose auftreten, und nach VIRCHOW²) findet eine solche bei allen pathologischen Prozessen, an welchen die Lymphdrüsen sich betheiligen, statt. Von der Leukocytose unterscheidet man als besondere Krankheit die Leukämie, welche durch einen sehr grossen Reichthum des Blutes an Leukocyten charakterisirt ist. Die Anzahl der Leukocyten ist in dieser Krankheit stark vermehrt und zwar nicht nur absolut, sondern auch in Verhältnisse zu der Anzahl der rothen Blutkörperchen, welche in der Leukämie bedeutend vermindert ist. Das Blut der Leukämischen hat ein niedrigeres spezifisches Gewicht als das gewöhnliche (1,035—1,040) und eine hellere Farbe, als ob es mit Eiter vermischt wäre. Die Reaktion ist alkalisch, nach dem Tode aber oft sauer, wahrscheinlich von einer Zersetzung des oft bedeutend vermehrten Lecithins herrührend. Im leukämischen Blute hat man ferner flüchtige Fettsäuren, Milchsäure, Glycerinphosphorsäure, grössere Mengen von Xanthinstoffen und sog. CHARCOT'sche Krystalle (vergl. den Samen, Kap. 13) gefunden.

Die Menge des Wassers im Blute ist vermehrt bei allgemeiner Wassersucht, mag dieselbe mit oder ohne Nierenleiden verlaufen, bei den verschiedenen Formen von Anämie und bei Skorbut. Dagegen kann der Gehalt an Wasser durch reichliche Transsudationen, durch kräftig wirkende Abführmittel, durch Diarrhöen und besonders in der Cholera herabgesetzt werden.

Die Menge des Eiweisses im Blute kann in der Cholera und nach Einwirkung von Laxantien relativ vermehrt werden (Hyperalbuminose). Eine Verminderung der Eiweissmenge (Hypalbuminose) kommt nach direkten Eiweissverlusten aus dem Blute, wie bei Blutungen, Albuminurie, eiweissreichen Darmentleerungen (Dysenterie), reichlicher Eiterbildung, Anämie u. s. w. vor. Die Menge des Faserstoffes soll bei entzündlichen Krankheiten, Pneumonie, akutem Gelenkrheumatismus und Erysipelas, in welchen das Blut wegen der langsameren Gerinnung eine „Crusta phlogistica“ zeigt, vermehrt sein (Hyperinose). Die Angaben über das Vorkommen einer Hyperinose bei Skorbut und Hydrämie scheinen einer weiteren Bestätigung bedürftig zu sein. Eine Verminderung der Fibrinmenge (Hypinose) ist bisher kaum mit Sicherheit in irgend einer bestimmten Krankheit beobachtet worden.

1) Citirt nach HOPPE-SEYLER, Physiol. Chem. S. 479.

2) VIRCHOW: Gesammelte Abhandl. zur wissenschaftl. Med. 3.

Vermehrung
des Fett-
gehaltes.

Vermehrung des Fettgehaltes im Blute (Lipämie) kommt, abgesehen von der vorübergehenden Vermehrung desselben nach einer fettreichen Mahlzeit, bei Säufern, bei fettächtigen Individuen, nach Verletzungen der Knochen und des Fettmarkes und auch im Diabetes vor. In diesem letztgenannten Falle soll die Fettvermehrung nach HOPPE-SEYLER¹⁾ daher rühren, dass solche Kranke fast immer in der Verdauung sich befinden. Flüchtige Fettsäuren im Blute (Lipacidämie) hat v. JAKSCH²⁾ in Fieberkrankheiten, Leukämie und bisweilen auch bei Diabetes beobachtet.

Menge der
Salze.

Die *Menge der Salze* soll bei Hydrops, Dysenterie und in der Cholera unmittelbar nach dem ersten heftigen Anfalle vermehrt, in der Cholera später, nach dem Anfalle, bei Skorbut und in entzündlichen Krankheiten dagegen vermindert sein. Nach MORACZEWSKI³⁾ ist bei Anämien der Chlorgehalt im Blute vermehrt bei gleichzeitiger Verminderung des Chlorgehaltes im Harne und es findet also hierbei eine Chlorretention statt. Bei Pneumonien und Nephritis ist dagegen der Chlorgehalt des Blutes herabgesetzt bei gleichzeitiger Verminderung des Chlors im Harne. Die Angaben über das Verhalten der Alkaleszenz in Krankheiten sind unsicher.

Zucker,
Harnstoff u.
Harnsäure.

Die *Menge des Zuckers* ist in der Zuckerharnruhr vermehrt (Mellitämie). In einem Falle wurde von HOPPE-SEYLER sogar 9 p. m. Zucker im Blute gefunden. Nach CLAUDE BERNARD⁴⁾ soll Zucker in den Harn übergehen, wenn die Menge desselben im Blute mehr als 3 p. m. beträgt. Die Richtigkeit dieser Angaben ist jedoch lange nicht allgemein anerkannt und übrigens weiss man noch nicht, in wie weit die Reduktionsfähigkeit auch durch die Gegenwart anderer Stoffe (Jekorin) bedingt ist. Nach LÉPINE und BARRAL und KAUFMANN⁵⁾ ist die saccharifizirende Fähigkeit des Blutes beim Diabetes herabgesetzt. Die Menge des *Harnstoffes* soll im Fieber und überhaupt bei vermehrtem Eiweissumsatze und darauf beruhender vermehrter Harnstoffbildung etwas vermehrt sein. Eine weit bedeutendere Vermehrung der Harnstoffmenge im Blute kommt bei gehemmter Harnausscheidung, wie in der Cholera, auch der Cholera infantum (K. MÖRNER⁶⁾), und bei Affektionen der Nieren und der Harnwege vor. Nach Unterbindung der Ureteren oder nach Exstirpation der Nieren bei Thieren findet eine Anhäufung von Harnstoff in dem Blute statt. *Harnsäure* ist in vermehrter Menge im Blute bei der Gicht gefunden worden (GARROD, SALOMON⁷⁾); in derselben Krankheit wurde auch von GARROD Oxalsäure im Blute gefunden.

1) Physiol. Chem. S. 433.

2) Zeitschr. f. klin. Med. **11**.

3) VIRCHOW'S Arch. **139** u. **146**.

4) HOPPE-SEYLER, Physiol. Chem. S. 430. BERNARD, Leçons sur le diabète. S. 75.

5) LÉPINE und BARRAL, Revue de médecine 1892. KAUFMANN, Compt. rend. de Soc. biol. **46**.

6) Vergl. MALY'S Jahresber. **17**. S. 453.

7) GARROD, Med. chirurg. transactions **31** u. **37**. SCHMIDT'S Jahrbücher 1861; SALOMON, Zeitschr. f. physiol. Chem. **2**.

Nach v. JAKSCH führen fieberhafte Prozesse an und für sich niemals zur *Uricacidämie*. Dagegen kommt Harnsäure in verhältnissmässig bedeutender Menge, bis zu 0,08 p. m., bei croupöser Pneumonie, bei Nierenaffektionen, Anämien und besonders bei solchen Zuständen, welche zu den Symptomen der Dyspnoe führen, im Blute vor. Auch Nukleïnbasen kommen nach v. JAKSCH bisweilen in sehr kleinen Mengen vor.

Unter den *fremden Stoffen*, welche im Blute gefunden worden sind, mögen folgende hier erwähnt werden: *Gallensäuren* und *Gallenfarbstoffe* (welche letztere jedoch in einigen Blutarten auch unter physiologischen Verhältnissen vorkommen) bei Ikterus; *Leucin* und *Tyrosin* bei akuter gelber Leberatrophie; *Aceton* besonders im Fieber (v. JAKSCH¹). In der Melanämie, besonders nach anhaltendem Malariafieber, kommen in dem Blute schwarze, weniger oft hellbraune oder gelbliche Pigmentkörnchen vor, welche nach der gewöhnlichen Annahme von der Milz in das Blut hincingelangt sein sollen. Nach Vergiftungen mit Kaliumchlorat ist im Menschen- und Hundblute Methämoglobin beobachtet worden (MARCHAND und CAHN); in dem Blute des Kaninchens dagegen soll dabei keine Methämoglobinbildung stattfinden (STOKVIS und KIMMYSER). Eine Methämoglobinbildung auf Kosten des Hämoglobins kann auch durch Einathmung von Amylnitrit, wie auch durch Einwirkung einer Menge von anderen Arzneistoffen (HAYEM, DITTRICH²) u. A.) hervorgerufen werden.

Fremde
Stoffe im
Blute.

Die **Menge des Blutes** ist zwar bei verschiedenen Thierarten und bei verschiedenen Körperzuständen etwas schwankend; im Allgemeinen wird aber die ganze Blutmenge bei Erwachsenen zu etwa $\frac{1}{13}$ — $\frac{1}{14}$ und bei Neugeborenen zu etwa $\frac{1}{19}$ von dem Körpergewichte angeschlagen. Fette Individuen sind relativ blutärmer als magere. Während der Inanition nimmt die Blutmenge weniger rasch als das Körpergewicht ab (PANUM³) und sie kann deshalb auch verhältnissmässig grösser bei hungernden als bei gut genährten Individuen sein.

Blutmenge.

Durch vorsichtige Aderlässe kann die Blutmenge ohne gefahrdrohende Symptome bedeutend vermindert werden. Ein Blutverlust bis zu $\frac{1}{4}$ der normalen Blutmenge hat kein dauerndes Sinken des Blutdruckes in den Arterien zur Folge, weil nämlich die kleineren Arterien dabei durch Kontraktion der kleineren Blutmenge sich anpassen (WORM MÜLLER⁴). Blutverluste bis zu $\frac{1}{3}$ der Blutmenge setzen dagegen den Blutdruck erheblich herab, und Erwachsenen kann ein Verlust von der halben Blutmenge lebensgefährlich werden. Je schneller die Blutung erfolgt, um so gefährlicher ist sie. Neugeborene sind gegen Blutverluste sehr empfindlich, und ebenso sind fette Personen, Greise und

Blut-
verluste.

1) Ueber Acetonurie und Diaceturie. Berlin 1885.

2) MARCHAND, VIRCHOW'S Arch. 77 und Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 22; CAHN, ebenda 24; STOKVIS, ebenda 21. KIMMYSER, vergl. MALY'S Jahresber. 14; HAYEM, Compt. rend. 102. DITTRICH, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 29.

3) VIRCHOW'S Arch. 29

4) Transfusion und Plethora. Christiania 1875.

Schwächlinge gegen solche weniger widerstandsfähig. Frauen ertragen Blutverluste besser als Männer.

Bluttransfusion.

Die Blutmenge kann auch durch Injektion von Blut derselben Thierart bedeutend vermehrt werden (PANUM, LANDOIS, WORM MÜLLER, PONFICK). Nach WORM MÜLLER kann sogar die normale Blutmenge bis zu 83 p. c. vermehrt werden, ohne dass ein abnormer Zustand oder ein dauernd erhöhter Blutdruck eintritt. Eine Vermehrung der Blutmenge bis zu 150 p. c. kann jedoch unter beträchtlichen Blutdruckschwankungen direkt das Leben gefährden (WORM MÜLLER). Wird durch Transfusion von Blut derselben Thierart die Blutmenge eines Thieres vermehrt, so findet eine reichlichere Lymphbildung statt. Das überschüssige Wasser wird durch den Harn ausgeschieden; und da das Eiweiss des Bluserums rasch zersetzt wird, während die rothen Blutkörperchen weit langsamer zerfallen (TSCHIRJEW, FORSTER, PANUM, WORM MÜLLER¹), kommt allmählich eine Polycythämie zu Stande.

Transfusion fremdartigen Blutes.

Wird Blut einer anderen Thierart transfundirt, so können unter Umständen, je nach der eingeführten Blutmenge, mehr oder weniger bedrohliche Symptome eintreten. Dies tritt z. B. ein, wenn die Blutkörperchen des Empfängers von dem Serum des übergeleiteten Blutes leicht aufgelöst werden, wie z. B. die Blutkörperchen des Kaninchens bei Transfusion von fremdartigem Blute, oder umgekehrt, wenn die Blutkörperchen des transfundirten Blutes von dem Blute des Empfängers aufgelöst werden, wie z. B. wenn einem Hunde Kaninchen- oder Lammblood oder einem Menschen Lammblood transfundirt wird (LANDOIS). Vor der Auflösung können die Blutkörperchen dabei zu zäh aneinander geklebten Häufchen sich vereinigen, welche die feineren Gefässe verstopfen (LANDOIS). Andererseits können auch die Stromata der aufgelösten Blutkörperchen zu umfangreichen intravaskulären, tödtlich wirkenden Gerinnungen Veranlassung geben.

Die Transfusion soll also, wenn möglich, mit Blut derselben Thierart ausgeführt werden, und für die wiederbelebende Wirkung des Blutes ist es dabei gleichgültig, ob es den Faserstoff, bezw. die Muttersubstanzen desselben enthält oder nicht. Die Wirkung des transfundirten Blutes rührt nämlich von den Blutkörperchen desselben her, und es wirkt deshalb das defibrinirte Blut nicht anders als das nicht defibrinirte (PANUM, LANDOIS).

Globulicide und mikrobiecide Wirkung.

Die Fähigkeit des Bluserums einer bestimmten Thierart, die Blutkörperchen einer anderen aufzulösen oder zu zerstören hat man die *globulicide Wirkung* des Serums genannt. In naher Beziehung zu ihr steht auch die bakterientödtende oder sog. *mikrobiecide Wirkung* des Bluserums. Diese Wirkungen sind an der Gegenwart von gewissen enzymartig wirkenden Proteinstoffen, den sog. *Alexinen*, gebunden, die ihrerseits von den Leukoocyten herkommen

¹) PANUM, Nord. Med. Ark. 7; VIRCHOW's Arch. 63; LANDOIS, Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1875 und: Die Transfusion des Blutes. Leipzig 1875. WORM MÜLLER, Transfusion und Plethora. PONFICK, VIRCHOW's Arch. 62; TSCHIRJEW, Arbeiten aus der physiol. Abstalt zu Leipzig 1874, S. 292; FORSTER, Zeitschr. f. Biologie 11; PANUM, VIRCHOW's Arch. 29.

dürften. Das Blutsrum wirkt, wie RÖDÉN, HAHN, CAMYS und GLEY¹⁾ gezeigt haben, auch vernichtend auf gewisse Enzyme wie Lab, Pepsin und Trypsin ein; aber diese Wirkung soll nach HAHN nicht an denselben Körpern wie die globulicide und baktericide Wirkung gebunden sein.

Die Blutmenge der verschiedenen Organe hängt wesentlich von der Thätigkeit derselben ab. Während der Arbeit ist der Stoffwechsel in einem Organe lebhafter als während der Ruhe, und der regere Stoffwechsel ist mit einem reichlicheren Blutzuffluss verbunden. Während die Gesamtblutmenge des Körpers konstant bleibt, kann also die Blutvertheilung in den verschiedenen Organen bei verschiedenen Gelegenheiten eine verschiedene sein. Im Allgemeinen dürfte jedoch der Blutgehalt eines Organes einen ungefähren Massstab für den mehr oder weniger lebhaften Stoffwechsel in demselben abgeben können, und von diesem Gesichtspunkte aus dürfte es von Interesse sein, die Blutvertheilung in den verschiedenen Organen und Organgruppen kennen zu lernen. Nach RANKE²⁾, dem wir besonders unsere Kenntniss von der Beziehung des Blutfüllungswechsels zum Thätigkeitswechsel der Organe zu verdanken haben, soll von der gesammten Blutmenge (beim Kaninchen) etwa $\frac{1}{4}$ auf sämtliche Muskeln in der Ruhe, $\frac{1}{4}$ auf das Herz und die grossen Blutgefässe, $\frac{1}{4}$ auf die Leber und $\frac{1}{4}$ auf sämtliche übrige Organe kommen.

Blutvertheilung der Organe.

1) RÖDÉN, vergl. MALY's Jahresber. 17; HAHN, Berlin. klin. Wochenschr. 1897, Nr. 23. CAMYS und GLEY, Arch. de Physiol. (5) 9.

2) Die Blutvertheilung und der Thätigkeitswechsel der Organe. Leipzig 1871.

Siebentes Kapitel.

Chylus, Lymphe, Transsudate und Exsudate.

I. Chylus und Lymphe.

Ursprung
der Lymphe.

Die Lymphe vermittelt den Austausch von Bestandtheilen zwischen Blut und Geweben. Aus dem Blute treten in die Lymphe die zur Ernährung der Gewebe nöthigen Stoffe über, während die Gewebe ihrerseits an die Lymphe Wasser, Salze und Stoffwechselprodukte abgeben. Die Lymphe stammt also theils von dem Blute und theils von den Geweben her. Vom Standpunkte rein theoretischer Erwägungen kann man folglich mit HEIDENHAIN je nach dem Ursprunge der Lymphe zwischen Blutlymphe und Gewebelymphe unterscheiden, wenn es auch noch nicht möglich ist, was der einen und was der anderen Quelle entströmt, vollständig zu sondern.

Ueberein-
stimmung
zwischen
Lymphe und
Blutplasma.

In chemischer Hinsicht verhält sich die Lymphe wie das Plasma und sie enthält, wenigstens in der Hauptsache, qualitativ dieselben Stoffe wie dieses. Die Beobachtung von ASHER und BARBERA¹⁾, dass die Lymphe giftig wirkende Stoffwechselprodukte enthält, widerspricht einer solchen Behauptung nicht, indem nämlich nicht daran zu zweifeln ist, dass diese Produkte mit der Lymphe dem Blute zugeführt werden. Wenn das Blut nicht dieselben giftigen Wirkungen wie die Lymphe zeigt, kann dies an der starken Verdünnung, in welchen diese Stoffe im Blute vorhanden sind, liegen, und der Unterschied zwischen Blutplasma und Lymphe dürfte also wesentlich quantitativer Art sein. Dieser Unterschied besteht vor allem darin, dass die Lymphe ärmer an Eiweiss ist. Zwischen Lymphe und Chylus von nüchternen Thieren hat man bisher keinen wesentlichen chemischen Unterschied gefunden. Nach fettreicher Nahrung unterscheidet sich der Chylus dagegen von der Lymphe durch seinen Reichthum an äusserst fein vertheiltem Fett, welches ihm ein milchähnliches Aussehen giebt und zu dem alten Namen „Milchsaft“ Veranlassung gegeben hat.

Chylus und Lymphe enthalten wie das Plasma *Serumalbumin*, *Serumglobulin*, *Fibrinogen* und *Fibrinferment*. Besonders die zwei letztgenannten

1) Zeitschr. f. Biologie 36.

Stoffe finden sich jedoch nur in geringer Menge in diesen Säften, welche deshalb auch nur langsam („spontan“) gerinnen und nur eine kleine Menge Fibrin geben. Wie andere, an Fibrinferment arme Flüssigkeiten gerinnen Chylus und Lymphe nicht auf einmal vollständig, sondern es treten in ihnen wiederholt neue Gerinnungen auf.

Eiweiss-
stoffe.

Die Extraktivstoffe scheinen dieselben wie in dem Plasma zu sein. Zucker oder jedenfalls reduzierende Substanz kommt in etwa derselben Menge wie in dem Blutserum, aber in grösserer Menge als in dem Blute vor, was daher rührt, dass die Blutkörperchen keinen Zucker enthalten. Das in der Lymphe von DASTRE¹⁾ nachgewiesene Glykogen kommt, wie er gezeigt hat, nur in den Leukocyten vor. Wie das Blutplasma enthält auch die Lymphe nach RÖHMANN und BIAL ein diastatisches Enzym, und der Chylus eines verdauenden Hundes besitzt nach LÉPINE²⁾ eine grosse glykolytische Fähigkeit. Der Gehalt an Harnstoff beträgt nach WURTZ³⁾ bei verschiedenen Thieren 0,12—0,28 p. m. Die Mineralstoffe scheinen dieselben wie in dem Plasma zu sein.

Extraktiv-
stoffe und
Enzyme.

Als Formelemente sind für Chylus und Lymphe gemeinsam: *Leukocyten* und *rothe Blutkörperchen*. Der Chylus hat bei nüchternen Thieren das Aussehen der Lymphe. Nach fettreicher Nahrung ist er dagegen milchig trübe theils von kleineren Fettkügelchen wie in der Milch, theils, und zwar hauptsächlich, aber von staubförmig fein vertheiltem Fett. Die Natur des im Chylus vorhandenen *Fettes* hängt von der Art des Fettes in der Nahrung ab. Zum unverhältnissmässig grössten Theile besteht es aus Neutralfett, und selbst nach Fütterung mit reichlichen Mengen freien Fettsäuren hat man im Chylus hauptsächlich Neutralfette mit nur kleinen Mengen Fettsäuren oder Seifen gefunden MUNK⁴⁾.

Das Fett
des Chylus.

Die *Gase* des Chylus sind noch nicht untersucht worden, und bisher scheint man noch nicht die Gase einer völlig normalen menschlichen Lymphe untersucht zu haben. Die Gase der Hundelymphe enthalten höchstens Spuren von Sauerstoff und bestehen aus 37,4—53,1 p. c. CO₂ und 1,6 p. c. N, bei 0⁰ und 760 mm Hg-Druck berechnet. Die Hauptmasse der Kohlensäure in der Lymphe scheint fest chemisch gebunden zu sein. Vergleichende Analysen von Blut und Lymphe haben gezeigt, dass die Lymphe mehr Kohlensäure als das arterielle, aber weniger als das venöse Blut enthält. Die Tension der Kohlensäure ist nach PFLÜGER und STRASSEBURG⁵⁾ in der Lymphe geringer als in dem venösen aber grösser als in dem arteriellen Blute.

Die Gase
der Lymphe

Die quantitative Zusammensetzung des Chylus kann selbstverständlich nicht unbedeutend wechseln. Die meisten der bisher ausgeführten Analysen

1) Compt. rend. de Soc. biol. 47 und Compt. rend. 120; Arch. de physiol. (5) 7.

2) RÖHMANN und BIAL, PFLÜGER's Arch. 52, 53 u. 55; LÉPINE, Compt. rend. 110.

3) Compt. rend. 49.

4) VIRCHOW's Arch. 80 u. 123.

5) HAMMARSTEN: Die Gase der Hundelymphe. Arbeiten aus d. physiol. Anstalt zu Leipzig, Jahrg. 1871; STRASSEBURG, PFLÜGER's Arch. 6.

beziehen sich ausserdem nur auf dasjenige Gemenge von Chylus und Lymphe, welches in dem Ductus thoracicus enthalten ist. Das spez. Gewicht schwankt zwischen 1,007 und 1,043. Als Beispiele von der Zusammensetzung des Chylus von Menschen werden hier zwei Analysen mitgetheilt. Die erste ist von OWEN-REES) am Chylus eines Hingerichteten und die zweite von HOPPE-SEYLER¹⁾ in einem Falle von Ruptur des Ductus thoracicus ausgeführt worden. In dem letzten Falle war der Faserstoff vorher abgeschieden. Die Zahlen beziehen sich auf 1000 Theile.

	Nr. 1	Nr. 2	
Zusammensetzung des Chylus.	Wasser	904,8	940,72 Wasser
	Feste Stoffe	95,2	59,28 Feste Stoffe
	Fibrin	Spuren	—
	Albumin	70,8	36,67 Albumin
	Fett	9,2	7,23 Fett
			2,35 Seifen
			0,83 Lecithin
			1,32 Cholesterin
			3,63 Alkoholextraktstoffe
			0,58 Wassereextraktstoffe
Uebrig organische Stoffe	10,8	6,80 Lösliche Salze	
		0,35 Unlösliche Salze	
Salze	4,4		

Die Menge des Fettes wechselt sehr und kann nach Einnahme von grossen Fettmengen mit der Nahrung bedeutend vermehrt werden. J. MUNK und A. ROSENSTEIN²⁾ haben Lymphe, bezw. Chylus aus einer Lymphfistel am Ende des oheren Drittels vom Unterschenkel eines 18-jährigen, 60 kg schweren Mädchens untersucht, und der höchste von ihnen nach Fettgenuss beobachtete Fettgehalt der chylösen Lymphe war 47 p. m. In der Hungerlymphe derselben Patientiu war der Fettgehalt dagegen nur 0,6—2,6 p. m. Die Menge der Seifen war stets gering und nach Aufnahme von 41 g Fett war die Menge derselben nur etwa $\frac{1}{20}$ von der des Neutralfettes.

Analysen des Chylus von Thieren sind auch zu wiederholten Malen ausgeführt worden. Da aber aus diesen Analysen als hauptsächlichstes Resultat die Thatsache hervorzugehen scheint, dass der Chylus eine Flüssigkeit von sehr wechselnder Zusammensetzung ist, welche dem Blutplasma am nächsten steht und von ihm hauptsächlich durch einen grösseren Fettgehalt und einen geringeren Gehalt an festen Stoffen unterschieden ist, dürfte es genügend sein, bezüglich dieser Analysen auf ausführlichere Lehr- oder Handbücher, wie z. B. das Lehrbuch der physiologischen Chemie von v. GORUP-BESANZ, 4. Auflage, hinzuweisen.

Die *Zusammensetzung der Lymphe* ist auch eine sehr wechselnde und das spezifische Gewicht zeigt etwa dieselben Schwankungen wie das des Chylus. Von den hier unten angeführten Analysen beziehen sich Nr. 1 und 2 (von GUBLER und QUEVENNE) auf Lymphe aus dem Oberschenkel einer 39jährigen

¹⁾ OWEN-REES, cit. nach HOPPE-SEYLER, Physiol. Chem. S. 595. HOPPE-SEYLER, ebenda S. 597.

²⁾ VIRCHOW's Arch. 123.

Frau und Nr. 3 (v. SCHERER) auf Lympe aus den sackartig ausgedehnten Lymphgefässen des Samenstranges. Nr. 4 ist eine von C. SCHMIDT¹⁾ ausgeführte Analyse von Lympe aus dem rechten Halslymphstamme eines Füllen. Die Zahlen beziehen sich auf 1000 Theile.

	1	2	3	4
Wasser	939,9	934,8	957,6	955,4
Feste Stoffe	60,1	65,2	42,4	44,6
Fibrin	0,5	0,6	0,4	2,2
Albumin	42,7	42,8	34,7	35,0
Fett, Cholesterin, Lecithin	3,8	9,2	—	
Extraktivstoffe	5,7	4,4	—	
Salze	7,3	8,2	7,2	7,5

Zusammensetzung der Lympe.

Die Menge der Salze in der von C. SCHMIDT untersuchten Pferdelympe, ebenfalls auf 1000 Theile Lympe berechnet, war folgende:

Chlornatrium	5,67
Natron	1,27
Kali	0,16
Schwefelsäure	0,09
An Alkalien gebundene Phosphorsäure	0,02
Phosphorsaure Erden	0,26

In dem von MUNK und ROSENSTEIN untersuchten Falle schwankte die Menge der festen Stoffe in der Lympe im nüchternen Zustande der Patientin zwischen 35,7 und 57,2 p. m. Diese Schwankungen hängen wesentlich von der Sekretionsgrösse ab, so dass die niedrigeren Werthe mit einer lebhafteren Sekretion zusammenfielen und umgekehrt. Die Hauptmasse der festen Stoffe bestand aus Eiweiss, und die Relation zwischen Globulin und Albumin war gleich 1 : 2,4 bis 4. Die Mineralstoffe in 1000 Theilen (chylöser) Lympe waren NaCl 5,83; Na₂CO₃ 2,17; K₂HPO₄ 0,28; Ca₃(PO₄)₂ 0,28; Mg₃(PO₄)₂ 0,09 und Fe(PO₄) 0,025.

Unter besonderen Verhältnissen kann die Lympe so reich an fein vertheiltem Fett werden, dass sie dem Chylus ähnlich wird. Solche Lympe ist von HENSEN in einem Falle von Lymphfistel bei einem 10jährigen Knaben und von LANG²⁾ in einem Falle von Lymphfistel am linken Oberschenkel eines 17jährigen Mädchens untersucht worden. In der von HENSEN untersuchten Lympe schwankte die Menge des Fettes in 19 Analysen zwischen 2,8 und 36,9 p. m.; die von LANG untersuchte Lympe enthielt als Mittel 24,85 p. m. Fett.

Pathologische Lympe.

Die Mengen der abgesonderten Lympe können selbstverständlich unter verschiedenen Verhältnissen bedeutend wechseln und wir haben kein Mittel sie zu messen. Die Mächtigkeit des Lymphstromes ist nämlich, wie HEIDENHAIN³⁾ hervorhebt, kein Maass für die Ergiebigkeit der Zufuhr von Ernährungsmaterial zu den Organelementen, und die Lymphröhren spielen nach ihm „die Rolle von Drainröhren, dazu bestimmt, überschüssige Flüssigkeit aus den Lymphspalten abzuführen, sobald der Druck in den letzteren eine gewisse Höhe überschreitet“.

1) GÜBLER und QUEVENNE, cit. nach HOPPE-SEYLER, *Physiol. Chem.* S. 591; SCHERER, ebenda S. 591; C. SCHMIDT, ebenda S. 592.

2) HENSEN, *PFLÜGER's Arch.* **10**; LANG, vergl. *MALY's Jahresber.* **4**.

3) *PFLÜGER's Arch.* **49**.

Die Menge der aus dem Ductus thoracicus ausfliessenden, 24 stündigen Lymphmenge hat man indessen an Thieren zu bestimmen versucht. Diese Menge beträgt für einen 10 Kilo schweren Hund nach HEIDENHAIN als Mittel 640 ccm.

Menge der
Lymph.

Bestimmungen der Lymphmenge an Menschen liegen ebenfalls vor. Aus dem durchtrennten Ductus thoracicus eines 60 Kilo schweren Kranken konnte NOËL-PATON¹⁾ als Mittel pro 1 Minute 1 ccm Lymphe gewinnen. Aus dieser Menge kann indessen die Menge pro 24 Stunden nicht berechnet werden. In dem Falle von MUNK und ROSENSTEIN wurden innerhalb 12—13 Stunden nach der Nahrungsaufnahme im Ganzen 1134—1372 g Chylus aufgefangen. Auch im nüchternen Zustande oder nach 18 stündigem Hungern fanden sich noch 50 bis 70 g pro Stunde, zuweilen 120 g und darüber besonders, in der ersten Stunde nach vorausgegangener kräftiger Bewegung.

Auf die Grösse der Lymphabsonderung üben mehrere Umstände einen merkbaren Einfluss aus. Während des Hungerns wird weniger Lymphe als nach Aufnahme der Nahrung gebildet. Bei Versuchen an Hunden beobachtete NASSE²⁾, dass bei Fütterung mit Fleisch etwa 36 p. c. mehr Lymphe als nach Fütterung mit Kartoffeln und etwa 54 p. c. mehr als nach 24 stündigem Hungern gebildet wurden.

Einfluss der
Nahrung.

Vermehrung der gesammten Blutmenge, wie z. B. durch Transfusion von Blut, besonders aber verhindert der Abfluss des Blutes durch Unterbindung der Venen hat eine Vermehrung der Lymphmenge zur Folge. Sogar sehr erhebliche Aenderungen des Aortendruckes beeinflussen dagegen nach HEIDENHAIN die Ergiebigkeit des Lymphstromes nur wenig. Durch kräftige aktive und passive Bewegungen der Glieder kann man die Lymphmenge steigern (LESSER). Unter dem Einflusse der Curarevergiftung findet eine Vermehrung der Lymphabsonderung statt (PASCUTIN, LESSER³⁾) und es nimmt hierbei auch die Menge der festen Stoffe in der Lymphe zu.

Wirkung
des Blut-
druckes und
anderer
Umstände.

In älterer Zeit erklärte man die Lymphbildung in rein physikalischer Weise durch das Zusammenwirken von Filtration aus dem Blute und Osmose zwischen Blut und Gewebeflüssigkeit. Neben diesen Vorgängen nahmen dann später HEIDENHAIN und HAMBURGER⁴⁾ eine aktive Wirksamkeit des Kapillarendothelium an, indem dasselbe in sekretorischer Weise an der Lymphbildung direkt beteiligt sein sollte.

HEIDENHAIN nahm auch zwei verschiedene Arten von lymphtreibenden Mitteln, sog. *Lymphagoga*, an. Die Lymphagoga erster Ordnung — Extrakte auf Krebsmuskeln, Blutegeln, Anodonten, Leber und Darm von Hunden, wie

1) Journ. of Physiol. 11.

2) Cit. nach HOPPE-SEYLER, Physiol. Chem. S. 593.

3) LESSER, Arbeiten aus der physiol. Anstalt zu Leipzig, Jahrg. 6. PASCUTIN, ebenda 7.

4) HEIDENHAIN l. e. HAMBURGER, Zeitschr. f. Biologie 27 u. 30. Vergl. besonders ZIEGLER's Beitr. zur. path. Anat. u. zur allg. Pathol. 14. S. 443; ferner DU BOIS-REYMOND's Arch. 1895 u. 1897.

auch Pepton und Hühnereiweiss — bewirken eine reichliche Steigerung der Lymphabsonderung ohne Erhöhung des Blutdruckes, und hierbei wird das Blutplasma ärmer, die Lymphe dagegen reicher an Eiweiss als vorher. Für die Bildung dieser Lymphe, die von ihm als Blutlymphe bezeichnet wird, muss man nach HEIDENHAIN eine besondere sekretorische Wirkung des Kapillarwandendotheles annehmen. Nach STARLING dagegen hängt die Beschaffenheit der Lymphe in diesem Falle davon ab, dass unter dem Einflusse der genannten Stoffe hauptsächlich eine vermehrte Bildung der an festen Stoffen sehr reichen Leberlymphe stattfindet. Die fraglichen Lymphagoga regen nach ihm nicht die Endothelzellen zu einer Sekretion an; sie wirken vielmehr als giftinge Reize, welche die Permeabilität der Gefässwand vermehren.

Lymph-
agoga und
Lymph-
bildung.

Die Lymphagoga zweiter Ordnung — wie Zucker, Harnstoff, Kochsalz und andere Salze — rufen ebenfalls eine reichliche Lymphbildung hervor. Hierbei werden aber sowohl das Blut wie die Lymphe reicher an Wasser als vorher. Dieser vermehrte Wassergehalt rührt nach HEIDENHAIN von einer vermehrten Wasserabgabe der Gewebelemente her, und diese Lymphe soll also nach ihm hauptsächlich Gewebelymphe sein. Für die Bildung dieser Lymphe soll allerdings die Diffusion eine grosse Bedeutung haben; daneben sollen aber auch — wenigstens für gewisse Stoffe wie den Zucker — die Endothelzellen sekretorisch wirksam sein.

Lymph-
agoga und
Lymph-
bildung.

Gegen die Sekretionstheorie und für die ältere Anschauung sind indessen mehrere Forscher aufgetreten, unter denen in erster Linie STARLING und COHNSTEIN¹⁾ zu nennen sind. Diese Frage ist also streitig, aber es sprechen jedoch viele Erfahrungen dafür, dass die physikalischen Kräfte, Filtration und Osmose, nicht allein genügen, um die Lymphbildung zu erklären.

II. Transsudate und Exsudate.

Die serösen Häute werden normalerweise von Flüssigkeit feucht erhalten, deren Menge jedoch nur an wenigen Orten, wie in der Perikardialhöhle und den Arachnoidealräumen, so gross ist, dass sie der chemischen Analyse zugänglich gemacht werden kann. Unter krankhaften Verhältnissen dagegen kann ein reichlicherer Uebertritt von Flüssigkeit aus dem Blute in die serösen Höhlen, in das Unterhautzellgewebe oder unter die Epidermis stattfinden und in dieser Weise können pathologische Transsudate entstehen. Dergleichen, der Lymphe nahe verwandte, echte Transsudate sind im Allgemeinen arm an Formelementen, Leukocyten, und liefern nur wenig oder fast gar kein Fibrin, während die ent-

Transsudate
und Ex-
sudate.

¹⁾ Vergl. STARLING, Journ. of Physiol. 16, 17, 18 u. 19; COHNSTEIN, VIRCHOW'S Arch. 135 und PFLÜGER'S Arch. 59, 60, 62 und 63. Vergl. ferner LEATHES, Journ. of Physiol. 18 u. 19; ORLOW, PFLÜGER'S Arch. 59. LAZARUS-BARLOW, Journ. of Physiol. 19. ASHIER und BARRÉRA, Zeitschr. f. Biologie 36.

zündlichen Transsudate, die sog. Exsudate, im Allgemeinen reich an Leukocyten sind und verhältnissmässig viel Fibrin liefern. In dem Masse, wie ein Transsudat reicher an Leukocyten ist, steht es dem Eiter näher, während es mit abnehmendem Gehalte an solchen den eigentlichen Transsudaten oder der Lymphe ähnlicher wird.

Entstehungsweise der Transsudate.

Es wird gewöhnlich angenommen, dass für die Entstehung der Transsudate und Exsudate die Filtration von grosser Bedeutung sei. Für diese Anschauung spricht auch in der That der Umstand, dass diese sämtlichen Flüssigkeiten die im Blutplasma vorkommenden Salze und Extraktivstoffe in etwa derselben Menge wie das Blutplasma selbst enthalten, während der Gehalt an Eiweiss regelmässig kleiner als in dem Blutplasma ist. Während die verschiedenen, zu dieser Gruppe gehörenden Flüssigkeiten etwa denselben Gehalt an Salzen und Extraktivstoffen haben, unterscheiden sie sich von einander hauptsächlich durch einen verschiedenen Gehalt an Eiweiss und Formelementen wie auch durch einen verschiedenen Gehalt an den Umsetzungs- und Zerfallsprodukten der letzteren — verändertem Blutfarbstoffe, Cholesterin u. s. w. In wie weit die Cirkulations- und Druckverhältnisse einen wesentlichen Einfluss auf die Menge und Zusammensetzung der Transsudate ausüben, ist noch nicht hinreichend studirt worden; sicher scheint es aber zu sein, dass die Verhältnisse, so lange die Gefässwand noch ganz gesund ist, andere als bei veränderter Kapillarwand sind.

Entstehungsweise der Transsudate. Permeabilität der Gefässwand.

Als ein zweites, wichtiges Moment für das Zustandekommen einer Transsudation nimmt man nämlich allgemein nach dem Vorgange COHNHEIM's¹⁾ eine krankhaft veränderte Permeabilität der Kapillärwände an. Durch diese Annahme erklärt man oft den Umstand, dass der grösste Gehalt an Eiweiss in den Transsudaten bei entzündlichen Vorgängen vorkommt, wobei man indessen auch dem reichlicheren Gehalte solcher Transsudate an Formelementen gebührende Rechnung trägt. Aus dem grossen Gehalte an zerfallenden Formelementen erklärt sich auch zum grossen Theil der hohe Eiweissgehalt der Transsudate bei formativer Reizung überhaupt. Durch die Gegenwart von Formelementen ist wohl auch die von PALJKULL²⁾ gemachte interessante Beobachtung zu erklären, dass in solchen Fällen, in welchen eine entzündliche Reizung stattgefunden hat, die Flüssigkeit Nukleoalbumin (oder Nukleoprotein?) enthält, während diese Substanz in den Transsudaten bei Abwesenheit von entzündlichen Prozessen zu fehlen scheint.

Wenn eine sekretorische Funktion dem Kapillarendothel, entsprechend den Anschauungen von HEIDENHAIN und HAMBURGER, zukommen würde, hätte man a priori als dritte Ursache der Transsudation auch eine abnorm gesteigerte Sekretionsfähigkeit dieses Endothels anzunehmen. Für die Richtigkeit einer solchen Voraussetzung sprechen vielleicht einige Beobachtungen von HAMBURGER,

1) COHNHEIM: Vorlesungen über allg. Pathol. 2. Aufl. Theil 1,

2) Vergl. MALY's Jahresber. 22.

der sogar einen Fall von Hydrops veröffentlicht hat¹⁾, in welchem die Transsudation anscheinend durch die lymphtreibende Wirkung der von einem Bacterium erzeugten Stoffwechselprodukte zu Stande kam. Als dritte Ursache einer Transsudation bezeichnet deshalb auch HAMBURGER Reizung des Kapillarendothels mittels einer der Krankheit eigenthümlichen lymphtreibenden Substanz, wobei es indessen vorläufig dahingestellt sein muss, ob diese Substanz sekretorisch, im Sinne HEIDENHAIN's, oder die Permeabilität vermehrend, im Sinne STARLING's, wirkt.

Entstehungsweise. Sekretorische Vorgänge.

Durch eine verschiedene Beschaffenheit des Kapillarendothels hat man vielleicht auch den von C. SCHMIDT²⁾ beobachteten verschiedenen Eiweissgehalt der Gewebeflüssigkeit in verschiedenen Gefässbezirken zu erklären. So ist beispielsweise der Eiweissgehalt der Perikardial-, Pleura- und Peritonealflüssigkeit bedeutend grösser als derjenige der sehr eiweissarmen Flüssigkeiten der Arachnoidealkräume, des Unterhautzellgewebes oder der vorderen Augenkammer. Einen grossen Einfluss übt auch die Beschaffenheit des Blutes aus; so ist bei Hydrämie der Eiweissgehalt des Transsudates niedrig. Mit zunehmendem Alter eines Transsudates, wie z. B. einer Hydroceleflüssigkeit, kann der Gehalt desselben an Eiweiss, wahrscheinlich durch Resorption von Wasser, ansteigen, und es können sogar seltene Ausnahmefälle vorkommen, bei welchen ohne vorausgegangene Blutungen der Eiweissgehalt sogar grösser als in dem Blutserum ist.

Eiweissgehalt der Transsudate.

Die Eiweisstoffe der Transsudate sind hauptsächlich Serumalbumin, Serumglobulin und ein wenig Fibrinogen. Albumosen und Peptone kommen, mit Ausnahme vielleicht für die Cerebrospinalflüssigkeit, nicht vor. Die nicht entzündlichen Transsudate gerinnen in der Regel nicht spontan oder nur äusserst langsam. Nach Zusatz von Blut oder Blutserum gerinnen sie. Die entzündlichen Exsudate gerinnen dagegen regelmässig spontan. Die letzteren enthalten oft, wie PALJKULL gezeigt hat, Nukleoalbumin. Mukoide Substanzen, welche zuerst vom Verf. bei Ascites ohne Komplikation mit Ovarialtumoren in einigen Fällen beobachtet wurden, scheinen nach PALJKULL regelmässige Bestandtheile der Transsudate zu sein. Die Relation zwischen Globulin und Serumalbumin schwankt in verschiedenen Fällen sehr, ist aber, wie HOFFMANN und PIGEAUD³⁾ gezeigt haben, in jedem Falle dieselbe wie in dem Blutserum des fraglichen Individuums.

Eiweisstoffe der Transsudate.

Das spez. Gewicht geht dem Eiweissgehalte ziemlich parallel. Man hat auch versucht, das verschiedene spez. Gewicht als Unterscheidungsmerkmal zwischen Transsudaten und Exsudaten zu benutzen (REUSS⁴⁾), indem nämlich

Spez. Gewicht.

1) Vergl. l. c. ZIEGLER's Beiträge 14.

2) Cit. nach HOPPE-SEYLER, *Physiol. Chem.* 8. 607.

3) PALJKULL l. c.; HAMMARSTEN, *Zeitschr. f. physiol. Chem.* 15; HOFFMANN, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* 16; PIGEAUD, vergl. MALY's Jahresber. 16.

4) REUSS, *Deutsch. Arch. f. klin. Med.* 28; vergl. ferner OTT, *Zeitschr. f. Heilkunde* 17.

jene oft ein sp. Gewicht unter 1015—1010 zeigen, während bei diesen das sp. Gewicht bis 1018 oder darüber steigen soll. Diese Regel trifft allerdings in vielen, aber nicht in allen Fällen zu.

Die *Gase* der Transsudate bestehen aus Kohlensäure nebst nur kleinen Mengen von Stickstoff und höchstens Spuren von Sauerstoff. Die Kohlensäurespannung ist in den Transsudaten grösser als in dem Blute. Beimengung von Eiter setzt den Gehalt an Kohlensäure herab.

Die *Extraktivstoffe* sind, wie oben gesagt, dieselben wie in dem Blutplasma; aber es kommen auch in den Transsudaten bisweilen Extraktivstoffe, wie z. B. *Allantoin* in Ascitesflüssigkeiten (MOSCATELLI¹⁾), vor, welche noch nicht im Blute nachgewiesen worden sind. *Harnstoff* scheint in sehr wechselnder Menge vorzukommen. *Zucker* kommt ebenfalls in den Transsudaten vor; man weiss aber noch nicht, in wie weit die Reduktionsfähigkeit, wie in dem Blutserum, auch von anderen Stoffen herrührt. Eine reduzierende, nicht gährungsfähige Substanz ist indessen von PICKARDT in Transsudaten gefunden worden. Der Zucker ist nach PICKARDT²⁾ meistens Glukose; in mehreren Fällen scheint aber auch Lävulose vorzukommen. *Fleischmilchsäure* hat C. KÜLZ³⁾ in der Perikardialflüssigkeit vom Ochsen gefunden und *Bernsteinsäure* ist in einigen Fällen in Hydroceleflüssigkeiten gefunden worden, während man sie in anderen Fällen gänzlich vermisst hat. *Leucin* und *Tyrosin* hat man bei Leberleiden und in eiterigen, in Zersetzung übergegangenen Transsudaten gefunden. Unter anderen in Transsudaten gefundenen Extraktivstoffen sind zu nennen: *Harnsäure*, *Xanthin*, *Kreatin*, *Inosit* und *Brenzkatechin* (?).

Da, wie oben gesagt, von einem verschiedenen Gehalte an Formelementen abgesehen, ein verschiedener Gehalt an Eiweiss den wesentlichsten chemischen Unterschied in der Zusammensetzung der verschiedenen Transsudate darstellt, so können dementsprechend auch die quantitativen Analysen hauptsächlich nur insofern von Bedeutung sein, als sie auf den Eiweissgehalt Bezug nehmen. Aus diesem Grunde wird auch in der Folge bezüglich der quantitativen Zusammensetzung das Hauptgewicht auf den Eiweissgehalt gelegt.

Perikardialflüssigkeit. Die Menge dieser Flüssigkeit ist auch unter physiologischen Verhältnissen so gross, dass man von Hingerichteten eine für die chemische Untersuchung genügende Menge derselben hat erhalten können. Diese Flüssigkeit ist citronengelb, etwas klebrig und liefert angeblich mehr *Faserstoff* als andere Transsudate. Der Gehalt an festen Stoffen war in den von v. GORUP-BESANEZ, WACHSMUTH und HOPPE-SEYLER⁴⁾ ausgeführten Analysen 37,5 bis 44,9 p. m. und der Gehalt an Eiweiss 22,8—24,7 p. m. In einer

¹⁾ Zeitschr. f. physiol. Chem. 13.

²⁾ Berl. klin. Wochenschr. 1897. Vergl. ferner ROTMANN, Münch. med. Wochenschrift 1898.

³⁾ Zeitschr. f. Biologie 32.

⁴⁾ v. GORUP-BESANEZ, Lehrb. d. physiol. Chem. 4. Aufl. S. 401; WACHSMUTH, VIRCHOW'S Arch. 7; HOPPE-SEYLER, Physiol. Chem. S. 605.

vom Verf. unternommenen Analyse einer frischen Perikardialflüssigkeit von einem hingerichteten jungen Manne war die Zusammensetzung folgende, auf 1000 Gewichtsteile berechnet:

Wasser . . .	960,85	
Feste Stoffe . .	39,15	
Eiweiss . . .	28,60	{ Fibrin . . . 0,31
		{ Globulin . . . 5,95
		{ Albumin . . . 22,34
Lösliche Salze .	8,60	{ NaCl . . . 7,28
Unlösliche Salze	0,15	
Extraktivstoffe .	2 00	

Perikardial-
flüssigkeit.

Fast dieselbe Zusammensetzung hatten die von FRIEND¹⁾ analysirten Perikardialflüssigkeiten von Pferden, mit der Ausnahme jedoch, dass diese Flüssigkeiten relativ reicher an Globulin waren. Die gewöhnliche Angabe, dass die Perikardialflüssigkeit reicher an Fibrinogen als andere Transsudate ist, dürfte kaum genügend begründet sein. In einem Falle von Chyloperikardium, bei welchem es wahrscheinlich um Berstung eines Chylusgefäßes oder um einen kapillaren Austritt von Chylus in Folge von Stauung sich handelte, enthielt die von HASEBROEK²⁾ analysirte Flüssigkeit in 1000 Theilen 103,61 feste Stoffe, 73,79 Albuminstoffe, 10,77 Fett, 3,34 Cholesterin, 1,77 Lecithin und 9,34 Salze.

Die Pleuraflüssigkeit kommt unter physiologischen Verhältnissen in so geringer Menge vor, dass man eine chemische Analyse derselben noch nicht hat ausführen können. Unter pathologischen Verhältnissen kann diese Flüssigkeit eine sehr wechselnde Beschaffenheit zeigen. In einigen Fällen ist sie fast ganz serös, in anderen wieder serofibrinös und in anderen endlich eiterig. In Uebereinstimmung hiermit schwanken auch das spezifische Gewicht und die Eigenschaften im Uebrigen. Ist ein eiteriges Exsudat längere Zeit in der Pleurahöhle eingeschlossen gewesen, so kann eine mehr oder weniger vollständige Maceration und Auflösung der Eiterkörperchen stattgefunden haben. Die entleerte, gelblich-braune oder grünliche Flüssigkeit kann dann ebenso reich an festen Stoffen als das Blutserum sein, und bei Zusatz von Essigsäure kann man einen reichlichen, grobflockigen, in überschüssiger Essigsäure sehr schwer löslichen Niederschlag von einem Nuklealbumin oder Nukleoproteid (dem *Pyin* älterer Autoren) erhalten.

Pleura-
flüssigkeit.

Hinsichtlich der quantitativen Zusammensetzung der Pleuraflüssigkeiten unter pathologischen Verhältnissen liegen zahlreiche Analysen von mehreren Forschern³⁾ vor. Aus diesen Analysen geht hervor, dass bei Hydrothorax das spez. Gewicht niedriger und der Gehalt an Eiweiss geringer als bei Pleuritis ist. Im ersteren Falle ist das spez. Gewicht meistens niedriger als 1015 und

1) HALLIBURTON; Text-Book of chem. Physiol. etc. London 1891. S. 347.

2) Ztschr. f. physiol. Chem. 12.

3) Man vergl. die Arbeiten von MÉHU, RONEBERG, F. HOFFMANN, REUSS, NEUFENKIRCHEN, welche alle von BERNHEIM in seinem Aufsätze in VIRCHOW'S Arch. 131, S. 274 citirt sind. Vergl. ferner PALDELL I. c. und HALLIBURTON, Text-Book S. 346.

Quantitative Zusammen-
setzung.

der Gehalt an Eiweiss 10—30 p. m. Bei akuter Pleuritis ist das spez. Gewicht meistens höher als 1020 und der Gehalt an Eiweiss beträgt 30—65 p. m. Der Gehalt an Fibrinogen, welcher beim Hydrothorax meistens kaum 0,1 p. m. beträgt, kann bei Pleuritis mehr als 1 p. m. betragen. Bei Pleuritis mit reichlicher Eiteransammlung kann das spez. Gewicht nach den Beobachtungen des Verf. sogar auf 1030 steigen. Der Gehalt an festen Stoffen ist oft 60—70 p. m., kann aber auch 90—100 p. m. betragen (Verf.). Mukoide Substanzen sind von PALJKULL auch in Pleuraflüssigkeiten nachgewiesen worden. Auch Fälle von chylöser Pleuritis sind bekannt; in einem solchen Falle fand MÉRIU¹⁾ bis zu 17,93 p. m. Fett und Cholesterin in der Flüssigkeit.

Ascites-
flüssigkeit.

Die Menge der **Peritonealflüssigkeit** ist unter physiologischen Verhältnissen sehr gering. Die Untersuchungen beziehen sich nur auf die Flüssigkeit unter krankhaften Verhältnissen (*Ascitesflüssigkeit*). Diese kann hinsichtlich ihrer Farbe, Durchsichtigkeit und Konsistenz grosse Schwankungen darbieten.

Die Ascites-
flüssigkeit in
verschiede-
nen Krank-
heiten.

Bei kachektischen Zuständen oder hydrämischer Blutbeschaffenheit ist die Flüssigkeit wenig gefärbt, milchig opalescirend, wasserdünn, nicht spontan gerinnend, von sehr niedrigem spez. Gewicht, 1005—1010—1015, und fast frei von Formelementen. Auch bei Portalstase oder allgemeiner venöser Stase hat die Ascitesflüssigkeit ein niedriges spez. Gewicht und gewöhnlich weniger als 20 p. m. Eiweiss, wenn auch in einzelnen Fällen der Eiweissgehalt auf 35 p. m. steigen kann. Bei carcinomatöser Peritonitis kann die Flüssigkeit durch Reichthum an Formelementen verschiedener Art ein trübes, schmutzig-grüliches Aussehen erhalten. Das spez. Gewicht ist dann höher, der Gehalt an festen Stoffen grösser und die Flüssigkeit gerinnt oft spontan. Bei entzündlichen Prozessen ist sie stroh- oder citronengelb, von Leukocyten nebst rothen Blutkörperchen etwas trübe oder röthlich und bei grösserem Reichthum an ersteren mehr eiterähnlich. Sie gerinnt spontan und kann verhältnissmässig reich an festen Stoffen sein. Sie enthält regelmässig 30 p. m. Eiweiss oder darüber (wenn auch Ausnahmefälle mit niedrigerem Eiweissgehalt vorkommen) und sie kann ein spez. Gewicht von 1,030 oder mehr haben. Durch Berstung eines Chylusgefässes kann die Ascitesflüssigkeit reich an sehr fein emulgirtem Fett werden (chylöser Ascites). In solchen Fällen hat mau in der Ascitesflüssigkeit 3,86—10,30 p. m. (GUINOCHET, HAY²⁾) oder sogar 17—43 p. m. Fett (MINKOWSKI) gefunden. Durch Beimengung von Flüssigkeit aus einem Ovarialkystome kann die Flüssigkeit bisweilen pseudomucinartig werden (vergl. Kap. 13). Es giebt jedoch auch andere Fälle, in welchen in Ascitesflüssigkeiten Mukoide vorkommen können, die man nach der Entfernung des Eiweisses durch Koagulation in der Siedhitze aus dem Filtrate mit Alkohol fällen kann. Solche Mukoide, welche nach dem Sieden mit Säuren eine reduzierende Substanz liefern, sind vom Verf.

¹⁾ Arch. gén. de méd. 1886, 2. Cit. nach MALY's Jahresber. 16.

²⁾ GUINOCHET, vergl. STRAUS: Arch. de physiol. 18. Vergl. MALY's Jahresber. 16. S. 475.

bei tuberkulöser Peritonitis und bei Cirrhosis hepatis syphilitica auch bei Männern gefunden worden. Nach den Untersuchungen von PALMKULL¹⁾ scheinen sie oft, vielleicht regelmässig, in den Ascitesflüssigkeiten vorzukommen.

Da der Gehalt an Eiweiss in Ascitesflüssigkeiten von denselben Umständen wie in anderen Trans- oder Exsudaten abhängig ist, dürfte es genügend sein, als Beispiel folgende, der Abhandlung von BERNHEIM²⁾ entlehnte Zusammenstellung mitzutheilen. Die Zahlen beziehen sich auf 1000 Theile Flüssigkeit:

	Maximum	Minimum	Mittel
Cirrhosis hepatis	34,5	5,6	9,60—21,06
Morbus Brightii	16,11	10,10	5,6 —10,36
Peritonit. tuberculos u.			
idiopathie	55,8	18,72	30,7 —37,95
Peritonit. carcinomatos. .	54,20	27,00	35,1 —58,96

Eiweiss-
gehalt.

In Ascitesflüssigkeiten hat man auch *Harnstoff*, bisweilen nur in Spuren, bisweilen in grösserer Menge (4 p. m. bei Albuminurie), ferner *Harnsäure*, *Allantoïn* bei Lebercirrhose (MOSCATELLI), *Xanthin*, *Kreatin*, *Cholesterin* und *Zucker* gefunden.

Hydrocele- und Spermatocelleftüssigkeiten. Diese Flüssigkeiten unterscheiden sich in verschiedener Hinsicht wesentlich von einander. Die Hydroceleflüssigkeiten sind regelmässig gefärbt, heller oder dunkler gelb, bisweilen bräunlich mit einem Stich ins Grünliche. Sie haben ein verhältnissmässig hohes spez. Gewicht, 1,016—1,026, mit einem wechselnden, aber im Allgemeinen verhältnissmässig hohen Gehalt an festen Stoffen, im Mittel 60 p. m. Sie gerinnen bisweilen spontan, bisweilen erst nach Zusatz von Fibrinferment oder Blut. Als Formbestandtheile enthalten sie hauptsächlich *Leukocyten*. Bisweilen enthalten sie auch eine kleinere oder grössere Menge von *Cholesterinkrystallen*.

Hydrocele-
undSperma-
toceleflüs-
sigkeit.

Die Spermatocelleftüssigkeiten dagegen sind in der Regel farblos, dünnflüssig, trübe, wie ein mit Milch vermisches Wasser. Bisweilen reagieren sie schwach sauer. Sie haben ein niedriges spez. Gewicht, 1,006 à 1,010, einen nur geringen Gehalt an festen Stoffen — im Mittel etwa 13 p. m. — und gerinnen weder spontan noch nach Zusatz von Blut. Sie sind in der Regel arm an Eiweiss und enthalten als Formbestandtheile *Spermatozoën*, *Zell-detritus* und *Fettkörnchen*. Um die ungleiche Zusammensetzung dieser zwei Arten von Flüssigkeiten zu zeigen, werden hier die Mittelzahlen (auf 1000 Theile Flüssigkeit berechnet) der vom Verf.³⁾ ausgeführten Analysen von 17 Hydrocele- und 4 Spermatocelleftüssigkeiten mitgetheilt.

	Hydrocele	Spermatocelleftüssigkeit
Wasser	938,85	986,83
Feste Stoffe	61,15	12,17
Fibrin	0,59	—
Globulin	13,25	0,59
Serumalbumin	35,94	1,82
Aetherextraktstoffe	4,02	10,76
Lösliche Salze	8,60	
Unlösliche Salze	0,66	

1) l. c.

2) l. c. Da es nicht gestattet ist, aus den von B. angeführten, von verschiedenen Forschern erhaltenen Mittelzahlen neue Mittelzahlen zu ziehen, habe ich hier die Maxima und Minima der Mittelzahlen BERNHEIM's angeführt.

3) Upsala Läkaref. Förh. 14 und MALY's Jahresber. S. S. 347.

In den Hydroceleflüssigkeiten sind Spuren von *Harnstoff* und einer reduzierenden Substanz, in einigen Fällen auch *Bernsteinsäure* und *Inosit* gefunden worden. Eine Hydroceleflüssigkeit kann bisweilen auch nach einer Angabe von DEVILLARD¹⁾ Paralbinin oder Metalbumin (?) enthalten. Auch Fälle von chylöser Hydroceleflüssigkeit sind bekannt.

Cerebrospinalflüssigkeit.

Cerebrospinalflüssigkeit. Diese Flüssigkeit ist dünnflüssig, wasserhell, von niedrigem spez. Gewicht, 1007—1008. Die Spina bifida-Flüssigkeit ist sehr arm an festen Stoffen, 8—10 p. m. mit nur 0,19—1,6 p. m. Eiweiss. Die Flüssigkeit von chronischem Hydrocephalus ist etwas reicher an festen Stoffen (13—19 p. m.) und Eiweiss. Nach HALLIBURTON²⁾ ist das Eiweiss der Cerebrospinalflüssigkeit ein Gemenge von *Globulin* und *Albumose*, selten kommt daneben etwas Pepton und nur in besonderen Fällen etwas Serumalbumin vor. NAWRATZKI³⁾ hat das Vorkommen von *Glukose* in der Cerebrospinalflüssigkeit von Kalb und Mensch, und zwar in einer Menge von 0,46, bzw. 0,56 p. m. erwiesen. Die Angabe HALLIBURTON's über das Vorkommen einer Brenzkatechin ähnlichen Substanz konnte er dagegen nicht bestätigen. In der Cerebrospinalflüssigkeit des Kalbes fand NAWRATZKI: Wasser 988,87 und feste Stoffe 11,13 p. m. Unter den letzteren fand er 8,13 p. m. anorganische Stoffe, 0,22 p. m. Eiweiss und 2,79 p. m. übrige organische Substanzen. Die alte Angabe, derzufolge die Cerebrospinalflüssigkeit durch einen grösseren Reichthum an Kalisalzen von den Transsudaten sich unterscheiden würde, ist durch die neueren Untersuchungen von YVON⁴⁾, HALLIBURTON und NAWRATZKI nicht bestätigt worden. Nach CAVAZZANI⁵⁾ soll die Cerebrospinalflüssigkeit morgens stärker alkalisch und reicher an festen Stoffen als abends sein.

Humor aqueus.

Humor aqueus. Diese Flüssigkeit ist klar, alkalisch, von 1,003—1,009 spez. Gewicht. Der Gehalt an festen Stoffen ist im Mittel 13 p. m. und der Gehalt an Eiweiss nur 0,8—1,2 p. m. Das Eiweiss besteht aus *Serumalbumin*, *Globulin* und sehr wenig *Fibrinogen*. Nach GRUENHAGEN enthält der Humor aqueus *Paramilchsäure*, eine andere rechtsdrehende Substanz und einen *reduzierenden*, nicht zucker- oder dextrinähnlichen Stoff. Im Humor aqueus von Ochsen fand PAUTZ⁶⁾ *Harnstoff* und *Zucker*.

Hautblasenflüssigkeit.

Hautblasenflüssigkeit. Der Inhalt der Brand- und Vesikatorblasen und der Blasen des *Pemphigus chronicus* ist im Allgemeinen eine an festen Stoffen und Eiweiss (40—65 p. m.) reiche Flüssigkeit. Besonders gilt dies oft von dem Inhalte der Vesikatorblasen. In der Flüssigkeit einer Brandblase fand K. MÖRNER⁷⁾ 50,31 p. m. Eiweiss, darunter 13,59 p. m. Globulin und 0,11 p. m. Fibrin. Die Flüssigkeit enthielt eine, Kupferoxyd reduzierende Sub-

1) Bull. soc. chim. 42. S. 617.

2) Text-Book S. 355—361.

3) Zeitschr. f. physiol. Chem. 23.

4) Journ. de Pharm. et de Chim. (4) 26.

5) Vergl. MALY's Jahresber. 22. S. 346.

6) GRUENHAGEN, PELÜGER's Arch. 43; PAUTZ, Zeitschr. f. Biologie 31.

7) Skand. Arch. f. Physiologie 5.

stanz aber kein Brenzkatechin. Die Flüssigkeit des Pemphigus soll alkalisch reagiren.

Anasarkaflüssigkeit. Diese ist dagegen in der Regel sehr arm an festen Stoffen, rein serös, d. h. nicht fibrinogenhaltig, von dem spez. Gewichte 1,005—1,013. Der Gehalt an Eiweiss ist in den meisten Fällen geringer als 10 p. m., 1—8 p. m. (HÖFFMANN), und ein Eiweissgehalt von weniger als 1 p. m. soll auf schwere Nierenaffektionen, meist mit amyloider Degeneration, hinweisen (HOFFMANN¹⁾). Die Anasarkaflüssigkeit soll regelmässig *Harnstoff*, 1—2 p. m., und auch *Zucker* enthalten.

Anasarkaflüssigkeit.

Den eiweissarmen Transsudaten verwandt ist die Flüssigkeit der Echinokokkuscystensäcke, welche dünnflüssig, farblos und vom spez. Gewichte 1,005—1,015 ist. Die Menge der festen Stoffe ist 14—20 p. m. Die chemischen Bestandtheile sind angeblich *Zucker*, bis zu 2,5 p. m., *Inosit*, Spuren von *Harnstoff*, *Kreatin*, *Bernsteinsäure* und Salze, 8,3—9,7 p. m. Von Eiweiss finden sich nur Spuren, es sei denn, dass eine entzündliche Reizung stattgefunden hätte. In dem letztgenannten Falle hat man bis zu 7 p. m. Eiweiss gefunden.

Echinokokkuflüssigkeit.

Synovia und Sehenscheidenflüssigkeit. Die Synovia ist wohl eigentlich kein Transsudat; sie wird aber oft als Anhang zu den Transsudaten abgehandelt.

Die Synovia ist eine alkalische, klebrige, fadenziehende, gelbliche, von Zellkernen und Ueberbleibseln von zerfallenen Zellen getrübt aber auch bisweilen klare Flüssigkeit. Sie enthält ausser *Eiweiss* und Salzen auch eine, in physikalischer Hinsicht dem *Mucin* ähnelnde Substanz. Die Natur dieses mucinähnlichen Bestandtheiles der physiologischen Synovia ist noch nicht ermittelt worden. In pathologischer Synovia fand Verf. eine mucinähnliche Substanz, die indessen kein Mucin war. Sie verhielt sich ähnlich wie ein Nukleoalbumin oder ein Nukleoproteid und gab beim Sieden mit Säure keine reduzierende Substanz. Auch SALKOWSKI²⁾ fand in pathologischer Synovia eine mucinähnliche Substanz, welche indessen weder Mucin noch Nukleoalbumin war. Er nennt diese Substanz „Synovin“.

Synovia.

Die Zusammensetzung der Synovia ist nicht konstant, sondern wechselt je nach Ruhe und Bewegung. Im letzteren Falle ist ihre Menge geringer und ihr Gehalt an dem mucinähnlichen Stoffe, an Eiweiss und Extraktivstoffen grösser, während der Gehalt an Salzen vermindert ist. Dieses Verhalten wird aus den folgenden, von FRERICHS³⁾ ausgeführten Analysen ersichtlich. Die Zahlen beziehen sich auf 1000 Theile.

Zusammensetzung.

	I. Synovia eines im Stall gemästeten Ochsen	II. Synovia eines auf die Weide getriebenen Ochsen
Wasser	969,9	948,5
Feste Stoffe	30,1	51,5
Mucinähnlicher Stoff	2,4	5,6
Albumin und Extraktivstoff	15,7	35,1
Fett	0,6	0,7
Salze	11,3	9,9

1) Deutsch. Arch. f. klin. Med. 44.

2) HAMMARSTEN, MALY's Jahresber. 12. SALKOWSKI, VIRCHOW's Arch. 131.

3) WAGNER's Handwörterbuch 3 Abth. 1. S. 463.

Die Synovia Neugeborener soll mit der von ruhenden Thieren übereinstimmen. Die Flüssigkeit der Bursae mucosae wie auch der Sehnenscheiden soll in qualitativer Hinsicht der Synovia ähnlich sein.

III. Der Eiter.

Allgemeine
Eigenschaften
des
Eiters.

Der Eiter ist eine gelbgraue oder gelbgrüne, rahmähnliche Masse von schwachem Geruch und einem faden, süßlichen Geschmack. Er besteht aus einer Flüssigkeit, dem *Eiterserum*, und den in ihr aufgeschwemmten festen Partikelchen, den *Eiterzellen*. Die Menge dieser Zellen schwankt so bedeutend, dass der Eiter das eine Mal dünnflüssig, das andere dagegen so dick ist, dass kaum ein Tropfen Serum erhalten werden kann. Diesem Verhalten entsprechend schwankt auch das spez. Gewicht sehr, zwischen 1,020 und 1,040, ist aber gewöhnlich 1,031—1,033. Die Reaktion des frischen Eiters ist regelmässig alkalisch, kann aber durch Zersetzung unter Bildung von freien Fettsäuren, Glycerinphosphorsäure und auch Milchsäure, neutral oder sauer werden. Durch Fäulniss mit Ammoniakentwicklung kann sie umgekehrt stärker alkalisch werden.

Bei der chemischen Untersuchung des Eiters müssen das Eiterserum und die Eiterkörperchen gesondert analysirt werden.

Das Eiterserum.

Das Eiterserum. Der Eiter gerinnt weder spontan, noch nach Zusatz von defibrinirtem Blut. Die Flüssigkeit, in welcher die Eiterkörperchen aufgeschwemmt sind, ist also nicht mit dem Plasma, sondern eher mit dem Serum zu vergleichen. Das Eiterserum ist blassgelb, gelblich-grün oder bräunlich-gelb und reagirt alkalisch. Es enthält hauptsächlich dieselben Bestandtheile wie das Blutserum, daneben aber bisweilen, wenn nämlich der Eiter längere Zeit in dem Körper verweilt hat, ein wie es scheint durch Maceration der Eiterzellen aus der hyalinen Substanz derselben entstandenes Nukleoalbumin oder Nukleoproteid, welches von Essigsäure gefällt und von überschüssiger Säure nur sehr schwer gelöst wird (*Pyin* älterer Autoren). Das Eiterserum enthält ferner, wenigstens in mehreren Fällen, auffallender Weise kein Fibrinferment. In den Analysen HOPPE-SEYLER'S¹⁾ enthielt das Eiterserum in 1000 Theilen:

	I	II
Wasser	913,7	905,65
Feste Stoffe	86,3	94,35
Eiweissstoffe	63,23	77,21
Lecithin	1,50	0,56
Fett	0,26	0,29
Cholesterin	0,53	0,87
Alkoholextraktstoffe	1,52	0,73
Wasserextraktstoffe	11,53	6,92
Anorganische Stoffe	7,73	7,77

1) Med. chem. Untersuch. S. 490.

Die Asche des Eiterserums hat folgende Zusammensetzung, auf 1000 Theile Serum berechnet:

	I	II
NaCl	5,22	5,39
Na ₂ SO ₄	0,40	0,31
Na ₂ HPO ₄	0,98	0,46
Na ₂ CO ₃	0,49	1,13
Ca ₃ (PO ₄) ₂	0,49	0,31
Mg ₃ (PO ₄) ₂	0,19	0,12
PO ₄ (zu viel gefunden)		0,05

Die Eiterkörperchen sollen nach der allgemeinen Ansicht, der Emigrationshypothese, zum allergrössten Theil ausgewanderte Leukoocyten sein, und ihre chemische Beschaffenheit ist damit auch in der Hauptsache angegeben. Als mehr zufällige Formelemente des Eiters sind Molekularkörnchen, Fettkügelchen und rothe Blutkörperchen anzusehen.

Die Eiterzellen können von dem Serum durch Centrifugiren oder Dekan-Eiterzellen. tation, direkt oder nach Verdünnung mit einer Lösung von Glaubersalz in Wasser (1 Vol. gesättigter Glaubersalzlösung und 9 Vol. Wasser), getrennt und dann mit derselben Lösung in analoger Weise wie die Blutkörperchen gewaschen werden.

Die Hauptbestandtheile der Eiterkörperchen sind Eiweissstoffe, unter denen ein in Wasser unlösliches Nukleoprotein, welches mit Kochsalzlösung von 10 p. c. zu einer zähen, schleimigen Masse aufquillt, in grösster Menge vorzukommen scheint. Diese Proteidsubstanz, welche auch in verdünntem Alkali sich löst, davon aber rasch verändert wird, nennt man die *hyaline Substanz* ROVIDA's und von ihr rührt die Eigenschaft des Eiters, von einer Kochsalzlösung in eine schleimähnliche Masse umgewandelt zu werden, her. Ausser dieser Substanz hat man auch in den Eiterzellen gefunden: ein bei 48—49° C. gerinnendes Globulin, ferner *Serunglobulin* (?), *Serumalbumin*, eine dem geronnenen Eiweisse nahestehende Substanz (MIESCHER) und endlich auch *Pepton* oder Albumose (HOFMEISTER¹).

Eiweiss-
stoffe der
Eiterzellen.

Ausser dem Eiweisse sind in dem Protoplasma der Eiterzellen auch *Leci-
thin*, *Cholesterin*, *Xanthinstoffe*, *Fett* und *Seifen* gefunden worden. Als Zer-
setzungsprodukt einer protagonähnlichen Substanz (vergl. Kapitel 12) fand
HOPPE-SEYLER im Eiter *Cerebrin*. KOSSEL und FREYTAG²) haben aus Eiter
zwei andere, zu der Cerebrin-Gruppe (vergl. Kapitel 12) gehörende Stoffe, da-
Pyosin und das *Pyogenin* isolirt. *Glykogen* soll nach HOPPE-SEYLER³) nur
in der lebenden, kontraktilei weissen Blutzelle, nicht aber in den todteti Eiter-
körperchen vorkommen. Mehrere andere Forscher haben indessen auch im Eiter
Glykogen gefunden. Die Zellkerne enthalten *Nuklein* und Nukleoproteide.

Extraktiv-
stoffe.

Die *Mineralstoffe* der Eiterkörperchen sind Kalium, Natrium, Calcium,

1) MIESCHER in HOPPE-SEYLER: Med. chem. Untersuch. S. 441. HOFMEISTER, Zeitschrift f. physiol. Chem. 4.

2) Ebenda 17. S. 452.

3) HOPPE-SEYLER, Physiol. Chem. S. 790.

Magnesium und Eisen. Ein Theil des Alkalis findet sich als Chloride, der Rest, wie auch die übrigen Basen, als Phosphate.

Die quantitative Zusammensetzung der Eiterzellen war in den Analysen HOPPE-SEYLER's die unten folgende. Sämmtliche Zahlen beziehen sich auf 1000 Theile Trockensubstanz. Auch die Zahlen für die Mineralstoffe sind auf 1000 Theile Trockensubstanz berechnet.

I		II	Mineralstoffe	
Eiweissstoffe	137,62	685,85	NaCl 4,35	
Nuklein	342,57		673,69	Ca ₃ (PO ₄) ₂ 2,05
Unlösliche Stoffe . .	205,66			Mg ₃ (PO ₄) ₂ 1,13
Lecithin	143,83	75,64	FePO ₄ 1,06	
Fett	74,0	75,00	PO ₄ 9,16	
Cholesterin		72,83	Na 0,68	
Cerebrin	51,99	102,84	K Spuren (?)	
Extraktivstoffe . . .	44,33			

MIESCHER hat dagegen andere Zahlen für die Alkaliverbindungen gefunden. Er fand nämlich: Kaliumphosphat 12, Natriumphosphat 6,1, Erdphosphate und Eisenphosphat 4,2, Chlornatrium 1,4 und Phosphorsäure in organischer Verbindung 3,14—2,03 p. m.

In, längere Zeit in Kongestionsabscessen stagnirtem Eiter hat man Pepton, *Leucin* und *Tyrosin*, freie *fette Säuren* und *flüchtige Fettsäuren*, wie Ameisensäure, Buttersäure und Valeriansäure, gefunden. Im Eiter sind auch bisweilen angeblich *Chondrin* (?) und *Glutin* (?), *Harnstoff*, *Traubenzucker* (bei Diabetes), *Gallenfarbstoffe* und *Gallensäuren* (bei katarrhalem Icterus) gefunden worden.

Als mehr spezifische aber nicht konstante Bestandtheile des Eiters sind folgende Stoffe angegeben worden: *Pyin*, welches ein von Essigsäure fällbares Nuklealbumin oder Nukleoprotein zu sein scheint, und ferner *Pyinsäure* und *Chlorrhodinsäure*, welche jedoch als gar zu wenig studirte Stoffe hier nicht weiter abgehandelt werden können.

Man hat in mehreren Fällen eine blaue, seltener eine grüne Farbe des Eiters beobachtet. Dies rührt von der Gegenwart einer Art Vibrionen her (LÜCKE), aus welcher FORDOS und LÜCKE¹⁾ theils einen krystallisirenden, blauen und theils einen gelben Farbstoff — *Pyocyanin* und *Pyoxanthose* — isolirt haben.

A n h a n g.

Lymph- und Blutgefäß-Drüsen.

Die Lymphdrüsen. In den Zellen der Lymphdrüsen finden sich die schon oben (Kapitel 5, S. 102 u. 103) besprochenen, in Zellen überhaupt vorkommenden Proteinsubstanzen. Als Produkte einer postmortalen Zersetzung können auch Albumosen und Peptone vorkommen. Ausser den übrigen, gewöhnlichen Gewebsbestandtheilen, wie Kollagen, Retikulin, Elastin und Nuklein, hat man in den Lymphdrüsen auch *Cholesterin*, *Fett*, *Glykogen*, *Fleischmilchsäure*,

1) FORDOS. Compt. rend. 51 und 56. LÜCKE Arch. f. klin. Chirurg. 3

Xanthinstoffe und *Leucin* gefunden. In den Inguinaldrüsen einer alten Frau fand OIDTMANN¹⁾ 714,32 p. m. Wasser, 284,5 p. m. organische und 1,16 p. m. anorganische Substanz.

Die Milz. Die Milzpulpe kann nicht von Blut befreit werden. Diejenige Masse, welche man von der Milzkapsel und dem Balkengewebe durch Auspressen trennen kann und welche in gewöhnlichen Fällen das Material der chemischen Untersuchung darstellt, ist deshalb auch ein Gemenge von Blut- und Milzbestandtheilen. Aus diesem Grunde sind auch die Eiweisskörper der Milz nicht näher bekannt. Als wahre Milzbestandtheile bezeichnet man jedoch *eisenhaltige Albuminate* und besonders eine, in der Siedehitze nicht gerinnende, von Essigsäure fällbare Proteïnsubstanz, welche beim Einäschern viel Phosphorsäure und Eisenoxyd liefert²⁾.

Protein-
stoffe der
Milzpulpe.

Die Milzpulpe reagirt in frischem Zustande alkalisch, wird aber bald sauer, was wenigstens zum Theil von der Entstehung freier *Fleischmilchsäure*, zum Theil auch vielleicht von *Glycerinphosphorsäure*, herrührt. Ausser diesen zwei Säuren sind in der Milz auch *flüchtige Fettsäuren*, wie Ameisensäure, Essigsäure und Buttersäure, ferner *Bernsteinsäure*, *Neutralfette*, *Cholesterin*, Spuren von *Leucin*, *Inosit* (in der Ochsenmilz), *Scyllit*, ein dem Inosit verwandter Stoff (in der Milz der Plagiostomen), *Glykogen* (in der Hundemilz), *Harnsäure*, *Xanthinkörper* und *Jekorin* (BALDI³⁾ gefunden worden.

Extraktiv-
stoffe

Von besonderem Interesse sind unter den Bestandtheilen der Milz die von H. NASSE näher studirten *eisenreichen Ablagerungen*, welche aus einer Umwandlung der rothen Blutkörperchen hervorgehen und aus eisenreichen Körnchen oder Konglomeraten von solchen bestehen. Diese Ablagerungen kommen nicht in gleicher Menge in der Milz aller Thierarten vor; besonders reichlich finden sie sich in der Milz der Pferde. Die von NASSE⁴⁾ analysirten Körner (aus Pferdemiclz) enthielten 840—630 p. m. organische und 160—370 p. m. anorganische Substanz. Diese letztere bestand aus 566—726 p. m. Fe_2O_3 , 205—388 p. m. P_2O_5 und 57 p. m. Erden. Die organische Substanz bestand hauptsächlich aus Eiweiss (660—800 p. m.), Nukleïn (52 p. m. als Maximum), einem gelben Farbstoffe, Extraktivstoffen, Fett, Cholesterin und Lecithin.

Eisenhaltige
Ablager-
ungen in der
Milz

Hinsichtlich der *Mineralbestandtheile* ist zu bemerken, dass dem Natrium und der Phosphorsäure gegenüber der Gehalt an Kalium und Chlor gering ist. Die Menge des Eisens ist bei neugeborenen und jungen Thieren klein (LAPICQUE, KRÜGER und PERNOU), bei Erwachsenen grösser und bei alten Thieren bisweilen sehr bedeutend. So fand H. NASSE in der trockenen Milzpulpe alter Pferde nahe an 50 p. m. Eisen. GUILLEMONAT und LAPICQUE⁵⁾ haben das Eisen

Mineral-
stoffe

1) v. GORUP-BESANEZ, Lehrbuch, 4. Aufl. S. 732.

2) Ebenda S. 717.

3) DU BOIS-REYMOND's Arch. 1887. Suppl.

4) MALY's Jahresber. 19. S. 315.

5) LAPICQUE, ebenda 20. L. und GUILLEMONAT, Compt. rend. de Soc. biol. 48 und Arch. de Physiol. (5) S. KRÜGER und PERNOU, Zeitschr. f. Biologie 27; NASSE, cit. nach HOPPE-SEYLER, Physiol. Chem. S. 720.

bei Menschen bestimmt. Sie fanden keinen regelmässigen Zuwachs mit dem Alter und sie fanden in den meisten Fällen 0,17—0,39 p. m. (mit Abzug des Bluteisens), auf frische Substanz berechnet. Ein ungewöhnlich hoher Eisengehalt hängt nicht vom Alter ab, sondern ist ein Residuum chronischer Krankheiten.

Quantitative Zusammen-
setzung.

Quantitative Analysen der Milz vom Menschen sind von OIDTMANN ausgeführt worden. Bei Männern fand er 750—694 p. m. Wasser und 250 bis 306 p. m. feste Stoffe. Bei einer Frau fand er 774,8 p. m. Wasser und 225,2 p. m. feste Stoffe. Die Menge der anorganischen Stoffe war bei den Männern 4,9—7,4 p. m. und bei der Frau 9,5 p. m.

Bezüglich der in der Milz verlaufenden pathologischen Prozesse ist besonders an die reichliche Neubildung von Leukocyten bei der Leukämie und das Auftreten der Amyloïdsubstanz (vergl. S. 47) zu erinnern.

Physiologische
Funktion.

Die physiologischen Funktionen der Milz sind ausser ihrer Bedeutung für die Neubildung der Leukocyten wenig bekannt. Man hat die Milz als ein Einschmelzungsorgan der rothen Blutkörperchen betrachten wollen, und das Vorkommen der obengenannten eisenreichen Ablagerungen scheint wohl auch unzweifelhaft dieser Ansicht das Wort zu reden. Auch zu der Verdauung hat man die Milz in eine bestimmte Beziehung bringen wollen, indem man nämlich (SCHIFF, HERZEN, GACHET und PACHON) dieses Organ in bestimmte Beziehung zu der Erzeugung des Trypsins in dem Pankreas gestellt hat. Die Angaben hierüber sind indessen streitig (HEIDENHAIN, EWALD²).

Beziehung
zu der Harn-
säure-
bildung.

Eine Vermehrung der ausgeschiedenen Harnsäuremenge kommt nach der einstimmigen Erfahrung vieler Forscher (vergl. das Kapitel 15 über Harn) bei der linealen Leukämie vor, während umgekehrt eine Verminderung der Harnsäure im Harn unter dem Einflusse grosser Dosen des Milzabschwelg bewirkenden Chinins stattfinden soll. Man hat hierin einen Wahrscheinlichkeitsbeweis für eine nähere Beziehung der Milz zu der Harnsäurebildung sehen wollen. Diese Beziehung ist von HORBACZEWSKI näher studirt worden. Er hat nämlich gefunden, dass, wenn man Milzpulpe und Blut von Kälbern bei einer bestimmten Versuchsanordnung bei Bluttemperatur und Gegenwart von Luft aufeinander einwirken lässt, erhebliche Mengen von Harnsäure gebildet werden. Bei anderer Versuchsanordnung erhielt er aus der Milzpulpe zwar Xanthinkörper aber keine oder fast keine Harnsäure. HORBACZEWSKI³) hat ferner gezeigt, dass die Harnsäure aus dem Nuklein der Milz stammt, welches also je nach der Versuchsanordnung Harnsäure oder Xanthinkörper giebt.

Wie die Leber hat auch die Milz die Fähigkeit, fremde Stoffe, Metalle und Metalloïde, zurückzuhalten.

1) Cit. nach v. GORUP-BESANEZ, Lehrb. 4. Aufl. S. 719.

2) SCHIFF, cit. nach HERZEN, PELÜGEE's Arch. **30** S. 295 u. 308 und MALY's Jahresberichte **18**; GACHET und PACHON, Arch. de Physiol. (5) **10**; HEIDENHAIN in L. HERMANN's Handb. d. Physiol. **5** Absonderungsvorgänge S. 206; EWALD, Verhandl. d. physiol. Gesellsch. in Berlin 1878.

3) Monatshefte f. Chem. **10** und Wien. Sitzungsber. Math. Nat. Klasse **100** Abth. 3.

Die Thymus. Ausser den schon im Kapitel 5 besprochenen Proteïnsubstanzen und den zu der Bindesubstanzgruppe gehörenden Stoffen hat man in der Thymus kleine Mengen *Fett*, *Leucin*, *Bernsteinsäure*, *Milchsäure*, *Zucker* und Spuren von *Jodothyrin* gefunden. Bemerkenswerth ist der grosse Gehalt an *Xanthinstoffen*, hauptsächlich *Adenin*, deren Menge nach KOSSEL und SCHINDLER 1,79 p. m. in der frischen Drüse, oder 19,19 p. m. in der Trockensubstanz beträgt. In den Zellen der Thymusdrüse fand LILIENFELD ^{Die Thymus.} *Inosit* und *Protogon*. Die quantitative Zusammensetzung der Lymphocyten aus der Thymus vom Kalbe ist nach LILIENFELD's Analyse folgende. Die Zahlen sind auf 1000 Theile Trockensubstanz berechnet.

Eiweissstoffe	17,6
Leukonuklein	687,9
Histon	86,7
Lecithin	75,1
Fette	40,2
Cholesterin	44,0
Glykogen	8,0

Die Trockensubstanz der Leukocyten betrug im Durchschnitt 114,9 p. m. Unter den Mineralstoffen der Drüse scheinen Kalium und Phosphorsäure vorherrschend zu sein. LILIENFELD fand unter den alkohollöslichen Stoffen KH_2PO_4 . In der Drüse eines 14 Tage alten Kindes fand OIDTMANN²⁾ 807,06 p. m. Wasser, 192,74 p. m. organische und 0,2 p. m. anorganische Stoffe.

Die Schilddrüse. Die chemischen Bestandtheile dieser Drüse sind wenig bekannt. BUENOW hat durch Extraktion mit Kochsalzlösung oder sehr schwacher Kalilauge aus der Drüse einige Proteïnsubstanzen, von ihm „*Thyrocoprotine*“ genannt, erhalten, welche etwa denselben Stickstoffgehalt, aber einen niedrigeren Kohlen- und Wasserstoffgehalt als das Eiweiss im Allgemeinen haben. Die in ^{Die Schild-} den Blasen enthaltene Flüssigkeit enthält, wenigstens bisweilen, eine von überschüssiger Essigsäure fällbare, mucinähnliche Substanz. GOURLAY³⁾ konnte indessen in der Schilddrüse von Rindern kein Mucin, sondern nur Nukleoalbumin finden. In dem Drüsenextrakte hat man ausserdem *Leucin*, *Xanthin*, *Hypoxanthin*, *Jodothyrin*, *Milch-* und *Bernsteinsäure* gefunden. In der Schilddrüse einer alten Frau fand OIDTMANN⁴⁾ 822,4 p. m. Wasser, 176,6 p. m. organische und 0,9 p. m. anorganische Stoffe. Bei einem 14 Tage alten Kinde fand er: Wasser 772,1, organische Stoffe 223,5 und anorganische Stoffe 4,4 p. m.

Von besonderem Interesse sind namentlich diejenigen Substanzen, welche in näherer Beziehung zu den Funktionen der Drüse zu stehen scheinen.

Die vollständige Exstirpation wie auch die pathologische Verödung der Schilddrüse hat schwere, schliesslich zum Tode führende Störungen zur Folge.

1) KOSSEL und SCHINDLER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **13**; LILIENFELD, ebenda **18**.

2) Cit. nach v. GORUP-BESANEZ, Lehrb. d. physiol. Chem. 4. Aufl. S. 732.

3) BUENOW, Zeitschr. f. physiol. Chem. **8** (Literaturangaben); GOURLAY, Journ. of Physiol. **16**.

4) l. c. S. 732.

Exstirpation
der Schilddrüse.

Beim Hunde stellen sich nach der totalen Exstirpation Störungen von Seiten des Nerven- und Muskelsystemes, wie Zittern und Krämpfe, ein, und der Tod erfolgt meistens innerhalb kurzer Zeit, am öftesten während eines Krampfanfalles¹⁾. Beim Menschen treten verschiedene Störungen auf, wie nervöse Symptome, Abnahme der Intelligenz, Trockenheit der Haut, Ausfallen der Haare und überhaupt diejenigen Symptome, die man unter dem Namen *Kachexia thyreopriva* zusammengefasst hat und die allmählich zum Tode führen. Unter diesen Symptomen ist besonders die eigenthümliche, als *Myxödem* bezeichnete schleimige Infiltration und Wucherung des Bindegewebes zu nennen. Es hat sich nun weiter herausgestellt, dass man der schädlichen Wirkung der Thyreoida-ausschaltung durch künstliche Einführung von Extrakten der Schilddrüse in den Körper und sogar durch Verfütterung von Schilddrüsensubstanz entgegenwirken kann, und es müssen also in der Schilddrüse besondere, spezifisch wirksame Stoffe gebildet werden, deren Fehlen in irgend einer Weise zu den obengenannten Störungen Veranlassung giebt. Andererseits beobachtet man auch bei Verabreichung von zu grossen Mengen Schilddrüsensubstanz sowohl bei Menschen wie bei Thieren gefahrdrohende Symptome und Störungen, unter denen in physiologisch-chemischer Hinsicht namentlich der bei andauernder Verfütterung von Thyreoidapräparaten sich einstellende, krankhaft vermehrte Zerfall von Körpereiwäss hervorzuhellen ist. Hieraus scheint also hervorzugehen, dass die spezifischen Bestandtheile der Drüse, wenn sie im Ueberschuss zugeführt werden, eine schädliche Wirkung ausüben können.

Wirkungen
der ver-
fütterten
Drüse.

Spezifische
Bestand-
theile.

Als einen spezifisch wirksamen Stoff bezeichnet S. FRÄNKEL²⁾ eine von ihm isolirte, *Thyreocantoxin* genannte, in Alkohol lösliche, durch Quecksilberjodidjodkalium fällbare, krystallisirbare Base, während DRECHSEL und KOCHER³⁾ in der Drüse zwei Basen gefunden haben, von denen die eine vielleicht mit der FRÄNKEL'schen Base identisch ist. Die FRÄNKEL'sche Base soll besonders gegen die Krämpfe wirksam sein. Nach NOTKIN⁴⁾ ist die spezifisch wirksame Substanz eine von ihm *Thyreoproteid* genannte Proteinsubstanz, während nach BAUMANN und ROOS⁵⁾ die einzig wirksame Substanz das *Jodothyryn* sein soll.

Jodothyryn oder Thyrojodin. Dieser von BAUMANN entdeckte Stoff, welcher spurenweise in der Thymus und angeblich (SCHNITZLER und EWALD⁶⁾) auch in der Hypo-

1) Abweichende Angaben über die Unentbehrlichkeit der Schilddrüse findet man bei H. MUNK, VIRCHOW's Arch. 150.

2) FRÄNKEL, Wien. med. Blätter 1895 u. 1896.

3) Centrallbl. f. Physiol. 9. S. 705.

4) Wien. med. Wochenschr. 1895 und VIRCHOW's Arch. 144. Suppl. S. 224.

5) Zeitschr. f. physiol. Chem. 21 u. 22, ferner BAUMANN, Münch. med. Wochenschr. 1896, BAUMANN und GOLDMANN, ebenda; ROOS, ebenda. Reichhaltige Litteraturangaben über die Wirkung des Jodothyryns und der Thyreoidapräparate findet man bei ROOS, Zeitschrift f. physiol. Chem. 22 S. 18. Bezüglich der Wirkung auf Eiweisszerfall und Stoffwechsel vergl. man F. VOIT, Zeitschr. f. Biologie 35; SCHÖNDORFF, PFLÜGER's Arch. 67 und ANDERSSON und BERGMAN, Skand. Arch. f. Physiologie S. Ein reichhaltiges Verzeichniss der Thyreoidalitteratur der letzten Jahre findet man in MALY's Jahresber. 24 u. 25.

6) Wien. klin. Wochenschr. 1896.

physis Cerebri vorkommen soll, ist eine jodhaltige Substanz, deren Zusammensetzung je nach dem Ursprunge derselben etwas verschieden ist. In dem Jodothyryn von Hammelschilddrüsen und von menschlichen Schilddrüsen aus verschiedenen Gegenden fand ROOS¹⁾ bezw. 4,31 und 1,31—2,58 p. c. I; 8,91 und 10,41—10,03 p. e. N; 1,40 p. e. S; 58,24 und 61,41—57,04 p. c. C. Das Jodothyryn ist kein Eiweisskörper. Ueber die Art und Weise, wie es in der Drüse vorkommt, gehen die Ansichten etwas auseinander (BAUMANN, BLUM, TAMBACH²⁾; sicher ist es aber, dass es aus zusammengesetzten Proteinsubstanzen der Drüse durch anhaltendes Sieden mit 10 prozentiger Schwefelsäure abgespalten werden kann.

Das Jodothyryn ist eine amorphe, braungefärbte Substanz, die beim Erhitzen sich aufbläht und einen an Pyridinbasen erinnernden Geruch entwickelt. Es ist fast unlöslich in Wasser und kaltem Alkohol. In siedendem Alkohol löst es sich schwer. Alkalien lösen es leicht und aus dieser Lösung wird es durch Säurezusatz gefällt. Es löst sich in konzentrierten Mineralsäuren und Eisessig mit dunkelbrauner Farbe. Die essigsäure Lösung kann ohne Fällung stark mit Wasser verdünnt werden und diese Lösung wird durch Ferrocyankalium, Pikrinsäure oder Phosphorwolframsäure gefällt. Das Jodothyryn giebt weder die Biuretprobe noch die MILLON'sche Reaktion.

Eigen-
schaften.

Zur Darstellung des Jodothyryns kocht man die fein zertheilte Drüsenmasse mit verdünnter Schwefelsäure (1:10) mindestens 30 Stunden lang. Man kann auch die Pepsinverdauung anwenden. Der ungelöste Rückstand, welcher das Jodothyryn enthält, wird in beiden Fällen mit siedendem Alkohol (von 90 p. e.) extrahirt. Nach dem Verdunsten der alkoholischen Extrakte kann man den Rückstand mit Hülfe von etwas Alkali in Wasser lösen und durch Säurezusatz das Jodothyryn ausfällen.

Darstellung.

Nach BAUMANN und ROOS würde das Jodothyryn die einzige wirksame Substanz der Schilddrüse sein, und es soll nach ihnen sämmtliche für die Drüsensubstanz charakteristische Wirkungen zeigen. Es zeigt nämlich nach ihnen die Heilwirkungen der Thyreoïdeapräparate bei Struma, es ruft in grösseren Dosen die charakteristischen Vergiftungssymptome hervor, es ist wirksam bei Myxödem und es wirkt wie die Drüsensubstanz auf Stoffwechsel und Eiweisszerfall. Dies wird indessen von mehreren anderen Forschern bestritten³⁾, und man ist ziemlich allgemein der Ansicht, dass keiner der bisher isolirten Thyreoïdebestandtheile sämmtliche typische Wirkungen ausübt. Diese letzteren sollen an das Zusammenwirken mehrerer Stoffe gebunden sein. Auf diese und viele andere streitige Fragen, wie über die Bedeutung des Jodothyryns, über den Ursprung und die Bindungsform des Jods in der Drüse, den Umfang und die Aufgabe des Jodstoffwechsels, die verschiedenen Entgiftungstheorien u. dergl. kann hier nicht eingegangen werden.

Aufgabe des
Jodothyryns.

Bei „Struma cystica“ fand HOPPE-SEYLER in den kleinen Drüsenträumen fast kein Eiweiss, sondern vorzugsweise *Mucin*; in den grösseren dagegen fand er viel *Eiweiss*, 70—80 p. m.⁴⁾ In solchen Cysten kommt regelmässig *Cholesterin* vor, bisweilen in so grosser Menge, dass der gesammte Inhalt einen dünnen Brei von Cholesterintäfelchen darstellt. Auch Krystalle von *Calciumoxalat* kommen nicht selten vor. Der Inhalt der Strumacysten hat bisweilen eine von zersetztem Blutfarbstoffe, *Methämoglobin* (und Hämatin?),

Struma
cystica.

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. 25.

2) BAUMANN l. c. BLUM, Münch. med. Wochenschr. 1898. TAMBACH, Zeitschr. f. Biologie 36.

3) Vergl. unter Anderen WORMSER, PFLÜGER's Arch. 67 (Literaturhinweisungen) und die Literaturhinweisungen in der Fussnote S. 204.

4) Physiol. Chem. 8. 721.

berrührende, braune Farbe. Auch Gallenfarbstoffe sind in solchen Cysten gefunden worden. (Bezüglich des *Paralbumins* und des *Kolloids*, welche man bei *Struma cystica* und Kolloidentartung gefunden haben soll, vergl. Kap. 13.)

Die Nebennieren. Ausser Eiweiss, Substanzen des Bindegewebes und Salzen hat man in den Nebennieren gefunden: *Inosit*, *Palmitin*, verhältnissmässig viel *Lecithin*, *Neurin* und *Glycerinphosphorsäure*. Das von einigen Forschern gefundene *Leucin* dürfte vielleicht nur ein Zersetzungsprodukt sein. Die Angaben über das Vorkommen von *Benzoësäure*, *Hippursäure* und *Gallensäuren* konnte STADELMANN¹⁾ nicht bestätigen. In der Marksubstanz haben schon ältere Forscher, VULPIAN und ARNOLD, ein Chromogen gefunden, welches durch die Einwirkung von Luft, Licht, Alkalien, Jod und anderen Stoffen in ein rothes Pigment umgewandelt wird. Dieses Chromogen, welches in einigen Hinsichten dem Brenzkatechin ähnelt, wirkt stark reduzierend. Auf Grund der Gegenwart dieses Chromogens hat man oft einen Zusammenhang zwischen der abnormen Pigmentablagerung der Haut, welche die ADDISON'sche Krankheit charakterisirt, und den krankhaften Veränderungen, welche dabei in den Nebennieren häufig vorkommen, sehen wollen.

Ueber die Funktionen der Nebennieren weiss man, abgesehen von den Wirkungen des sogenannten Sphygmogenins, wenig Sicheres. Dass ein Wasserextrakt der Nebennieren eine stark blutdrucksteigernde Wirkung ausübt, ist indessen namentlich von OLIVIER und SCHÄFER, CYBULSKI und SZYMONOWICZ²⁾ gezeigt worden. Dass die hierbei wirksame Substanz in bestimmter Beziehung zu dem obengenannten Chromogen zu stehen scheint, geht ferner aus den Untersuchungen von MOORE, S. FRÄNKEL, v. FÜRTH³⁾ u. A. hervor. Diese Substanz, welche FRÄNKEL *Sphygmogenin* nennt, ist sehr leicht löslich in Wasser und löst sich auch in Alkohol. Die zuerst von MOORE ausgesprochene, durch die Untersuchungen von ABEL und CRAWFORD wahrscheinlich gewordene Vermuthung, dass die blutdrucksteigernde Substanz ein Pyridinderivat sei, hat in den neuesten Untersuchungen von v. FÜRTH⁴⁾ eine wichtige Stütze erhalten. Nach v. FÜRTH ist die fragliche Substanz wahrscheinlich ein hydrirtes Dioxypyridin.

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. 18. wo auch die einschlägige Litteratur sich findet.

2) OLIVIER und SCHÄFER, Proceed. of physiol. Soc. London 1895. Weitere Litteraturangaben über die Funktion der Nebennieren findet man bei SZYMONOWICZ, PFLÜGER's Arch. 64.

3) MOORE, Proceed. of physiol. Soc. 1895 (bei OLIVIER und SCHÄFER) und Journ. of Physiol. 21. S. FRÄNKEL, Wien. med. Blätter 1896. FÜRTH, Zeitschr. f. physiol. Chem. 24; vergl. ferner GÜRBER, Sitzungsber. der phys. med. Gesellsch. zu Würzburg 1897. Nr. 4.

4) MOORE, Journ. of Physiol. 21; ABEL und CRAWFORD, citirt bei v. FÜRTH, Zeitschrift f. physiol. Chem. 26

Die Nebennieren.

Funktionen der Nebennieren.

Achtes Kapitel.

Die Leber.

Den blutbereitenden Drüsen schliesst sich die grösste aller Drüsen des Organismus, die Leber, nahe an. Die Bedeutung dieses Organes für die physiologische Zusammensetzung des Blutes ist schon daraus ersichtlich, dass das vom Verdauungskanale kommende, mit den daselbst resorbirten Stoffen beladene Blut die Leber erst durchströmen muss, bevor es durch das Herz in die verschiedenen Organe und Gewebe getrieben wird. Dass eine Assimilation der mit dem Pfortaderblute der Leber zugeführten, resorbirten Nährstoffe in diesem Organe wirklich stattfindet, ist wenigstens für die Kohlehydrate sicher bewiesen, und es ist nicht daran zu zweifeln, dass hierbei synthetische Prozesse auftreten. Das Vorkommen synthetischer Prozesse in der Leber ist übrigens durch besondere Beobachtungen ganz sichergestellt. Es können nämlich in der Leber gewisse Ammoniakverbindungen in Harnstoff, bezw. Harnsäure (bei Vögeln), übergehen (vergl. Kap. 15), während auch einige Produkte der Darmfäulniss, wie z. B. die Phenole, in der Leber durch eine Synthese in Aetherschwefelsäuren übergeführt werden können (PFLÜGER und KOCHS¹⁾). Die Leber hat ferner die Fähigkeit, heterogene Stoffe aus dem Blute aufzunehmen und zurückzuhalten, und dies gilt nicht nur von den verschiedenen Metallen, sondern auch, wie von SCHIFF und LAUTENBERGER, JAQUES, HEGER und besonders von ROGER gezeigt worden ist, von Alkaloiden, welche vielleicht zum Theil auch in der Leber umgesetzt werden. Auch Toxine werden von der Leber zurückgehalten, und dieses Organ übt also, den Giften gegenüber eine Schutzwirkung aus²⁾. Umgekehrt kommen aber auch der Leber selbst giftige Wirkungen zu, wie die Untersuchungen von BOUCHARD, ROGER und MAIRET und VIRES³⁾ gelehrt haben.

Chemische
Prozesse in
der Leber

1) PFLÜGER's Arch. 20 u. 23. S. 169.

2) Vergl. ROGER: Action du foie sur les poisons. Paris 1887, wo man auch die ältere Litteratur findet. Vergl. ferner: BOUCHARD; Leçons sur les auto-intoxications dans les Maladies. Paris 1887 und E. KOTLIAR in Archives des sciences biologiques de St. Pétersbourg. 2.

3) Vergl. MAIRET und VIRES, Arch. de Physiol. (5) 9.

Wenn also die Leber von assimilatorischer Bedeutung ist und wenn sie reinigend auf das vom Verdauungskanale kommende Blut wirkt, so ist sie jedoch gleichzeitig auch ein sekretorisches Organ, welches eine spezifische Flüssigkeit, die Galle, absondert, bei deren Entstehung rothe Blutkörperchen zu Grunde gehen oder jedenfalls ein Bestandtheil derselben, das Hämoglobin, umgesetzt wird. Dass die Leber umgekehrt während des Fötallebens ein Organ für die Neubildung von rothen Blutkörperchen ist, wird allgemein angenommen.

Dass die chemischen Vorgänge in diesem Organe von mannigfacher Art sind und von grosser Bedeutung für den Organismus sein müssen, ist wohl also nicht zu bezweifeln; aber leider müssen wir gestehen, dass wir über die Art und den Umfang dieser Vorgänge nur sehr wenig wissen. Unter ihnen giebt es indessen vorzugsweise zwei, welche, nach einer vorausgeschickten kurzen Besprechung der Bestandtheile und der chemischen Zusammensetzung der Leber, in diesem Kapitel ausführlicher abgehandelt werden müssen. Der eine ist assimilatorischer Art und betrifft die Glykogenbildung, der andere betrifft die Bereitung und die Absonderung der Galle.

Chemische
Vorgänge in
der Leber.

Die Leber-
zellen.

Die Reaktion der Leberzelle ist während des Lebens alkalisch, wird aber nach dem Tode sauer, wahrscheinlich in Folge einer Milchsäurebildung. Dabei scheint auch eine Gerinnung des Protoplasmaeiweisses der Zelle stattzufinden. Ein bestimmter Unterschied zwischen den Eiweissstoffen des todten und des noch lebenden, nicht geronnenen Protoplasmas ist jedoch nicht beobachtet worden.

Die *Eiweissstoffe* der Leber sind zuerst von PLÓSZ näher untersucht worden. Er fand in der Leber eine in das wässerige Extrakt übergehende, bei $+ 45^{\circ}$ C. *gerinnende Eiweisssubstanz*, ferner ein bei $+ 75^{\circ}$ C. koagulirendes *Globulin*, ein bei $+ 70^{\circ}$ C. koagulirendes *Nukleoalbumin* und endlich einen, dem *geronnenen Eiweisse* nahestehenden, bei Zimmertemperatur in verdünnten Säuren oder Alkalien unlöslichen, in der Wärme dagegen in Alkali unter Umwandlung in Albuminat sich lösenden Eiweisskörper. HALLIBURTON¹⁾ fand in den Leberzellen zwei Globuline, von denen das eine bei $68-70^{\circ}$ C., das andere dagegen bei $+ 45$ à 50° C. koagulirte. Er fand ferner neben Spuren von Albumin ein Nukleoprotein mit einem Gehalte von 1,45 p. c. Phosphor und einer Gerinnungstemperatur von 60° C. Unter den Nukleoproteiden der Leberzellen finden sich auch Glykoproteide, die als Spaltungsprodukte Pentose liefern²⁾. Ausser den genannten Eiweissstoffen enthalten indessen die Leberzellen, wovon man sich leicht überzeugen kann, in reichlicher Menge schwerlösliche Proteinstoffe (vergl. PLÓSZ). Die Leber enthält auch, wie zuerst besonders von ST. ZALESKI gezeigt und darauf von vielen Anderen bestätigt wurde, eisenhaltige Eiweisskörper verschiedener Art. Zum Theil sind

Eiweiss-
stoffe der
Leber.

¹⁾ PLÓSZ, PFLÜGER'S Arch. **7**. HALLIBURTON, Journ. of Physiol. **13**, Suppl. 1892.

²⁾ Vergl. SALKOWSKI, Berlin, klin. Wochenschr. 1895. HAMMARSTEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. **19** und BLUMENTHAL, Zeitschr. f. klin. Med. **34**.

diese eisenhaltigen Proteinstoffe, wie man allgemein annimmt, Eisenalbuminate, in welchen man das Eisen direkt, wie nach Extraktion mit salzsäurehaltigem Alkohol, nachweisen kann. Zum Theil sind sie aber auch unzweifelhaft Nukleoproteide, in denen das Eisen nicht direkt nachzuweisen ist (WOLTERING, SPITZER). Eine nach dem Sieden der Leber mit Wasser aus dem Filtrate durch Zusatz von Weinsäure ausfällbare eisenreiche Proteinsubstanz hat SCHMIEDEBERG¹⁾ Ferratin genannt.

Eisenhaltige
Proteinstoffe.

Der gelbe oder braune Farbstoff der Leber ist bisher nur wenig untersucht worden. DASTRE und FLORESCO²⁾ unterscheiden bei den Rückgratsthieren einen wasserlöslichen, eisenhaltigen und einen in Chloroform löslichen, in Wasser unlöslichen Farbstoff. Sie haben indessen diese Farbstoffe nicht in reinem Zustande isolirt.

Farbstoffe.

Das Fett der Leber kommt theils als sehr kleine Kügelchen und theils, besonders bei säugenden Kindern und Thieren wie auch nach einer fettreichen Nahrung, als etwas grössere Fetttropfen vor. Das Auftreten einer Fettinfiltration, d. h. also eines Fetttransportes in die Leber, kommt indessen nicht nur bei Aufnahme von überschüssigem Fett mit der Nahrung (NOËL-PATON, sondern auch, durch Einwanderung aus anderen Körpertheilen, unter abnormen Verhältnissen wie bei der Vergiftung mit Phosphor (LEO) und Phlorhizin (ROSENFELD³⁾) vor. Wird die Menge des Fettes in der Leber durch eine Fettinfiltration vermehrt, so nimmt das Wasser entsprechend ab, während die Menge der übrigen festen Stoffe verhältnissmässig wenig verändert bleibt. Anders verhält es sich bei der Fettdegeneration. Bei diesem Prozesse findet die Fettbildung auf Kosten des Protoplasmas der Zelle statt, und die Menge der übrigen festen Stoffe wird in Folge dessen vermindert, während der Gehalt an Wasser nur wenig verändert wird. Um das nun Gesagte zu beleuchten, werden hier theils einige Zahlen für die normale Leber und theils die von PERLS⁴⁾ bei Fettdegeneration und Fettinfiltration gefundenen Werthe angeführt. Sämmtliche Zahlen beziehen sich auf 1000 Theile.

Das Fett der
Leber.

	Wasser	Fett	Uebr. feste Stoffe.
Normale Leber	770	20—35	207—195
Fettdegeneration	816	87	97
Fettinfiltration	616—621	195—240	184—145

Die Zusammensetzung des Leberfettes scheint nicht nur bei verschiedenen Thieren eine verschiedene, sondern auch unter verschiedenen Umständen eine wechselnde zu sein. So hat zum Beispiel NOËL-PATON bei Menschen und mehreren Thieren das Leberfett ärmer an Oelsäure und dementsprechend von höherem Schmelzpunkt als das Fett des Unterhautbindegewebes gefunden, während

1) ST. ZALESKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. **10**, S. 486. WOLTERING, ebenda **21**; SPITZER, PELÜGEE's Arch. **67**. SCHMIEDEBERG, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **33**; vergl. auch VAY, Zeitschr. f. physiol. Chem. **20**.

2) Arch. de Physiol. (5) **10**.

3) NOËL-PATON, Journ. of Physiol. **19**. LEO, Zeitschr. f. physiol. Chem. **9**. ROSENFELD, vergl. MALY's Jahresh. **25**, S. 44.

4) Centralbl. f. d. med. Wissensch. **11**, S. 801.

ROSENFELD¹⁾ dagegen beim Hunde nach Fütterung mit Hammelfett ein umgekehrtes Verhalten beobachtete.

Lecithin ist ebenfalls ein normaler Bestandtheil der Leber, dessen Menge nach NOËL-PATON²⁾ etwa 23,5 p. m. beträgt. Im Hungerzustande macht das Lecithin nach NOËL-PATON den grössten, bei fettreicher Nahrung dagegen den kleinsten Theil des Aetherextraktes aus. *Cholesterin* kommt nur in geringer Menge vor. Das Aetherextrakt enthält auch einen protagonartigen Stoff, das *Jekorin*.

Das *Jekorin* ist ein von DRECHSEL zuerst in der Pferdeleber, dann auch in der Leber eines Delphines und ferner von BALDI in Leber und Milz von anderen Thieren, in Muskeln und Blut vom Pferde und im Menschengehirn gefundener, seiner Zusammensetzung nach noch nicht sicher bekannter, schwefel- und phosphorhaltiger Stoff. Das Jekorin löst sich in Aether, wird aber aus der Lösung von Alkohol gefällt. Es reduziert Kupferoxyd, und nach dem Sieden mit Alkali erstarrt es beim Abkühlen wie eine Seifengallerte. In dem Kohlenhydratkomplex des Jekorins hat MANASSE³⁾ Glukose als Osazon nachgewiesen. Durch seine Löslichkeitsverhältnisse und seinen Gehalt an Phosphor kann das Jekorin bei der Untersuchung von Organen oder Geweben auf einen Gehalt an Lecithin zu Fehlern Veranlassung geben.

Unter den *Extraktstoffen* hat man, abgesehen von dem *Glykogen*, welches später abgehandelt werden soll, in der Leber *Xanthinstoffe* in ziemlich reichlicher Menge gefunden. In 1000 Theilen Trockensubstanz fand KOSSEL⁴⁾ 1,97 *Guanin*, 1,34 *Hypoxanthin* und 1,21 *Xanthin*. Auch *Adenin* findet sich in der Leber. Ferner hat man in der normalen Leber *Harnstoff* und *Harnsäure* (besonders in der Vogelleber), und zwar in grösserer Menge als im Blute, *Paramilchsäure*, *Leucin* und *Cystin* nachgewiesen. In pathologischen Fällen hat man in der Leber *Inosit* und *Tyrosin* gefunden. Das Vorkommen von *Gallenfarbstoffen* in den Leberzellen unter normalen Verhältnissen ist angezweifelt worden; bei Retention der Galle können die Zellen dagegen den Farbstoff aufnehmen und von ihm gefärbt werden.

Die *Mineralstoffe* der Leber bestehen aus Phosphorsäure, Kalium, Natrium alkalischen Erden und Chlor. Das Kalium herrscht dem Natrium gegenüber vor. Eisen ist ein regelmässiger Bestandtheil, dessen Menge sehr zu wechseln scheint. BUNGE fand in den blutfreien Lebern von Katzen und Hunden, meistens von jungen Thieren, 0,01—0,355 p. m. Eisen, auf die frische mit einprozentiger Kochsalzlösung durchgespülte Lebersubstanz berechnet. Auf 10 Kilo Körpergewichte berechnet, betrug die Eisenmenge in den Lebern 3,4—80,1 mg. Neuere Bestimmungen des Eisengehaltes der Leber von Kaninchen, Hund, Igel, Schwein und Mensch sind von GUILLEMÓNAT und LAPICQUE⁵⁾ ausgeführt worden. Beim

1) Citirt nach LUMMERT in PFLÜGER's Arch. 71.

2) l. c. Vergl. auch HEFFTER, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 28.

3) DRECHSEL, Ber. d. sächs. Ges. d. Wissensch. 1886. S. 44 u. Zeitschr. f. Biologie 33. BALDI, DU BOIS-REYMOND's Arch. 1887. Suppl. S. 100. MANASSE, Zeitschr. f. physiol. Chem. 20. Auf Grund der neuesten Untersuchungen von BING (Centralbl. f. Physiol. 12) kann man in Zweifel darüber sein, ob das Jekorin etwas anderes als ein Gemenge von Zucker und Lecithin ist.

4) Zeitschr. f. physiol. Chem. 8.

5) BUNGE, ebenda 17 S. 78. GUILLEMÓNAT und LAPICQUE, Compt. rend. de Soc. biol. 48 und Arch. de Physiologie (5) S.

Menschen waren die Schwankungen gross. Beim Manne betrug indessen der Eisengehalt der blutfreien Leber (Blutpigment in Rechnung abgezogen) regelmässig mehr und beim Weibe weniger als 0,20 p. m. (auf das frische, wasserhaltige Organ berechnet). Ein Gehalt über 0,5 p. m. wurde als pathologisch angesehen.

Der Gehalt der Leber an Eisen kann durch Eisenmittel, auch anorganische Eisensalze, vermehrt werden. Eine Vermehrung des Eisengehaltes kann auch durch einen reichlichen Zerfall von rothen Blutkörperchen wie durch reichliche Zufuhr von gelöstem Hämoglobin zu Stande kommen, wobei auch eine Zufuhr von in anderen Organen, wie Milz und Knochenmark, aus dem Blutfarbstoffe entstandenen Eisenverbindungen zu der Leber stattzufinden scheint¹⁾. Ein Zerfall von Blutfarbstoff unter Abspaltung von eisenreichen Verbindungen findet, wie es scheint, regelmässig bei der Bildung von Gallenfarbstoff in der Leber statt. Aber selbst bei den Evertebraten, die kein Hämoglobin haben, ist die sogenannte Leber reich an Eisen, weshalb auch nach DASTRE und FLORESCO²⁾ der Eisengehalt der Leber bei den Evertebraten gänzlich und bei den Vertebraten zum Theil von einer Zersetzung von Blutfarbstoff unabhängig ist. Nach den genannten Forschern hat die Leber durch ihren Gehalt an Eisen eine besonders wichtige oxydative Funktion, welche sie als „*fonction martiale*“ der Leber bezeichnen.

Das Eisen in
der Leber.

Von besonderem Interesse ist der Reichthum der Leber der neugeborenen Thiere an Eisen, ein Verhalten, welches schon aus den Analysen ST. ZALESKI's hervorgeht, besonders aber von KRÜGER, MEYER und PERNOU studirt worden ist. Bei Ochsen und Kühen fanden sie 0,246—0,276 p. m. Eisen (auf die Trockensubstanz berechnet) und bei Rindsföten etwa 10 mal so viel. Die Leberzellen des ca. eine Woche alten Kalbes haben noch einen etwa siebenmal grösseren Eisengehalt als die erwachsener Thiere; dieser Gehalt sinkt aber im Laufe der vier ersten Lebenswochen so weit herab, dass nahezu derselbe Werth wie beim erwachsenen Thiere erreicht wird. Ebenso hat LAPICQUE³⁾ gefunden, dass beim Kaninchen der Gehalt der Leber an Eisen in der Zeit von acht Tagen bis drei Monaten nach der Geburt stetig abnimmt, nämlich von 10 bis zu 0,4 p. m., auf die Trockensubstanz berechnet. „Die fötalen Leberzellen bringen also einen Reichthum an Eisen mit auf die Welt, um ihn dann innerhalb einer gewissen Zeit zu einem, noch näher zu untersuchenden Zweck anderweitig abzugeben.“ Das Eisen findet sich in der Leber theils als Phosphat und theils — und zwar zum allergrössten Theile — in den eisenhaltigen Proteinstoffen (ST. ZALESKI).

Eisengehalt
der Leber.

Der Gehalt der Leber an Calcium beträgt nach KRÜGER⁴⁾ bei ausgewachsenen Rindern nur 0,71 p. m., bei Kälbern dagegen 1,23 p. m. der Trocken-

1) Vergl. LAPICQUE, Compt. rend. 124 und SCHURIG, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 41.

2) Arch. de Physiol. (5) 10.

3) ST. ZALESKI l. c. KRÜGER und Mitarbeiter, Zeitschr. f. Biologie 27. LAPICQUE, MALY's Jahresber. 20.

4) Zeitschr. f. Biologie 31.

Gehalt an
Calcium.

substanz. Bei Rindsföten ist er niedriger als bei Kälbern. Während der Tragzeit sind Eisen und Calcium beim Fötus Antagonisten derart, dass beim Ansteigen des Calciumgehaltes der Leber ein Sinken des Eisengehaltes stattfindet und umgekehrt. Kupfer scheint ein physiologischer Bestandtheil zu sein. Fremde Metalle, wie Blei, Zink u. a., (auch Eisen) werden leicht von der Leber aufgenommen und lange Zeit in ihr zurückgehalten.

In der Leber eines jungen, des plötzlichen Todes verstorbenen Mannes fand v. BIERA¹⁾ in 1000 Theilen: 762 Wasser und 238 feste Stoffe, darunter 25 Fett, 152 Eiweiss, leimgebende und unlösliche Substanz und 61 Extraktivstoffe.

Das Glykogen und die Glykogenbildung.

Vorkommen
des
Glykogens.

Das **Glykogen** ist ein von BERNARD und HENSEN fast gleichzeitig entdecktes, den Stärkearten oder Dextrinen nahe verwandtes Kohlehydrat von der allgemeinen Formel $C_6H_{10}O_5$; nach E. KÜLZ und BORNTÄGER vielleicht $6(C_6H_{10}O_5) + H_2O$. Bei erwachsenen Thieren kommt es in grösster Menge in der Leber, in kleinerer Menge in den Muskeln vor (BERNARD, NASSE²⁾. Es findet sich übrigens in den allermeisten Geweben des Thierkörpers, wenn auch nur in geringen Mengen. Sein Vorkommen in lymphoiden Zellen, Blut und Eiter ist schon in dem vorigen Kapitel besprochen worden und es scheint ein regelmässiger Bestandtheil aller entwickelungsfähigen thierischen Zellen zu sein. In den embryonalen Geweben ist es, wie BERNARD und KÜHNE zuerst gezeigt haben, reichlich vorhanden und es scheint überhaupt ein Bestandtheil solcher Gewebe zu sein, in welchen eine lebhaft Zellneubildung und Zellentwicklung stattfinden. So kommt es auch in rasch sich entwickelnden pathologischen Geschwülsten vor (HOPPE-SEYLER). Einzelne Thiere, wie gewisse Muscheln, sind nach BIZIO³⁾ sehr reich an Glykogen. Auch im Pflanzenreiche, besonders in vielen Pilzen, ist das Glykogen gefunden worden.

Glykogen-
gehalt der
Leber.

Die Menge des Glykogens in der Leber wie auch in den Muskeln hängt wesentlich von der Nahrung ab. Beim Hungern schwindet es fast vollständig nach einiger Zeit, rascher bei kleineren als bei grösseren Thieren, und es verschwindet dabei früher aus der Leber⁴⁾ als aus den Muskeln. Nach Aufnahme von Nahrung, besonders wenn diese reich an Kohlehydraten ist, wird die Leber wiederum reich an Glykogen und die grösste Menge davon soll dieses Organ nach KÜLZ⁵⁾ im Allgemeinen 14—16 Stunden nach der Nahrungsaufnahme

1) Vergl. v. GORUP-BESANEZ, Lehrb. d. physiol. Chem. 4. Aufl. 1878. S. 711.

2) CL. BERNARD, Compt. rend. **44**. S. 578 und HENSEN, VIRCHOW'S Arch. **11**. S. 395. KÜLZ und BOENTRÄGER, PFLÜGER'S Arch. **24**. S. 19. NASSE, ebenda **2**. S. 97.

3) BERNARD, Compt. rend. **48**. KÜHNE, Lehrb. d. physiol. Chem. S. 307; HOPPE-SEYLER, PFLÜGER'S Arch. **7**. S. 409. BIZIO, Compt. rend. **62**.

4) Vergl. ALDEHOFF, Zeitschr. f. Biologie **25** (Litteraturangaben). HERGENHAIN, ebenda **27**.

5) PFLÜGER'S Arch. **24**. Wichtige Abhandlung mit zahlreichen Litteraturangaben.

enthalten. Der Gehalt der Leber an Glykogen kann nach Aufnahme von reichlichen Mengen Kohlehydraten 120—160 p. m. betragen. Gewöhnlich ist er bedeutend niedriger, 12—30 bis 40 p. m. Wie bei Thieren soll nach CREMER¹⁾ auch bei Pflanzen (Hefezellen) der Glykogengehalt von der Nahrung abhängig sein. Die Hefezellen enthalten nämlich nach ihm Glykogen, welches in der Karenz bei der Selbstgährung der Hefe aus den Zellen verschwindet, nach dem Eintragen der letzteren in Zuckerlösung aber wieder auftritt.

Der Glykogengehalt der Leber (wie auch der Muskeln) hängt auch von der Ruhe und der Arbeit ab, indem er nämlich während der Ruhe wie im Winterschlaf zu-, während der Arbeit dagegen abnimmt. Angestrenzte Bewegung kann, wie KÜLZ gezeigt hat, den Glykogengehalt der Leber in wenigen Stunden (bei Hunden) auf ein Minimum reduzieren. Das Muskelglykogen nimmt hierbei weniger stark als das Leberglykogen ab. Bei Kaninchen gelang es indessen KÜLZ²⁾ durch geeignete Strychninvergiftung sowohl das Leber- wie das Muskelglykogen schon in 3—5 Stunden zum völligen Schwund zu bringen³⁾.

Das Glykogen stellt ein amorphes, weisses, geschmack- und geruchloses Pulver dar. Mit Wasser giebt es eine opalisirende Lösung, die beim Verdunsten auf dem Wasserbade mit einer, nach dem Erkalten wieder verschwindenden Haut sich überzieht. Die Lösung ist dextrogyr, (α) $D = + 196,63$ nach HUPPERT⁴⁾. Die spez. Drehung wird jedoch von verschiedenen Forschern etwas verschieden angegeben. Von Jod wird die Lösung, besonders nach Zusatz von etwas NaCl, weinroth gefärbt. Das Glykogen kann Kupferoxydhydrat in alkalischer Flüssigkeit in Lösung halten, reduziert dasselbe aber nicht. Eine Lösung von Glykogen in Wasser wird nicht von Quecksilberjodidjodkalium und Salzsäure, wohl aber von Alkohol (nöthigenfalls nach Zusatz von etwas NaCl) oder von ammoniakalischem Bleiessig gefällt. Mit Benzoylchlorid und Natronlauge giebt es einen weissen körnigen Niederschlag von benzoylirtem Glykogen. Das Glykogen wird durch Sättigung seiner Lösung mit Magnesium- oder Ammoniumsulfat bei gewöhnlicher Temperatur vollständig gefällt. Dagegen wird es nicht gefällt von Chlor-natrium oder durch halbe Sättigung mit Ammoniumsulfat (NASSE, NEUMEISTER, HALLIBURTON, YOUNG⁵⁾). Bei anhaltendem Sieden mit verdünnter Kalilauge wird das Glykogen nicht zersetzt, scheint aber ein wenig verändert zu werden (VINTSCHGAU und DIETL⁶⁾). Von diastatischen Enzymen wird das Glykogen, je nach der Natur des Enzymes, in Maltose oder Glukose übergeführt. Verdünnte Mineralsäuren führen es in Glukose über. Als Zwischenstufen bei der

Wirkung
der Arbeit.

Eigen-
schaften und
Reaktionen.

1) Zeitschr. f. Biologie **31**.

2) l. c. und Beiträge zur Kenntniss des Glykogens. LUDWIG-Festschrift. Marburg 1891.

3) Bezüglich der Einwirkung von experimenteller Gallenstauung auf den Glykogengehalt der Leber vergl. man REUSZ, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **41** (Litteraturangaben).

4) Zeitschr. f. physiol. Chem. **18**.

5) Vergl. YOUNG, Journ. of Physiol. **22**, wo die anderen Forscher citirt sind.

6) PFLÜGER'S Arch. **13**, S. 253.

Saccharifikation treten nach CHR. TEBB¹⁾ verschiedene Dextrine auf, je nachdem die Hydrolyse mittels Mineralsäuren oder Enzymen bewirkt wird.

Reindarstellung des Glykogens.

Die Reindarstellung des Glykogens (am einfachsten aus der Leber) geschieht gewöhnlich nach der von BRÜCKE angegebenen Methode, deren Hauptzüge die folgenden sind. Unmittelbar nach dem Tode des Thieres wird die Leber in siedendes Wasser geworfen, fein zertheilt und mehrmals mit neuem Wasser ausgekocht. Die filtrirten Extrakte werden genügend stark konzentriert, abgekühlt und durch abwechselnden Zusatz von Quecksilberjodidjodkalium und Salzsäure von Eiweiss befreit. Aus der abfiltrirten Flüssigkeit wird das Glykogen durch Zusatz von Alkohol, bis das Gemenge 60 Vol. Prozent davon enthält, gefällt. Das Glykogen wird auf dem Filtrum erst mit 60 procentigem und dann mit 95 procentigem Alkohol ausgewaschen, mit Aether behandelt und über Schwefelsäure getrocknet. Es ist hierbei stets von Mineralstoffen verunreinigt. Um aus der Leber und besonders aus Muskeln und anderen Geweben sämtliches Glykogen extrahiren zu können — was besonders bei quantitativen Bestimmungen nothwendig ist — muss man erst einige Stunden mit verdünnter Kalilauge, etwa 4 g KOH auf je 100 g Organ und 400 g Wasser, kochen.

Quantitative Bestimmung.

Die quantitative Bestimmung geschieht am besten nach der nun beschriebenen BRÜCKE-KÜLZ'schen²⁾ Methode. Hierbei ist zu beachten, dass ein Erhitzen mit Kalilauge nothwendig ist, und zwar bei Verarbeitung von der Leber während 2—3, bei Muskeln 4—8 Stunden. Die Flüssigkeit darf nicht stärker konzentriert werden als bis sie höchstens etwa 2 p. c. Kalihydrat enthält. Man neutralisirt mit Salzsäure und fällt wie oben abwechselnd mit Salzsäure und Quecksilberjodidjodkalium. Den Niederschlag muss man wenigstens 4 mal vom Filter nehmen, mit Wasser unter Zusatz von einigen Tropfen Salzsäure und Kaliumquecksilberjodid zum Brei anrühren und abfiltriren, um alles Glykogen in den Filtraten zu erhalten. Man fällt darauf mit dem doppelten Volumen Alkohol, filtrirt nach 12 Stunden, löst den Niederschlag in wenig, warmem Wasser, versetzt nach dem Erkalten mit Salzsäure und Kaliumquecksilberjodid, filtrirt und fällt von Neuem mit Alkohol. Zuletzt wäscht man auf dem Filtrum mit Alkohol und Aether genau, trocknet, wägt und verbrennt, um die Menge etwa vorhandener Mineralstoffe zu bestimmen. Es ist anzurathen, immer einen abgewogenen Theil des getrockneten und gewogenen Niederschlages auf Stickstoff zu prüfen. Falls dieser Theil als stickstoffhaltig sich erweist, führt man einen anderen, ebenfalls gewogenen Theil durch Sieden mit verdünnter Säure in Zucker über und bestimmt den letzteren durch Titration.

Pflüger's Verfahren.

Bisweilen ereignet es sich, dass die Flüssigkeit nach vollständiger Ausfällung des Eiweisses mit Salzsäure und Kaliumquecksilberjodid trübe und unfiltrirbar ist. In diesem Falle setzt man nach PFLÜGER's³⁾ Vorschrift 2—2 $\frac{1}{2}$ Vol. 95 procentigen Alkohols hinzu. Nachdem die Flüssigkeit sich geklärt und der Niederschlag sich abgesetzt hat, wird filtrirt. Den Niederschlag löst man in 2 procentiger Kalilauge und fällt von Neuem mit Salzsäure und Kaliumquecksilberjodid. Darauf verfährt man wie oben.

Bezüglich der von SALKOWSKI und AUSTIN und von PFLÜGER herrührenden Abänderungen obiger Methode wie auch hinsichtlich der Methoden von

1) Journ. of Physiol. 22.

2) Vergl. R. KÜLZ, Zeitschr. f. Biologie 22. S. 161.

3) PFLÜGER's Arch. 53 u. 55.

HUIZINGA und FRÄNKEL¹⁾ wird auf die betreffenden Originalabhandlungen hingewiesen.

Die Frage nach dem Ursprunge des Glykogens im Thierkörper ist Gegenstand zahlreicher Untersuchungen gewesen. Durch die einstimmigen Beobachtungen zahlreicher Forscher²⁾ ist es sicher festgestellt worden, dass unter allen bisher untersuchten Stoffen in erster Linie die Zuckerarten und deren Anhydride, Dextrine und Stärke, die Fähigkeit haben, den Glykogengehalt des Körpers zu vermehren. Die Wirkung des Inulins scheint indessen etwas unsicher zu sein³⁾. Ueber die Wirkung der Pentosen sind die Angaben ebenfalls etwas streitig. CREMER fand, dass verschiedene Pentosen, wie Rhamnose, Xylose und Arabinose bei Kaninchen und Hähnern die Glykogenbildung positiv beeinflussen, und zu ähnlichen Resultaten kam SALKOWSKI bei Fütterungsversuchen mit Arabinose bei Kaninchen und einem Huhn. FRENTZEL⁴⁾ dagegen hat bei durch Strychnineinwirkung sicher glykogenfrei gemachten Kaninchen bei Verfütterung von Xylose keine Glykogenbildung nachweisen können.

Glykogen-
bildung.

Die Hexosen und die von ihnen hergeleiteten Kohlehydrate besitzen indessen nicht alle die Fähigkeit einer Glykogenbildung oder Glykogenanhäufung in gleich hohem Grade. So hat nach C. VOIT⁵⁾ und seinen Schülern der Traubenzucker eine kräftigere Wirkung als der Rohrzucker, während der Milchzucker schwächer (bei Kaninchen und Hähnern) als Dextrose, Lävulose, Rohrzucker oder Maltose wirkt. Zu den Stoffen, welche, in den Körper eingeführt, den Glykogengehalt der Leber vermehren können, sind ferner zu rechnen: Glycerin-Leim, Arbutin und endlich nach den Untersuchungen von KÜLZ: Erythrit, Quercit, Dulcit, Mannit, Inosit, Aethylen- und Propylenglykol, Glukuronsäureanhydrid, Zuckersäure, Schleimsäure, weinsaures Natrium, Saccharin, Isosaccharin und Harnstoff. Auch Ammoniumkarbonat, Glykokoll und Asparagin können nach RÖHMANN einen vermehrten Glykogengehalt der Leber hervorrufen. Nach NEBELTHAU können auch andere Ammoniumsalze und einige Amide, ferner gewisse Narcotica, Hypnotica und Antipyretica eine Vermehrung des Glykogengehaltes in der Leber bewirken. Für die Antipyretica (besonders das Antipyrin) ist dasselbe schon früher von LÉPINE und PORTERET⁶⁾ gezeigt worden.

Glykogen-
bildner.

1) AUSTIN, VIRCHOW's Arch. **150**; PFLÜGER in seinem Arch. **71** S. 320; HUIZINGA, ebenda **61**; FRÄNKEL, ebenda **52** u. **55**; vergl. ferner WEIDENBAUM, ebenda **54** u. **55**.

2) Bezüglich der umfangreichen Litteratur über diesen Gegenstand kann auf die Arbeiten von E. KÜLZ, PFLÜGER's Arch. **24** und LUDWIG-Festschrift 1891, WOLFFBERG, Zeitschrift f. Biologie **12** und C. VOIT, ebenda **28**, S. 245 verwiesen werden.

3) Vergl. MURA, Zeitschr. f. Biologie **32**.

4) CREMER, Zeitschr. f. Biologie **29**, S. 536. SALKOWSKI, Centralbl. f. d. med. Wissenschaft. 1893 Nr. 11. FRENTZEL, PFLÜGER's Arch. **56**.

5) Zeitschr. f. Biologie **28**.

6) RÖHMANN, PFLÜGER's Arch. **39**; NEBELTHAU, Zeitschr. f. Biologie **28**; PORTERET, Compt. rend. **106**.

Das Fett soll, trotz der obengenannten Wirkung des Glycerins, nach den Angaben der meisten Forscher auf den Glykogengehalt der Leber nicht einwirken. Nach COUVREUR¹⁾ soll indessen bei der Seidenraupe zur Zeit des Verpuppens das Glykogen auf Kosten des Fettes sich vermehren. Bezüglich der Wirkung des Eiweisses gingen die Ansichten früher etwas auseinander. Aus mehreren Beobachtungen scheint jedoch unzweifelhaft hervorzugehen, dass auch das Eiweiss eine Vermehrung des Leberglykogens bewirken kann. Zu diesen Beobachtungen sind zu rechnen einige Fütterungsversuche mit ausgekochtem Fleisch (NAUNYN) oder Blutfibrin (v. MERING) und besonders die sehr sorgfältigen Fütterungsversuche von E. KÜLZ an Hühnern mit reinen Eiweisskörpern, wie Kasein, Serumalbumin und Eialbumin. WOLFFBERG²⁾ hat auch gezeigt, dass man durch Fütterung mit Eiweiss und Kohlehydraten in passenden Mengenverhältnissen eine reichlichere Glykogenanhäufung als durch eine einseitige kohlehydratreiche Nahrung mit nur wenig Eiweiss erreichen kann.

Eiweiss und
Glykogen-
bildung.

Fragt man demnächst, in welcher Weise diese verschiedenartigen Stoffe bei der Glykogenanhäufung in der Leber wirksam sind, so hat man sich zunächst zu erinnern, dass in der Leber sowohl eine Neubildung von Glykogen wie auch ein Verbrauch von solehem stattfindet. Eine Anhäufung von Glykogen kann also durch eine vermehrte Glykogenbildung aber auch durch einen herabgesetzten Glykogenverbrauch oder durch Beides zu Stande kommen.

Wie alle die obengenannten, verschiedenen Stoffe in dieser Hinsicht wirken, wissen wir noch nicht. Einige üben anscheinend eine hemmende Wirkung auf die Umsetzung des Glykogens in der Leber aus, während andere vielleicht als leichter verbrennlich das Glykogen vor der Verbrennung schützen. Einige regen vielleicht die Leberzellen zu einer lebhafteren Glykogenbildung an, während andere das Material liefern, aus dem das Glykogen gebildet wird und also *Glykogenbildner* im eigentlichen Sinne des Wortes sind. Für die Frage nach dem Ursprunge des Glykogens im Thierkörper ist gerade die Kenntniss dieser letztgenannten Stoffe von der allergrössten Bedeutung, und das Hauptinteresse knüpft sich hierbei an die Frage, ob und in welchem Umfange die zwei Hauptgruppen von Nährstoffen, die Eiweisskörper und die Kohlehydrate, Glykogenbildner sind.

Glykogen-
bildung.

Die grosse Bedeutung der Kohlehydrate für die Glykogenbildung hat zu der Ansicht geführt, dass das Glykogen in der Leber durch eine Synthese mit Wasseraustritt, also durch eine Anhydridbildung, aus anderen Kohlehydraten (Zucker) entstehe (LUCHSINGER u. A.). Gegen diese Theorie (die *Anhydridtheorie*) ist jedoch eingewendet worden, dass sie weder die Entstehung des Glykogens aus so verschiedenen Stoffen wie Eiweiss, Kohlehydraten, Leim u. a. noch den Umstand erklärt, dass das Glykogen, unabhängig von den Eigen-

1) Compt. rend. de Soc. biol. 47.

2) KÜLZ, citirte Festschrift, wo man die anderen Arbeiten findet. WOLFFBERG, Zeitschrift f. Biologie 16.

schaften der eingeführten Kohlehydrate, ob sie rechts- oder linksdrehend sind, stets dasselbe ist. Viele Forscher waren deshalb auch früher der Ansicht, dass alles Glykogen aus Eiweiss entstehe und dass dieses dabei in einen stickstoffhaltigen und einen stickstofffreien Antheil sich spalte, welch' letzterer zu Glykogen werden sollte. Die Kohlehydrate sollten nach dieser Ansicht nur in der Weise wirksam sein, dass sie das Eiweiss und das aus ihm entstandene Glykogen sparten (*Ersparnistheorie* von WEISS, WOLFFBERG u. A.¹⁾).

Dieser Ansicht gegenüber haben indessen C. und E. VOIT²⁾ und ihre Schüler gezeigt, dass die Kohlehydrate „echte“ Glykogenbildner sind. Nach Aufnahme von grossen Kohlehydratmengen kann nämlich die im Körper aufgespeicherte Glykogenmenge bisweilen so gross werden, dass sie lange nicht durch das in der gleichen Zeit zersetzte Eiweiss gedeckt werden kann, und in diesen Fällen muss man also eine Glykogenbildung aus dem Kohlehydrate annehmen. Solche echte Glykogenbildner sind die drei gewöhnlichen Mono- und Disaccharide. Der Milchzucker und der Rohrzucker gehen nach subkutaner Einverleibung fast vollständig in den Harn über (DASTRE, FR. VOIT), und sie müssen also behufs der Glykogenbildung vorerst im Darmkanale einer Inversion unterliegen. Von der Maltose, die auch im Blute gespalten wird, geht dagegen nur wenig in den Harn über (DASTRE und BOURQUELOT u. A.) und sie kann, wie die Monosaccharide, selbst nach subkutaner Injektion für die Glykogenbildung verwerthet werden (FR. VOIT³⁾).

Glykogen-
bildung aus
Kohle-
hydraten

Dass auch die Verfütterung von reinem Eiweiss zu einer Aufspeicherung von Glykogen führen kann, ist unzweifelhaft, und gegenwärtig dürfte man wohl allgemein der Ansicht sein, dass das Glykogen sowohl aus Eiweiss wie aus Kohlehydraten entstehen kann.

In welcher Weise die Glykogenbildung aus Eiweiss zu Stande kommt, weiss man nicht. Die von einigen Forschern vertretene Ansicht, dass aus genuinen Eiweissstoffen Kohlehydrate direkt abgespalten werden, ist zwar insoferne begründet, als eine solche Abspaltung von Kohlehydratgruppen einigen Forschern, in erster Linie PAVY, gelungen ist (vergl. oben S. 21). Da es aber noch etwas zweifelhaft bleibt, in wie weit solche Kohlehydrate aus wirklich reinem, von Glykoproteïden nicht verunreinigtem Eiweiss entstehen, und da ferner auch solche Eiweissstoffe wie das Kaseïn, aus welchen man kein Kohlehydrat hat darstellen können, eine Glykogenaufspeicherung bewirken, kann die Glykogenbildung aus Eiweiss gegenwärtig nicht einfach durch die Annahme einer Abspaltung von einer Kohlenhydratgruppe erklärt werden. Man sucht deshalb auch oft die

Glykogen-
bildung aus
Eiweiss.

1) Vergl. hinsichtlich dieser zwei Theorien besonders WOLFFBERG l. c.

2) E. VOIT, Zeitschr. f. Biologie 25. S. 543 und C. VOIT, ebenda 28. Vergl. ferner KAUSCH und SOCIN, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 31.

3) DASTRE, Arch. de Physiol. (5) 3 1891. DASTRE und BOURQUELOT, Compt. rend. 98. FRITZ VOIT, Verhandl. d. Gesellsch. f. Morph. u. Physiol. in München 1896 und Deutsch. Arch. f. klin. Med. 58.

Glykogenbildung nach der PFLÜGER'schen Ansicht¹⁾ zu erklären. Nach dieser Ansicht würde nämlich das Glykogen durch eine mit tiefgreifenden Spaltungen des Eiweisses verknüpfte Synthese entstehen.

Wie die Kohlehydrate im Allgemeinen, so hat auch das Glykogen ohne Zweifel eine grosse Bedeutung für die Wärmebildung oder die Kraftentwicklung überhaupt im Thierkörper. Ebenso dürfte die Möglichkeit einer Fettbildung aus dem Glykogen nicht in Abrede zu stellen sein²⁾. Das Glykogen betrachtet man auch allgemein als einen in der Leber aufgespeicherten Reservennährstoff, der in den Leberzellen gebildet wird. Woher stammt nun aber das in anderen Organen, wie in den Muskeln des erwachsenen Thieres, vorkommende Glykogen? Wird das Muskelglykogen an Ort und Stelle gebildet oder wird es den Muskeln mit dem Blute zugeführt? Diese Fragen sind schwer zu beantworten und die von verschiedenen Forschern über diesen Gegenstand ausgeführten Untersuchungen haben zu widersprechenden Resultaten geführt. Auch die Versuche von KÜLZ³⁾, in denen er die Glykogenbildung an mit rohrzuckerhaltigem Blute künstlich durchbluteten Muskeln studirte, führten zu keinem entscheidenden Resultate, machen aber eine Glykogenbildung aus Zucker in den Muskeln wahrscheinlich. Dass im Embryonalleben eine Glykogenbildung in den Muskeln vorkommt, ist dagegen unzweifelhaft.

Wenn man in Erwägung zieht, dass in Blut und Lymphe ein diastatisches Enzym vorkommt, welches Glykogen in Zucker überführt, und ferner, dass das Glykogen regelmässig nicht in den Säften gelöst, sondern in den Formelementen eingelagert vorkommt, so dürfte es wohl ferner wahrscheinlich sein, dass das Glykogen nicht in dem Blute gelöst den Organen zugeführt wird, sondern vielmehr, insoferne als nicht die Leukoeyten den Transport desselben besorgen, an Ort und Stelle aus dem Zucker entsteht⁴⁾. Die Glykogenbildung scheint nämlich eine allgemeine Funktion der Zellen zu sein, wenn auch beim Erwachsenen die Leber dasjenige zellenreiche Organ ist, dem in erster Linie in Folge seiner anatomischen Lage die Aufgabe zukommt, grössere Mengen von Zucker in Glykogen umzuwandeln.

Es fragt sich nun demnächst, ob man irgend einen Grund für die Annahme hat, dass das Leberglykogen in Zucker umgesetzt wird.

In einer todten Leber setzt sich, wie zuerst BERNARD und nach ihm mehrere Forscher gezeigt haben, das Glykogen allmählich in Zucker um. Diese Zuckerbildung wird, wie BERNARD vermuthete und ARTHUS und HUBER und neuerdings auch PAVY⁵⁾ zeigten, durch ein diastatisches Enzym vermittelt. Diese postmortale Zuckerbildung führte BERNARD zu der Annahme von einer Zucker-

Ursprung
des Glyko-
gens in an-
deren
Organen.

Zuckerbild-
ung in der
Leber.

1) PFLÜGER's Arch. **42**.

2) Vergl. hierüber besonders NOËL PATON, Journ. of Physiol. **19**.

3) Vergl. MINKOWSKI und LAVES, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **23**. KÜLZ, Zeitschr. f. Biologie **27**.

4) Vergl. DASTRE, Compt. rend. de Soc. biol. **47** S. 280 und KAUFMANN, ebenda S. 316.

5) ARTHUS und HUBER, Arch. de Physiol. (5) **4** S. 659. PAVY, Journ. of Physiol. **22**.

bildung aus Glykogen in der Leber auch im Leben. Als Umstände, welche einer solchen Ansicht das Wort reden, führte BERNARD folgende an; die Leber enthält unter physiologischen Verhältnissen stets etwas Zucker und das Leber-venenblut ist stets etwas reicher an Zucker als das Pfortaderblut. Die Richtigkeit dieser zwei Angaben ist indessen von mehreren Forschern bestritten worden. PAVY, RITTEB, SCHIFF, EULENBURG, LUSSANA, ABELES u. A. läugneten das Vorkommen von Zucker in der Leber im Leben, und auch der grössere Gehalt des Lebervenenblutes an Zucker wurde von denselben und einigen anderen Forschern in Abrede gestellt¹⁾.

Die Lehre von einer physiologischen Zuckerbildung in der Leber hat in SEEGEN einen energischen Vertheidiger erhalten. SEEGEN behauptet auf Grund zahlreicher Experimente, dass die Leber regelmässig Zucker in nicht unbedeutender Menge enthält. In der durch arterielles Blut überlebend erhaltenen Leber des Hundes hat er ferner ein Ansteigen des Zuckergehaltes bis auf 3 p. c. beobachtet, und endlich hat er auch in einer sehr grossen Anzahl von Versuchen an Hunden gefunden, dass das Blut der Lebervenen stets mehr, sogar doppelt so viel Zucker wie das in die Leber einströmende Pfortaderblut enthält. Gegen die Richtigkeit dieser letzten Behauptung sind in der letzten Zeit namentlich MOSSE und ZUNTZ²⁾ ins Feld gezogen und als Hauptresultat sämmtlicher diese Frage betreffenden Untersuchungen hat sich herausgestellt, dass wenn nur die Stase und andere störende Einflüsse vermieden werden, das Lebervenenblut, wenn überhaupt, nur äusserst wenig reicher an Zucker als das Pfortaderblut ist.

Seege'n's
Untersuchungen.

Wenn SEEGEN also für die BERNARD'sche Lehre von einer vitalen Zuckerbildung in der Leber energisch eintritt, so weicht er jedoch darin wesentlich von BERNARD ab, dass er den gebildeten Zucker nicht aus Glykogen entstehen lässt. Nach SEEGEN soll nämlich der Zucker aus Pepton und Fett gebildet werden. Diejenigen Beobachtungen, auf welchen er seine Ansicht von einer Zuckerbildung aus Pepton gegründet hat, sind indessen nicht von anderen Forschern bestätigt worden, und dasselbe gilt von der Angabe LÉPINE's von dem Vorkommen eines, Pepton in Zucker umwandelnden Enzymes im Blute³⁾.

Zuckerbildung aus Pepton und Fett.

Die Entstehung von Kohlehydrat, bezw. Glukose aus Fett, ein Vorgang, der im Pflanzenreiche unzweifelhaft vorkommt, wird namentlich von französischen Forschern, unter denen besonders CHAUVEAU und KAUFMANN zu nennen sind, auch für den Thierkörper angenommen. Strenge bindende Beweise für eine solche Ansicht giebt es jedoch noch nicht. Für eine Zuckerbildung aus Fett in der Leber sprechen neuere Untersuchungen von J. WEISS, während da-

1) Bezüglich der Litteratur über Zuckerbildung in der Leber vergl. man BERNARD, *Leçons sur le diabète*, Deutsch von POSNER. 1878. SEEGEN, *Die Zuckerbildung im Thierkörper*. Berlin 1890. M. BIAL, *PFLÜGER's Arch.* **55**. S. 434.

2) SEEGEN, *Die Zuckerbildung etc.* und *Centralbl. f. Physiol.* **10** S. 497 u. 822; ZUNTZ, ebenda S. 561. MOSSE, *PFLÜGER's Arch.* **63**.

3) Vergl. BIAL, *PFLÜGER's Arch.* **55**; LÉPINE, *Compt. rend.* **115** und **116**; ferner A. CAVAZZANI und A. LUZZATO, *MALY's Jahresber.* **24**; PADERI, ebenda.

gegen die Beobachtungen von MONTUORI einem solchen Vorgange widersprechen¹⁾. Diese Frage ist also noch streitig.

Für eine vitale Zuckerbildung in der Leber spricht der Umstand, dass der Blutzucker, wenn man die Leber aus dem Kreislaufe mehr oder weniger vollständig ausschaltet, rasch auf $\frac{1}{2}$ — $\frac{1}{3}$ seiner ursprünglichen Menge sinkt oder sogar verschwinden kann (SEEGEN, BOCK und HOFFMANN; KAUFMANN; TANGL und HARLEY). Bei Gänsen, denen die Lebern aus dem Kreislaufe ausgeschaltet waren, fand sich schon nach einigen Stunden kein Zucker im Blute mehr (MINKOWSKI). Nach Ausschaltung der Leber durch Abbindung sämtlicher zu dem Organe hin- und aus ihm abführenden Gefäße wird nach SCHENCK²⁾ der Zuckergehalt des Blutes durch Blutentnahme nicht vermehrt, was sonst regelmässig geschieht. Wir werden unten auch einige Gifte und operative Eingriffe kennen lernen, die eine reichliche Zuckerausscheidung bewirken können, die aber eine solche nur in dem Falle hervorrufen, dass die Leber glykogenhaltig ist. Erinuert man sich endlich, dass nach RÖHMANN und BIAL sowohl das Blut wie die Lymphe ein diastatisches Enzym enthält, so sprechen also mehrere Gründe für die Ansicht BERNARD's, dass die postmortale Zuckerbildung aus Glykogen in der Leber die Fortsetzung eines vitalen Vorganges sei. Während man darüber ziemlich einig ist, dass die postmortale Zuckerbildung durch ein diastatisches Enzym zu Stande kommt, sind aber mehrere Forscher, wie DASTRE und NOËL-PATON und E. CAVAZZANI³⁾ der Ansicht, dass die Zuckerbildung im Leben nicht durch ein Enzym, sondern durch die vitalen Prozesse des Zellprotoplasmas bewirkt wird.

An die nun abgehandelte Frage knüpft sich eine andere an, nämlich die, in welcher Beziehung die unter verschiedenen Verhältnissen, wie beim Diabetes mellitus, bei gewissen Vergiftungen, Läsionen des Nervensystemes u. s. w., auftretende Zuckerausscheidung mit dem Harn zu dem Leberglykogen steht.

Es entspricht weder dem Plane noch dem Umfange dieses Buches, auf die verschiedenen Ansichten über Glykosurie und Diabetes hier des näheren einzugehen. Das Auftreten von Traubenzucker im Harn ist nämlich ein Sympton, welches bei verschiedenen Gelegenheiten wesentlich verschiedene Ursachen haben kann. Es können hier nur einige der wichtigeren Gesichtspunkte ganz kurz besprochen werden.

Das Blut enthält stets etwas Zucker, als Mittel 1,5 p. m., während der Haru höchstens Spuren von Zucker enthält. Wenn aber der Zuckergehalt des

1) KAUFMANN, Arch. de Physiol. (5) 8, wo auch CHAUVEAU citirt ist; WEISS, Zeitschrift f. Physiol. Chem. 24; MONTUORI, Maly's Jahresber. 26.

2) SEEGEN, BOCK und HOFFMANN, vergl. SEEGEN l. c. S. 182—184; KAUFMANN, Arch. de Physiol. (5) 8; TANGL und HARLEY, PFLÜGER's Arch. 61; MINKOWSKI, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 21; SCHENCK, PFLÜGER's Arch. 57.

3) RÖHMANN und BIAL, vergl. Fussnote 3 S. 134; NOËL-PATON, On hepatic glyco-genesis, Phil. Trans. Roy. Soc. London 185 und Journ. of Physiol. 22; CAVAZZANI, Centralbl. f. Physiol. 8.

Blutes auf 3 p. m. oder darüber steigt, so geht Zucker in den Harn über. Die Nieren haben also bis zu einem gewissen Grade die Fähigkeit, den Uebergang des Blutzuckers in den Harn zu verhindern; und hieraus folgt also, dass eine Zuckerausscheidung durch den Harn ihre Ursache theils darin haben kann, dass die obige Fähigkeit der Nieren herabgesetzt, bezw. aufgehoben ist, und theils darin, dass der Zuckergehalt des Blutes abnorm vermehrt wird.

Zucker im
Blute und
Harne.

Das erste soll nach v. MERING und MINKOWSKI bei dem sogenannten Phlorhizindiabetes der Fall sein. v. MERING hat gefunden, dass bei Menschen und Thieren nach Verabreichung von dem Glukoside Phlorhizin eine starke Glykosurie auftritt. Der hierbei ausgeschiedene Zucker stammt nicht von dem Glukoside her. Er wird im Thierkörper gebildet und zwar, wenigstens bei anhaltendem Hungern, aus den Proteinstoffen desselben. Nach CONTEJEAN soll der Zucker allerdings ganz oder zum Theil auf Kosten des Fettes entstehen; nach den Untersuchungen von LUSK ist aber eine solche Annahme nicht zulässig. Wenn Zucker aus Eiweiss entsteht, kommen nach MINKOWSKI und nach CHAUVEAU 2,8—2,86 Theile Zucker auf je 1 Theil Stickstoff im Harne; bei dem Phlorhizindiabetes fand aber CONTEJEAN eine bedeutend grössere Zuckermenge, was ihn zu der obigen Ansicht führte. Nach LUSK kann allerdings in den ersten Tagen durch eine Ausspülung des vorhandenen Zuckers eine relativ grössere Zuckermenge ausgeschieden werden, dann tritt aber die Relation 2,8:1 auf, und die Zuckerbildung scheint also wirklich auf Kosten des Eiweisses von statten zu gehen. Bei dem Phlorhizindiabetes ist ferner nach MINKOWSKI der Zuckergehalt des Blutes nicht vermehrt, sondern eher herabgesetzt, was zu der Annahme einer abnorm vermehrten Elimination des Zuckers durch die Nieren geführt hat. Die Berechtigung einer solchen Annahme wird indessen von einigen Forschern, LEVENE und PAVY, geleugnet und die Frage ist also streitig¹⁾.

Phlorhizin-
Diabetes.

Abgesehen von dem Phlorhizindiabetes, welcher, der gewöhnlichsten Annahme gemäss, von Veränderungen in den Nieren herzuleiten ist, rühren, so weit bekannt, alle andere Formen von Glykosurie oder Diabetes von einer Hyperglykämie her.

Eine Hyperglykämie kann aber ihrerseits auf verschiedene Weise zu Stande kommen. Sie kann also z. B. daher rühren, dass dem Körper von aussen mehr Zucker zugeführt wird als er zu bewältigen vermag.

Die Fähigkeit des Thierkörpers, die verschiedenen Zuckerarten zu assimiliren, ist selbstverständlich keine unbegrenzte. Wenn man auf einmal eine so grosse Menge Zucker in den Darmkanal einführt, dass man die sogen. Assimilationsgrenze (vergl. Kap. 9 über die Resorption) überschreitet, so geht der im Ueberschuss resorbirte Zucker in den Harn über. Man bezeichnet diese Form von

Alimentäre
Glykosurie.

¹⁾ Bezüglich der Litteratur über Phlorhizindiabetes vergl. man: v. MERING, Zeitschr. f. klin. Med. 14 u. 16. MINKOWSKI, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 31. MORITZ und PRÄUSNITZ, Zeitschr. f. Biologie 27 u. 29. KÜLZ und WRIGHT, ebenda 27. S. 181. CREMER und RITTE, ebenda 28 u. 29. CONTEJEAN, Compt. rend. de Soc. biol. 48. LUSK, Zeitschr. f. Biologie 36. LEVENE, Journ. of Physiol. 17. PAVY, ebenda 20.

Glykosurie als *alimentäre*¹⁾ und sie rührt daher, dass auf einmal mehr Zucker in das Blut hineingelangt als die Leber und die anderen Organe bewältigen können.

Wie die Leber bei dieser gewissermassen physiologischen, alimentären Glykosurie all den ihr zugeführten Zucker nicht in Glykogen umzuwandeln vermag, so kann auch unter pathologischen Verhältnissen sogar bei einer mässigen, von einem Gesunden leicht zu bewältigenden Kohlehydratzufuhr (von z. B. 100 g Glukose), eine Glykosurie dadurch zu Stande kommen, dass die Assimilationsgrenze herabgesetzt ist. Dies ist unter anderem der Fall bei verschiedenen Cerebralaaffektionen und gewissen chronischen Vergiftungen. Zu dieser Form von Glykosurie würde auch nach SEEGEN die leichtere Form von Diabetes zu rechnen sein.

Man unterscheidet bekanntlich leichte und schwere Formen von Diabetes. In jenen enthält der Harn Zucker nur in dem Falle, dass Kohlehydrate in der Nahrung vorkommen; in diesen dagegen ist der Harn auch bei ganz kohlehydratfreier Nahrung zuckerhaltig. Nach der Ansicht von SEEGEN u. A. soll nun die Leber in den leichteren Formen von Diabetes unfähig sein, die eingeführten Kohlehydrate in Glykogen umzuwandeln oder das letztere in normaler Weise zu verwerten, und die Leistungsfähigkeit der Leberzellen soll also in diesen Fällen herabgesetzt oder verändert sein.

Eine Hyperglykämie, welche zu einer Glykosurie führt, kann auch dadurch zu Stande kommen, dass innerhalb des Thierkörpers eine übermässige Zuckerbildung auf Kosten des Glykogens oder anderer Stoffe stattfindet.

Zu dieser Gruppe von Glykosurien gehört die Glykosurie nach dem sogenannten Zuckerstiche und wahrscheinlich auch diejenige Glykosurie, welche nach anderen Verletzungen des Nervensystemes auftritt. Hierher gehört auch die Glykosurie nach Vergiftungen mit Kohlenoxyd, Curare, Strychnin, Morphin u. a. Als Material der Zuckerbildung dient hierbei in gewissen Fällen, wie z. B. nach dem Zuckerstiche, das Glykogen der Leber, was daraus hervorgeht, dass der genannte Eingriff keine Glykosurie hervorruft, wenn die Leber vorher in irgend einer Weise glykogenfrei gemacht worden ist. In anderen Fällen, wie bei der Vergiftung mit Kohlenoxyd, dürfte der Zucker wahrscheinlich aus dem Eiweiss entstehen, indem nämlich diese Glykosurie nur in dem Falle auftritt, dass dem vergifteten Thiere eine genügende Eiweissmenge zur Verfügung steht (STRAUB, ROSENSTEIN²⁾). Eiweiss-hunger bei gleichzeitiger reichlicher Kohlehydratzufuhr bringt diese Glykosurie zum Schwinden.

1) Ueber alimentäre Glykosurie vergl. man MORITZ, Arch. f. klin. Med. **46**, wo auch die frühere Litteratur sich findet. B. ROSENBERG: Ueber das Vorkommen der alimentären Glykosurie etc., Inaug.-Dissert. Berlin 1897. VAN OORDT, Münch. med. Wochenschr. 1898.

2) Vergl. DOCK in PFLÜGER'S Arch. **5**. BOCK und HOFFMANN, Experimentalstudien über Diabetes. Berlin 1874. CL. BERNARD, Leçons sur le diabète, Deutsch von POSNER, Vorlesungen 15 und 16. T. ARAKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. **15**. S. 351 und folg. STRAUB, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **38**; ROSENSTEIN, ebenda **40**.

Alimentäre
Glykosurie.

Leichte und
schwere
Fälle von
Diabetes.

Hyper-
glykämie
durch ver-
mehrte
Zucker-
produktion.

Eine Hyperglykämie und Glykosurie kann aber endlich auch dadurch zu Stande kommen, dass die Fähigkeit des Thierkörpers den Zucker zu verbrennen oder zu zerstören herabgesetzt ist. Auch in diesem Falle muss der Zucker im Blute sich anhäufen können, und durch einen solchen Vorgang erklärt man nunmehr allgemein die Entstehung der schweren Formen des Diabetes mellitus.

Die Unfähigkeit des Diabetikers, den Zucker zu zerstören oder zu verarbeiten, scheint indessen nicht an eine verminderte Oxydationsenergie der Zellen gebunden zu sein. Abgesehen davon, dass die Oxydationsprozesse im allgemeinen beim Diabetiker nicht daniederliegen (SCHULTZEN, NENCKI und SIEBER¹⁾, ist nämlich zu bemerken, dass die beiden Zuckerarten, die Dextrose und Lävulose, welche beide etwa gleich leicht oxydirt werden, im Körper des Diabetikers verschieden sich verhalten. Die Lävulose wird nämlich nach KÜLZ und anderen Forschern im Gegensatz zu der Dextrose zum grossen Theil im Organismus verwerthet, und bei Thieren mit Pankreasdiabetes (vergl. unten) kann sie nach MINKOWSKI²⁾ sogar eine Glykogenablagerung in der Leber bewirken. Die Verbrennung von Eiweiss und Fett geschieht wie bei Gesunden und das Fett wird vollständig zu Kohlensäure und Wasser verbrannt. Bei dem Diabetes ist es also die Fähigkeit der Zellen besonders den Traubenzucker zu verarbeiten, welche Noth leidet, und man hat allgemein die Ursache hierzu darin gesucht, dass eine der Verbrennung vorangehende Spaltung der Glukose nicht zu Stande kommt.

Diabetes mellitus.

Es giebt indessen auch einige Forscher, welche beim Diabetes eine vermehrte Zuckerproduktion in der Leber annehmen, eine Annahme, für die sie sogar in dem künstlich erzeugten Pankreasdiabetes eine Stütze zu finden glauben (CHAUVEAU, KAUFMANN, CAVAZZANI).

Die Untersuchungen von MINKOWSKI und v. MERING, DOMENICIS und später auch von anderen Forschern³⁾ haben gezeigt, dass man bei mehreren Thieren und besonders beim Hunde durch totale Pankreasextirpation einen wahren Diabetes der schwersten Art hervorrufen kann. Wie beim Menschen in den schwersten Formen des Diabetes, so findet auch bei Hunden mit Pankreasdiabetes eine reichliche Zuckerausscheidung auch bei vollständigem Abschluss der Kohlehydrate aus der Nahrung statt, und die Zuckerbildung ge-

Pankreasdiabetes.

1) SCHULTZEN, Berl. klin. Wochenschr. 1872. NENCKI und SIEBER, Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) 26 S. 35.

2) KÜLZ, Beiträge zur Pathol. u. Therap. des Diabet. mellit. Marburg 1874. I. WEINTRAUD und LAVES, Zeitschr. f. physiol. Chem. 19. HAYCRAFT, ebenda. MINKOWSKI, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 31.

3) Vergl. O. MINKOWSKI, Untersuchungen über Diabetes mellitus nach Extirpation des Pankreas, Leipzig 1893; v. NOORDEN, Die Zuckerkrankheit. Berlin 1896, wo man ein sehr reichhaltiges Litteraturverzeichnis findet. Hinsichtlich des Diabetes vergl. man übrigens: CL. BERNARD, Leçons sur le diabète, Deutsch von POSNER, und: SEEGEN, Die Zuckerbildung im Thierkörper. Berlin 1890.

schieht in diesen Fällen auf Kosten der Proteïnsubstanzen. Beim Menschen scheint bei dem Diabetes die Fähigkeit der Zerstörung des Zuckers nie ganz aufgehoben zu sein. Bei Hunden mit Pankreasdiabetes haben aber MINKOWSKI und v. MERING wie auch HÉDON¹⁾ wenigstens in einzelnen Fällen nachweisen können, dass die gesammte mit der Nahrung eingeführte Zuckermenge in den Harn übergegangen war.

Der künstliche Pankreasdiabetes kann übrigens auch in anderer Beziehung ganz das Bild des Diabetes beim Menschen zeigen; wie aber dieser Diabetes zu Stande kommt, darüber ist man nicht einig. Nach den Gebrüdern CAVAZZANI wie auch nach CHAUVEAU und KAUFMANN²⁾ soll der Pankreasdiabetes nicht, wenigstens nicht hauptsächlich, durch einen herabgesetzten Verbrauch des in normaler Menge gebildeten Zuckers, sondern durch eine krankhaft vermehrte Zuckerbildung zu Stande kommen. Man hat hierbei eine von der Pankreasdrüse ausgehende, regulirende Wirkung auf die Zuckerbildung in der Leber anzunehmen, eine Hemmungswirkung, die durch ein noch unbekanntes Produkt der inneren Sekretion des Pankreas vermittelt wird und die nach der Exstirpation der Drüse wegfällt. Diese Anschauung hat namentlich KAUFMANN durch zahlreiche Experimente zu stützen versucht. Er hat unter anderem auch gezeigt, dass bei durch Pankreasexstirpation hyperglykämisch gemachten Thieren die Ausschaltung der Leber oder der Portalcirkulation den Zuckergehalt des Blutes schnell herabsetzt. Zu ähnlichen Resultaten ist auch MONTUORI³⁾ gelangt, indem er nämlich den nach Unterbindung der Pankreasgefäße beim Hunde reichlichen Zuckergehalt des Blutes nach darauffolgender Unterbindung der Lebergefäße absinken sah. Aehnliches beobachtete KAUSCH an entpankreasten Vögeln bei nachfolgender Leberexstirpation, und endlich hat auch MARCUSE⁴⁾ gezeigt, dass bei Fröschen gleichzeitige Exstirpation der Leber und des Pankreas in keinem Falle (unter 19) Glykosurie zur Folge hatte, während die Exstirpation von Pankreas allein bei 12 operirten Thieren (unter 19) Diabetes hervorrief.

Eine bestimmte Beziehung der Leber zu der Zuckerausscheidung nach der Pankreasexstirpation lässt sich also nicht in Abrede stellen, wenn auch die Beobachtungen noch zu keinen bestimmten Schlüssen berechtigen. Dass es hier um besondere chemische Produkte der inneren Sekretion des Pankreas sich handelt, geht indessen mit Wahrscheinlichkeit aus den Untersuchungen von MINKOWSKI, HÉDON, LANCERAUX, THIROLOIX u. A.⁵⁾ hervor. Nach diesen Untersuchungen kann nämlich ein subkutan transplantirtes Drüsenstück die

1) HÉDON, Arch. de Physiol. (5) 5.

2) CAVAZZANI, Centralbl. f. Physiologie 7. CHAUVEAU und KAUFMANN, Mem. Soc. biol. 1893. KAUFMANN, Arch. de Physiol. (5) 7 und Compt. rend. de Soc. biol. 47.

3) Vergl. MALY's Jahresber. 26.

4) KAUSCH, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 37; MARCUSE, DU BOIS-REYMOND's Arch. 1894. S. 539.

5) Vergl. MINKOWSKI, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 31.

Funktion des Pankreas, dem Zuckerumsatz und der Zuckerausscheidung gegenüber, vollständig erfüllen, denn nach Entfernung des intraabdominalen Drüsenrestes werden die Thiere in diesem Falle nicht diabetisch. Wird aber das subkutan eingehheilte Pankreasstück nachträglich entfernt, so tritt die Zuckerausscheidung sofort mit grosser Intensität auf.

Welcher Art die hierbei chemisch wirksame Substanz (bezw. Substanzen) ist, weiss man nicht. Die Annahme LÉPINE's von einem besonderen, in dem Pankreas gebildeten, glykolytischen Enzym hat nicht als hinreichend begründet sich erwiesen¹⁾.

Die Galle und die Gallenbereitung.

Durch das Anlegen von Gallen fisteln, eine Operation, welche zuerst von SCHWANN im Jahre 1844 ausgeführt wurde und welche in der letzten Zeit besonders von DASTRE²⁾ vervollkommenet worden ist, wird es möglich die Absonderung der Galle zu studiren. Diese Absonderung geht kontinuierlich aber mit wechselnder Intensität vor sich. Sie findet unter einem sehr geringen Drucke statt, weshalb auch ein anscheinend sehr geringfügiges Hinderniss für den Abfluss der Galle — ein Schleimpfropf in dem Ausführungsgange oder die Absonderung einer reichlichen Menge dickflüssiger Galle — eine Stagnation und Resorption der Galle durch die Lymphgefässe (Resorptionsikterus) herbeiführen kann.

Gallenabsonderung.

Die Menge der im Laufe von 24 Stunden abgesonderten Galle lässt sich nunmehr bei Hunden genau bestimmen. Diese Menge scheint bei verschiedenen Individuen ungemein schwankend zu sein, und als Grenzwerthe hat man bisher 2,9—36,4 g Galle pro Kilo Thier und 24 Stunden beobachtet³⁾.

Die Angaben über die Grösse der Gallenabsonderung beim Menschen sind spärlich und unsicher. RANKE fand (nach einer nicht ganz einwurfsfreien Bestimmungsmethode) eine Absonderung von 14 g Galle mit 0,44 g festen Stoffen pro Kilo und 24 Stunden. NOËL-PATON, MAYO-ROBSON, Verf. und PFAFF und BALCH⁴⁾ haben Schwankungen von 514—950 cem pro 24 Stunden gefunden. Derartige Bestimmungen sind indessen von zweifelhaftem Werth, weil es aus der Zusammensetzung der aufgesammelten Galle in den meisten Fällen

Grösse der Gallenabsonderung.

1) Vergl. MINKOWSKI. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **31**; HÉDON, Diabète pancréatique. Travaux de Physiologie (Laboratoire de Montpellier 1898) und Fussnote 5 S. 134.

2) SCHWANN, Arch. f. Anat. und Physiol. 1844. DASTRE, Arch. de Physiol. (5) **2**.

3) Hinsichtlich der Grösse der Gallenabsonderung bei Thieren vergl. man; HEIDENHAIN, Die Gallenabsonderung, in HERMANN's Handbuch der Physiologie. **5** und STADELMANN, Der Icterus und seine verschiedenen Formen. Stuttgart 1891

4) RANKE, Die Blutvertheilung und der Thätigkeitswechsel der Organe. Leipzig 1871; NOËL-PATON, Rep. Lab. Roy. Coll. Phys. Edinb. **3**; MAYO-ROBSON, Proc. Roy. Soc. **47**; HAMMARSTEN, Nova Act. Reg. Soc. Scient. Upsal (3) **16**; PFAFF und BALCH, Journ. of exp. Med. 1897.

deutlich hervorgeht, dass es nicht um die Absonderung einer normalen Lebergalle sich gehandelt hat.

Die Grösse der Gallenabsonderung ist übrigens, was besonders STADELMANN¹⁾ hervorgehoben hat, selbst unter physiologischen Verhältnissen so grossen Schwankungen unterworfen, dass das Studium derjenigen Umstände, welche dieselbe beeinflussen, sehr schwer und unsicher wird. Hieraus erklären sich wohl auch die oft ganz widersprechenden Angaben verschiedener Forscher.

Beim Hungern nimmt die Absonderung ab. Nach LUKJANOW und ALBERTONI²⁾ sinkt hierbei die absolute Menge der festen Stoffe, während deren relative Menge ansteigt. Nach der Nahrungsaufnahme steigt die Absonderung wieder an. Hinsichtlich des Zeitpunktes nach der Nahrungsaufnahme, in welchem das Maximum der Absonderung auftritt, gehen die Angaben sehr auseinander. Nach einer genauen Durchsicht und Zusammenstellung aller vorhandenen Angaben ist HEIDENHAIN³⁾ indessen zu dem Schlusse gekommen, dass bei Hunden die Kurve der Absonderungsgeschwindigkeit zwei Maxima zeigt, das erste um die 3. bis 5., das zweite um die 13. bis 15. Stunde nach der Nahrungsaufnahme.

Nach älteren Angaben ruft unter den verschiedenen Nährstoffen vor allem das Eiweiss eine vermehrte Gallenabsonderung hervor, während die Kohlehydrate die Absonderung herabsetzen oder jedenfalls viel weniger als das Eiweiss anregen sollen. Sicher ist es jedenfalls, dass bei anhaltender überreicher Fleischiät eine Steigerung der Gallenabsonderung stattfindet. Hinsichtlich der Wirkung des Fettes ist man lange nicht einig. Während mehrere ältere Forscher keine Steigerung der Gallenabsonderung, sondern eher das Gegenteil nach Fettfütterung beobachteten, soll nach BARBÉRA das per Os eingeführte Fett die Gallenabsonderung vermehren. Nach ROSENBERG soll das Olivenöl ein starkes Cholagogum sein, eine Angabe, welche andere Forscher (MANDELSTAMM, DOYON und DUFORT⁴⁾) indessen nicht bestätigen konnten.

Die Frage, ob es besondere medikamentöse Stoffe, sogen. Cholagoga, giebt, die eine spezifisch anregende Wirkung auf die Gallenabsonderung ausüben, ist auch sehr verschieden beantwortet worden. Es haben nämlich mehrere, besonders ältere Beobachter eine vermehrte Gallenabsonderung nach dem Gebrauche von gewissen Arzneimitteln, wie Kalomel, Rhabarber, Jalappe, Terpentinöl, Olivenöl u. a. beobachtet, während andere, besonders neuere Forscher zu ganz entgegengesetzten

1) STADELMANN, *Der Icterus etc.* Stuttgart 1891.

2) LUKJANOW, *Zeitschr. f. physiol. Chem.* **16**; ALBERTONI, *Recherches sur la sécrétion biliaire.* Turin 1893.

3) HERMANN's Handb. **5** und STADELMANN, *Der Icterus.*

4) BARBÉRA, *Bull. della scienz. med. di Bologna* (7) **5** und MALY's Jahresber. **24**. ROSENBERG, *PFLÜGER's Arch.* **46**; MANDELSTAMM, *Ueber den Einfluss einiger Arzneimittel auf Sekretion und Zusammensetzung der Galle.* Dissert. Dorpat 1890. DOYON und DUFORT, *Arch. de Physiol.* (5) **9**. Hinsichtlich der Einwirkung verschiedener Nährstoffe auf die Gallenabsonderung vergl. man übrigens HEIDENHAIN l. c.; STADELMANN, *Der Icterus* und BARBÉRA l. c.

Wirkung
der Nahr-
ungsauf-
nahme.

Einfluss ver-
schiedener
Nahrung.

Cholagoga.

Resultaten gelangt sind. Allem Anscheine nach rühren diese Widersprüche von den grossen Unregelmässigkeiten der normalen Sekretion her, die bei Versuchen mit Arzneimitteln leicht zu Täuschungen führen können.

Dagegen kann wohl nunmehr die Angabe SCHIFF's, dass die vom Darmkanale aus resorbierte Galle eine Steigerung der Gallenausscheidung bewirkt und demgemäss als ein Cholagogum wirkt, als eine durch die Untersuchung mehrerer Forscher ¹⁾ sicher festgestellte Thatsache angesehen werden. Das Natriumsalicylat dürfte vielleicht auch ein Cholagogum sein (STADELMANN, DOYON und DUFOURT).

Die Galle ist ein Gemenge von dem Sekrete der Leberzellen und dem sog. Schleim, welcher von den Drüsen der Gallengänge und von der Schleimhaut der Gallenblase abgesondert wird. Das Sekret der Leber, welches regelmässig einen niedrigeren Gehalt an festen Stoffen als die Blasengalle hat, ist dünnflüssig und klar, während die in der Blase angesammelte Galle, in Folge einer Resorption von Wasser und der Beimengung von „Schleim“, mehr zähe und dickflüssig und durch Beimengung von Zellen, Pigmentkalk und dergleichen trübe wird. Das spez. Gewicht der Blasengalle schwankt bedeutend, beim Menschen zwischen 1,01 und 1,04. Die Reaktion ist alkalisch auf Lackmus. Die Farbe ist bei verschiedenen Thieren wechselnd, goldgelb, gelbbraun, olivenbraun, braungrün, grasgrün oder blaugrün. Die Menschengalle, wie man sie von Hingerichteten unmittelbar nach dem Tode erhält, ist gewöhnlich goldgelb oder gelb mit einem Stich ins Bräunliche. Es kommen jedoch auch Fälle vor, in welchen die frische Blasengalle des Menschen eine grüne Farbe hat. Die gewöhnliche Leichengalle hat eine wechselnde Farbe. Die Galle einiger Thiere hat einen eigenthümlichen Geruch. So hat z. B. die Rindergalle, besonders beim Erwärmen, einen Geruch nach Moschus. Der Geschmack der Galle ist ebenfalls bei verschiedenen Thieren ein verschiedener. Die Menschen- und Rindergallen schmecken bitter mit einem süsslichen Nachgeschmack. Die Galle von Schweinen und Kaninchen hat einen intensiven, rein bitteren Geschmack. Beim Erhitzen zum Sieden gerinnt die Galle nicht. Die Rindergalle enthält nur Spuren von echtem Mucin, und ihre schleimige Beschaffenheit rührt nach PAJKULL hauptsächlich von einem mucinähnlichen Nukleoalbumin her. In der Menschengalle hat Verf. ²⁾ dagegen echtes Mucin gefunden. Als spezifische Bestandtheile enthält die Galle: *Gallensäuren*, an Alkalien gebunden, *Gallenfarbstoffe* und im Uebrigen kleine Mengen *Lecithin*, *Cholesterin*, *Seifen*, *Neutralfette*, *Harnstoff* und *Mineralstoffe*, hauptsächlich Chloride und daneben Phosphate von Calcium, Magnesium und Eisen. Spuren von Kupfer kommen auch vor.

Lebergalle
und Blasen-
galle.

Physikali-
sche Eigen-
schaften der
Galle.

¹⁾ SCHIFF, PFLÜGER's Arch. **3**. Vergl. STADELMANN, Der Icterus und die Dissertationen seiner Schüler, namentlich WINTELER, Experimentelle Beiträge zur Frage des Kreislaufes der Galle. Inaug.-Diss. Dorpat 1892 und GERTNER, Experimentelle Beiträge zur Physiol. und Pathol. der Gallensekretion. Inaug.-Diss. Jurjew 1893. Ferner STADELMANN, Ueber den Kreislauf der Galle Zeitschr. f. Biologie **34**.

²⁾ PAJKULL, Zeitschr. f. physiol. Chem. **12**: HAMMARSTEN, l. c. Nova Act. (3) **16**.

Gallensaure Alkalien. Die bisher am besten studirten Gallensäuren können auf zwei Gruppen, die *Glykochol-* und die *Taurocholsäuregruppe*, vertheilt werden. Wie Verf.¹⁾ gefunden hat, kommt indessen bei Haiischen auch eine dritte Gruppe von Gallensäuren vor, die reich an Schwefel sind und wie die Aetherschwefelsäuren beim Sieden mit Salzsäure Schwefelsäure abspalten. Alle Glykocholsäuren sind stickstoffhaltig, aber schwefelfrei und können unter Wasseraufnahme in Glykokoll (Amidoessigsäure) und eine stickstofffreie Säure, die Cholalsäure, gespalten werden. Alle Taurocholsäuren enthalten Stickstoff und Schwefel und werden unter Wasseraufnahme in schwefelhaltiges Taurin (Amidoäthansulfonsäure) und Cholalsäure gespalten. Dass es verschiedene Glykochol- und Taurocholsäuren giebt, liegt also daran, dass es mehrere Cholalsäuren giebt.

Hauptgruppen von Gallensäuren.

Seymnolesäure.

Die bei Haiischen gefundene gepaarte Gallensäure, vom Verf. *Seymnoleschwefelsäure* genannt, liefert als nächste Spaltungsprodukte Schwefelsäure und eine stickstofffreie Substanz, *Seymnolesäure* ($C_{27}H_{46}O_5$), welche die für Cholalsäure charakteristischen Farbenreaktionen giebt.

Die verschiedenen Gallensäuren kommen in der Galle als Alkalisalze, bei Seefischen als Kalium-, aber sonst allgemein als Natriumverbindungen vor. In der Galle einiger Thiere findet sich fast nur Glykocholsäure, in der anderer nur Taurocholsäure und bei anderen Thieren ein Gemenge von beiden (vergl. unten).

Sämmtliche gallensaure Alkalien sind löslich in Wasser und Alkohol aber unlöslich in Aether. Ihre Lösung in Alkohol wird deshalb von Aether gefällt, und diese Fällung ist bei hinreichend vorsichtiger Arbeit für fast alle bisher untersuchte Gallen in Rosetten oder Ballen von feinen Nadeln oder 4—6seitigen Prismen krystallisirt erhalten worden (PLATTNER's krystallisirte Galle). Auch die frische Menschengalle krystallisirt leicht. Die Gallensäuren und deren Salze sind optisch aktiv und rechtsdrehend. Von konzentrirter Schwefelsäure werden die Gallensäuren bei Zimmertemperatur zu einer rothgelben, prachtvoll in grün fluorescirenden Flüssigkeit gelöst. Bei vorsichtigem Erwärmen mit konzentrirter Schwefelsäure und ein wenig Rohrzucker geben die Gallensäuren eine prachtvoll kirschrothe oder rothviolette Flüssigkeit. Auf diesem Verhalten gründet sich die PETENKOFER'sche Reaktion auf Gallensäuren.

Krystallisirte Galle.

Die PETENKOFER'sche *Gallensäureprobe* führt man in folgender Weise aus. In einer kleinen Porzellanschale löst man eine ganz kleine Menge Galle in Substanz direkt in wenig konzentrirter Schwefelsäure und erwärmt, oder man mischt ein wenig der gallensäurehaltigen Flüssigkeit mit konzentrirter Schwefelsäure unter besonderem Achtgeben darauf, dass in beiden Fällen die Temperatur nicht höher als $+60-70^{\circ}$ C. steigt. Dann setzt man unter Umrühren vorsichtig mit einem Glasstabe eine 10%ige Rohrzuckerlösung tropfenweise zu. Bei Gegenwart von Galle erhält man nun eine prachtvoll rothe Flüssigkeit, deren Farbe bei Zimmertemperatur nicht verschwindet, sondern gewöhnlich im Laufe eines Tages mehr blau-violett wird. Die rothe Flüssigkeit zeigt in dem

Die Pettenkoffer'sche Gallensäureprobe.

1) HAMMARSTEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 24.

Spektrum zwei Absorptionsstreifen, den einen bei F' und den anderen zwischen D und E , neben E .

Diese, ausserordentlich empfindliche Reaktion missglückt jedoch, wenn man zu stark erwärmt oder eine nicht passende Menge — besonders zu viel — Zucker zusetzt. In dem letztgenannten Falle verkohlt der Zucker leicht und die Probe wird missfarbig, braun oder schwarzbraun. Wenn die Schwefelsäure schweflige Säure oder die niedrigen Oxydationsstufen des Stickstoffes enthält, missglückt die Reaktion leicht. Mehrere andere Stoffe als die Gallensäuren, wie Eiweiss, Oelsäure, Amylalkohol, Morphin u. a., können eine ähnliche Reaktion geben, und man darf daher in zweifelhaften Fällen die spektroskopische Untersuchung der rothen Lösung nicht unterlassen.

Die PETTENKOFER'sche Gallensäureprobe beruht wesentlich darauf, dass aus dem Zucker durch die Schwefelsäure Furfurol gebildet wird, und dieser Stoff kann deshalb statt des Zuckers zu der Probe benutzt werden (MYLIUS). Nach MYLIUS und v. UDRANSZKY¹⁾ wendet man am besten eine Furfurollösung von 1 p. m. an. Man löst die Galle in Alkohol, welcher jedoch erst mit Thierkohle von Verunreinigungen befreit werden muss. Zu je 1 ccm der alkoholischen Gallenlösung in einem Reagenzgläschen setzt man 1 Tropfen Furfurollösung und 1 ccm konzentrierter Schwefelsäure und kühlt dann wenn nöthig ab, damit die Probe sich nicht zu sehr erwärme. In dieser Weise ausgeführt soll die Reaktion noch $\frac{1}{20} = \frac{1}{30}$ mg Cholalsäure anzeigen (v. UDRANSZKY). Auch andere Modifikationen der PETTENKOFER'schen Probe sind vorgeschlagen worden.

Die Reaktion
mit
Furfurol.

Glykocholsäure. Die Zusammensetzung der in der Menschen- und Rindergalle vorkommenden am meisten studirten Glykocholsäure wird durch die Formel $C_{26}H_{43}NO_6$ ausgedrückt. In der Galle der Fleischfresser fehlt die Glykocholsäure ganz oder fast ganz. Beim Sieden mit Säuren oder Alkalien wird die Glykocholsäure, der Hippursäure analog, in Cholalsäure und Glykoll zerlegt.

Glykochol-
säure.

Die Glykocholsäure krystallisirt in feinen, farblosen Nadeln oder Prismen. Sie löst sich schwer in Wasser (in etwa 300 Theilen kalten und 120 Theilen siedenden Wassers) und wird daher leicht durch Zusatz von einer verdünnten Mineralsäure zu der Lösung des Alkalisalzes in Wasser ausgefällt. Sie löst sich leicht in starkem Alkohol, aber sehr schwer in Aether. Die Lösungen haben einen bitteren, gleichzeitig süsslichen Geschmack. Die Salze der Alkalien und alkalischen Erden sind in Alkohol und Wasser löslich. Die Salze der schweren Metalle sind meistens unlöslich oder schwer löslich in Wasser. Die Lösung des Alkalisalzes in Wasser wird von Bleizucker, Kupferoxyd- und Ferrisalzen und Silbernitrat gefällt.

Eigen-
schaften und
Verhalten.

Die Reindarstellung der Glykocholsäure kann auf verschiedene Weise geschehen. Man kann also z. B. die mit Alkohol von sogenanntem Schleim befreite Galle, nach Verdunstung des Alkohols, mit Bleizuckerlösung fällen.

1) MYLIUS, Zeitschr. f. physiol. Chem. **11**; UDRANSZKY, ebenda **12**.

Darstellung der Glykocholsäure. Den Niederschlag zersetzt man dann mit Sodalösung in der Wärme, verdunstet zur Trockne und extrahirt den Rückstand mit Alkohol, welcher das Alkalglykocholat löst. Von der filtrirten Lösung wird der Alkohol abdestillirt, der Rückstand in Wasser gelöst, die Lösung mit Thierkohle entfärbt und die Glykocholsäure durch Zusatz einer verdünnten Mineralsäure aus der Lösung gefällt. Die Säure kann entweder aus kochendem Wasser beim Erkalten oder aus starkem Alkohol durch Zusatz von Aether krystallisirt erhalten werden. Hinsichtlich der anderen Darstellungsmethoden wird auf ausführlichere Handbücher hingewiesen.

Säuren der Schweinegalle. **Hyoglykocholsäure**, $C_{27}H_{43}NO_5$, hat man die krystallisirende Glykocholsäure der Schweinegalle genannt. Sie ist sehr schwerlöslich in Wasser. Die Alkalisalze, deren Lösungen einen intensiv bitteren Geschmack ohne süßlichen Nebengeschmack haben, werden von $CaCl_2$, $BaCl_2$ und $MgCl_2$ gefällt und können von Na_2SO_4 , in hinreichender Menge zugesetzt, wie eine Seife ausgesalzen werden. Neben dieser Säure kommt in der Schweinegalle noch eine andere Glykocholsäure vor (JOLIN¹⁾).

Das **Glykocholat** in der Galle der Nager wird auch von den obengenannten Erdsalzen gefällt, kann aber, wie das entsprechende Salz der Menschen- oder Rindergalle, durch Sättigung mit einem Neutralsalz (Na_2SO_4) nicht ausgeschieden werden. **Guanogalleinsäure** ist eine der Glykocholsäuregruppe vielleicht angehörige, in Perugano gefundene, nicht näher untersuchte Säure.

Taurocholsäure. **Taurocholsäure**. Die in der Galle von Menschen, Fleischfressern, Rindern und einigen anderen Pflanzenfressern, wie Schafen und Ziegen, vorkommende Taurocholsäure hat die Zusammensetzung $C_{26}H_{45}NSO_7$. Beim Sieden mit Säuren und Alkalien spaltet sie sich in Cholsäure und Taurin.

Eigen-schaftennnd Verhalten. Die Taurocholsäure kann, wenn auch nur schwierig, in feinen, an der Luft zerfließenden Nadeln erhalten werden (PARKE²⁾. Sie ist in Wasser sehr leicht löslich und kann ihrerseits auch die schwer lösliche Glykocholsäure in Lösung halten. Dies ist der Grund, warum ein Gemenge von Glykocholat mit einer genügenden Menge von Taurocholat, wie es oft in der Rindergalle vorkommt, nicht von einer verdünnten Säure gefällt wird. Die Taurocholsäure ist leicht löslich in Alkohol, aber unlöslich in Aether. Die Lösungen haben einen bitter-süßlichen Geschmack. Die Salze sind im Allgemeinen leicht löslich in Wasser und die Lösungen der Alkalisalze werden nicht von Kupfersulfat, Silbernitrat oder Bleizucker gefällt. Bleiessig erzeugt dagegen einen in siedendem Alkohol löslichen Niederschlag.

Darstellung der Taurocholsäure. Zur Darstellung der Taurocholsäure geht man am besten von der entfärbten, krystallisirten Hundegalle, welche angeblich nur Taurocholat enthält, aus. Die Lösung solcher Galle wird mit Bleiessig und Ammoniak gefällt und der gewaschene Niederschlag in siedendem Alkohol gelöst. Das Filtrat behandelt man mit H_2S , das neue Filtrat wird in gelinder Wärme bis auf ein kleines Volumen verdunstet und mit einem Ueberschuss von wasserfreiem Aether versetzt, da die Säure bisweilen theilweise krystallisirt.

Chenotaurocholsäure hat man eine in der Gänsegalle als die wesentlichste Gallensäure derselben vorkommende Säure von der Formel $C_{29}H_{49}NSO_6$ genannt. Diese, wenig studirte Säure ist amorph, löslich in Wasser und Alkohol.

Wie oben mehrmals gesagt worden, spalten sich die zwei Gallensäuren beim Sieden mit Säuren oder Alkalien in stickstofffreie Cholsäure und Glyko-

¹⁾ Zeitschr. f. physiol. Chem. **12** u. **13**.

²⁾ HOPPE-SEYLER, Med. chem. Untersuch. S. 160.

koll, bezw. Taurin. Es folgt also zunächst, diese Spaltungsprodukte zu besprechen.

Cholalsäure oder Cholsäure. Die gewöhnliche, als Zersetzungsprodukt der Menschen- und Rindergalle erhaltene Cholalsäure, welche in dem Darm-inhalte regelmässig und im Harne bei Ikterus vorkommt, hat nach STRECKER und den meisten neueren Forschern die Zusammensetzung $C_{24}H_{40}O_5$. Nach MYLIUS¹⁾ ist die Cholalsäure eine einbasische Alkoholsäure mit einer sekundären und

zwei primären Alkoholgruppen. Ihre Formel kann deshalb auch $C_{20}H_{31} \left\{ \begin{array}{l} \text{CHOH} \\ (\text{CH}_2\text{OH})_2 \\ \text{COOH} \end{array} \right.$

geschrieben werden. Bei der Oxydation kann sie erst *Dehydrocholalsäure* (Verf.) und dann *Biliansäure* (CLEVE) liefern. Die Formeln dieser Säuren sind (wenn man C_{24} in der Cholalsäure annimmt) $C_{24}H_{34}O_5$ und $C_{24}H_{34}O_8$.

Bei stärkerer Oxydation erhält man die noch nicht näher studirte *Cholesterinsäure*, und endlich behauptet SÉNKOWSKI als Oxydationsprodukt Phalsäure erhalten zu haben, eine Angabe, die BULNHEIM indessen nicht bestätigen konnte²⁾. Cholalsäure.

Durch Reduktion (bei der Fäulniss) kann aus der Cholalsäure die *Desorycholalsäure*, $C_{24}H_{40}O_4$, entstehen (MYLIUS). Durch Reduktion mit Jodwasserstoff und rothem Phosphor erhielt PREGL ein Produkt, welches er als eine Mono-

karbonsäure von der Formel $C_{20}H_{31} \left\{ \begin{array}{l} \text{CH}_2 \\ (\text{CH}_2)_2 \\ \text{COOH} \end{array} \right.$ betrachtet. SÉNKOWSKI hat durch

Reduktion das Anhydrid einer Säure von der Formel $C_{24}H_{40}O_2$, die er *Cholylsäure* nennt, erhalten³⁾.

Die Cholalsäure krystallisirt theils mit 1 Molekül Wasser in rhombischen Tafeln oder Prismen und theils in grossen rhombischen Tetraëdern oder Oktaëdern mit 1 Mol. Krystallalkohol (MYLIUS). Diese Krystalle werden an der Luft bald undurchsichtig, porzellanweiss. Sie lösen sich sehr schwer in Wasser (in 4000 Theilen kaltem und 750 Theilen kochendem), ziemlich leicht in Alkohol, aber sehr schwer in Aether. Die amorphe Cholalsäure ist weniger schwerlöslich. Die Lösungen haben einen süsslich-bitteren Geschmack. Die Krystalle verlieren den Krystallalkohol erst bei langdauerndem Erhitzen auf 100—120° C. Die wasser- und alkoholfreie Säure schmilzt bei + 195° C. Mit Jod geht sie eine charakteristische Verbindung ein (MYLIUS).

Krystallisirte Cholalsäure.

Die Alkalisalze sind leicht löslich in Wasser, können aber von konzentrirten Alkalilaugen oder Alkalikarbonatlösungen wie eine ölige, beim Erkalten krystallinisch erstarrende Masse ausgeschieden werden. In Alkohol sind die Alkalisalze weniger leicht löslich und beim Verdunsten der Lösung können sie

Salze der Cholalsäure.

1) Die Untersuchungen von STRECKER über die Gallensäuren finden sich in *Annal. d. Chem. u. Pharm.* **65**, **67** u. **70**; MYLIUS, *Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch.* **19**.

2) HAMMARSTEN, ebenda **14**; CLEVE, *Bull. Soc. chim.* **35**; SÉNKOWSKI, *Monatshefte f. Chem.* **17**; BULNHEIM, *Zeitschr. f. physiol. Chem.* **25**, wo man auch die Litteratur über Cholesterinsäure findet.

3) MYLIUS l. c.; PREGL, *Pflegers Arch.* **71**; SÉNKOWSKI, *Monatshefte f. Chem.* **19**.

krystallisiren. Die spez. Drehung des Natriumsalzes ist: (α) $D = + 31,4^{01}$. Die Lösung der Alkalisalze in Wasser wird, wenn sie nicht zu verdünnt ist, von Bleizucker und von Chlorbaryum sogleich oder nach einiger Zeit gefällt. Das Baryumsalz krystallisirt in feinen, seidglänzenden Nadeln; es ist ziemlich schwer löslich in kaltem, etwas leichter löslich in warmem Wasser. In warmem Alkohol ist das Baryumsalz, wie auch das in Wasser unlösliche Bleisalz, löslich.

Darstellung. Die Darstellung geschieht am besten aus Rindergalle nach folgendem, von MYLIUS²⁾ herrührendem Verfahren. Man kocht die Galle 24 Stunden lang mit dem 5. Theil ihres Gewichtes 30 p. c-iger Natroulauge unter Erneuerung des verdampfenden Wassers. Darauf sättigt man die Flüssigkeit mit CO_2 und verdunstet fast zur Trockene. Den Rückstand zieht man mit 96 p. c-igem Alkohol aus, darauf verdünnt man die alkoholische Lösung mit Wasser, bis höchstens 20 p. c. Alkohol in der Lösung sich befinden, und fällt darauf mit BaCl_2 -Lösung vollständig aus. Der Niederschlag, welcher neben Fettsäuren die Choleinsäure enthält, wird abfiltrirt und aus dem Filtrate die Cholalsäure mit Salzsäure ausgefällt. Nachdem die Säure allmählich krystallinisch geworden ist, krystallisirt man sie wiederholt aus Alkohol oder Methylalkohol um.

Choleinsäure. hat LATSCHINOFF eine andere Cholalsäure — von der Formel $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_4$ nach LASSAR-COHN³⁾ — genannt. Diese Säure, welche in wechselnder, aber stets geringer Menge in der Rindergalle vorkommt und welche vielleicht mit der Desoxycholalsäure identisch ist, giebt bei ihrer Oxydation erste *Dehydrocholcinsäure* $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_4$ und dann *Cholansäure* $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_8$.

Darstellung. Aus dem, bei Darstellung der Cholalsäure erwähnten Baryumniederschlage erhält man Choleinsäure, wenn man erst die Baryumsalze mit Natriumkarbonat in Natriumsalze überführt, dann durch fraktionirte Fällung mit Baryumacetat die Fettsäuren ausfällt, aus dem Filtrate die Choleinsäure mit Salzsäure ausscheidet und aus Eisessig wiederholt umkrystallisirt.

Fellinsäure. $\text{C}_{23}\text{H}_{40}\text{O}_4$, nennt SCHOTTEN eine Cholalsäure, welche er neben der gewöhnlichen aus Menschengalle dargestellt hat. Die Säure krystallisirt, ist unlöslich in Wasser und liefert sehr schwer lösliche Baryum- und Magnesiumsalze. Sie giebt die PETTENKOFER'sche Reaction weniger leicht und mit einer mehr rothblauen Farbe.

Fellinsäure. Die gepaarten Säuren der Menschengalle sind nicht näher untersucht. Allem Anscheine nach enthält aber die Menschengalle bei verschiedenen Gelegenheiten verschiedene gepaarte Gallensäuren, denn in einigen Fällen werden die gallensauren Salze der Menschengalle von BaCl_2 gefällt, in anderen dagegen nicht. Nach den neuesten Angaben von LASSAR-COHN⁴⁾ konnte er aus Menschengalle drei Cholalsäuren darstellen, nämlich gewöhnliche Cholalsäure, Choleinsäure und Fellinsäure.

1) Vergl. VAHLEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. **21**.

2) Zeitschr. f. physiol. Chem. **12**; vergl. ferner VAHLEN und PREGL l. c.

3) LATSCHINOFF, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. **18** u. **20**; LASSAR COHN, ebenda **26** und Zeitschr. f. physiol. Chem. **17**; vergl. auch VAHLEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. **23**.

4) SCHOTTEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. **11**; LASSAR-COHN, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. **27**.

Lithofellinsäure, $C_{20}H_{36}O_4$, hat man eine in orientalischen Bezoarsteinen vorkommende, in Wasser unlösliche, in Alkohol verhältnissmässig leicht, in Aether dagegen nur wenig lösliche, der Cholalsäure verwandte Säure genannt¹⁾. Lithofellinsäure.

Der Hyoglykochol- und Chenotaurocholsäure wie auch der Glykocholsäure der Galle der Nager entsprechen besondere Cholalsäuren.

Beim Sieden mit Säuren, bei der Fäulniss im Darne und beim Erhitzen verlieren die Cholalsäuren Wasser und gehen in Andrydride, sogen. *Dyslysine*, über. Das, der gewöhnlichen Cholalsäure entsprechende Dyslysin, $C_{24}H_{36}O_3$, welches in den Exkrementen vorkommt, ist amorph, unlöslich in Wasser und Alkalien. *Choloidinsäure*, $C_{24}H_{38}O_4$, hat man ein erstes Anhydrid oder eine Zwischenstufe bei der Dyslysinbildung genannt. Beim Sieden mit Alkalilauge werden die Dyslysine in die entsprechenden Cholalsäuren zurückverwandelt. Dyslysin und Choloidinsäure.

Glykokoll, $C_2H_5NO_2$, oder Amidoessigsäure, $NH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH$, auch Glycin oder Leimzucker genannt, ist in den Muskeln von *Pecten irradians* gefunden worden, hat aber sein hauptsächlichstes Interesse als Zersetzungsprodukt gewisser Proteinstoffe — Leim, Elastin, Fibroin und Spongion — wie auch der Hippursäure oder Glykocholsäure bei deren Spaltung durch Sieden mit Säuren. Glykokoll.

Das Glykokoll stellt farblose, oft grosse, harte Krystalle von rhomboëdrischer Form oder 4seitige Prismen dar. Die Krystalle schmecken süss und lösen sich leicht in kaltem (4,3 Theilen) Wasser. In Alkohol und Aether sind sie unlöslich; in warmem Weingeist lösen sie sich schwer. Das Glykokoll verbindet sich mit Säuren und Basen. Unter den letztgenannten Verbindungen sind zu nennen die Verbindungen mit Kupfer und Silber. Das Glykokoll löst Kupferoxydhydrat in alkalischer Flüssigkeit, reduzirt es aber nicht in der Siedehitze. Eine siedend heisse Lösung von Glykokoll löst eben gefälltes Kupferoxydhydrat zu einer blauen Flüssigkeit, aus welcher nach genügender Konzentration beim Erkalten blaue Nadeln herauskrystallisiren. Die Verbindung mit Chlorwasserstoffsäure ist in Wasser und in Alkohol löslich. Eigenschaffen und Verbindungen.

Die Darstellung des Glykokolls geschieht am besten aus Hippursäure durch Sieden derselben 10—12 Stunden hindurch mit 4 Theilen verdünnter Schwefelsäure, 1:6. Nach dem Erkalten trennt man die Benzoesäure ab, konzentriert das Filtrat, entfernt den Rest der Benzoesäure durch Ausschütteln mit Aether, entfernt die Schwefelsäure mit $BaCO_3$ und verdunstet das Filtrat zur Krystallisation. Darstellung des Glykokolls.

Zur Darstellung und quantitativen Bestimmung des Glykokolls aus Gelatine kann man es nach CH. FISCHER und GONNERMANN²⁾ mittels Benzoylchlorid und Natronlauge in Hippursäure überführen und die letztere nach dem Ansäuern mit Schwefelsäure in Essigäther aufnehmen.

Taurin, $C_2H_7NSO_3$, oder Amidoäthansulfonsäure, $NH_2 \cdot C_2H_4 \cdot SO_2OH$. Dieser Stoff ist vorzugsweise als Spaltungsprodukt der Taurocholsäure bekannt und kann in geringer Menge in dem Darminhalte vorkommen. Man hat das

1) Vergl. JÜNGER und KLAGES, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. **28** (ältere Litteratur).

2) CH. FISCHER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **19**. GONNERMANN, PFLÜGER's Arch. **59**.

Taurin. Taurin ferner in Lungen und Nieren von Rindern und im Blute und Muskeln kaltblütiger Tiere gefunden.

Eigen-
schaften und
Verbind-
ungen.

Das Taurin krystallisirt in farblosen, oft sehr grossen, glänzenden, 4—6-seitigen Prismen. Es löst sich in 15—16 Theilen Wasser von gewöhnlicher Temperatur, bedeutend leichter in warmem Wasser. In absolutem Alkohol und in Aether ist es unlöslich; in kaltem Weingeist löst es sich wenig, leichter in warmem. Beim Sieden mit starker Alkalilauge liefert es Essigsäure und schweflige Säure, nicht aber Schwefelalkali. Der Gehalt an Schwefel kann als Schwefelsäure nach dem Schmelzen mit Salpeter und Soda nachgewiesen werden. Das Taurin verbindet sich mit Metalloxyden. Die Verbindung mit Quecksilberoxyd ist weiss, unlöslich und entsteht wenn eine Taurinlösung mit eben gefällttem Quecksilberoxyd gekocht wird (J. LANG¹). Diese Verbindung kann zum Nachweis von Taurin verwerthet werden. Das Taurin wird von Metallsalzen nicht gefällt.

Darstellung
von Taurin-
und Glyko-
koll.

Die Darstellung des Taurins aus Galle ist sehr leicht. Man kocht die Galle einige Stunden mit Salzsäure. Das von Dyslysin und Choloïdinsäure getrennte Filtrat konzentriert man stark auf dem Wasserbade und filtrirt warm von auskrystallisirtem Kochsalz und anderer Fällung ab. Dann verdunstet man zur Trockne und behandelt den Rückstand mit starkem Alkohol, von welchem salzsaures Glykokoll gelöst wird, während das Taurin zurückbleibt. (Die alkoholische Lösung von salzsaurem Glykokoll kann auf Glykokoll derart verarbeitet werden, dass man nach dem Verdunsten des Alkohols den Rückstand in Wasser löst, die Lösung mit Bleioxydhydrat zersetzt, filtrirt, die Lösung des Glykokollbleioxydes mit H₂S entbleit und das neue Filtrat stark konzentriert. Die ausgeschiedenen Krystalle werden dann gelöst, mit Thierkohle entfärbt und die Lösung zur Krystallisation verdunstet.) Der obige, das Taurin enthaltende Rückstand wird in möglichst wenig warmem Wasser gelöst, warm filtrirt und mit überschüssigem Alkohol versetzt. Der unmittelbar hierbei entstehende, krystallinische Niederschlag wird schleunigst abfiltrirt, und es scheidet sich nun das Taurin während des Erkaltens in sehr langen Nadeln oder Prismen aus. Die Krystalle werden leicht durch Umkrystallisation aus wenig warmem Wasser rein weiss erhalten.

Da das Taurin keine positiven Reaktionen zeigt, erkennt man es hauptsächlich an der Krystallform, der Löslichkeit in Wasser und Unlöslichkeit in Alkohol, ferner an der Verbindung mit Quecksilberoxyd, der Nichtfällbarkeit durch Metallsalze und vor allem dem Schwefelgehalte.

Nachweis der Gallensäuren in thierischen Flüssigkeiten.

Um die Gallensäuren dermassen rein erhalten zu können, dass die PETTENKOFER'sche Reaktion angestellt werden kann, muss zuerst alles Eiweiss und Fett entfernt werden. Um das Eiweiss zu entfernen, macht man die Flüssigkeit erst neutral und fügt dann einen so grossen Ueberschuss von Alkohol zu, dass das Gemenge mindestens 85 Vol. Prozent wasserfreien Alkohol enthält. Man filtrirt, extrahirt das gefällte Eiweiss von Neuem mit Alkohol, vereinigt sämmtliche Filtrate, destillirt den Alkohol ab und verdunstet zur Trockne. Der Rückstand wird mit starkem Alkohol vollständig erschöpft, filtrirt und aus dem Filtrate der Alkohol vollständig verdunstet. Der Rückstand wird in Wasser gelöst,

Nachweis
der Gallen-
säuren.

1) Vergl. MALY's Jahresber. 6.

wenn nöthig filtrirt und die Lösung mit Bleiessig und Ammoniak gefällt. Den gewaschenen Niederschlag löst man in siedendem Alkohol, filtrirt warm und setzt einige Tropfen Sodalösung zu. Dann verdampft man zur Trockne, extrahirt den Rückstand mit absolutem Alkohol, filtrirt und setzt Aether im Ueberschuss zu. Der nun entstehende Niederschlag kann zu der PETTENKOFER'schen Probe verwendet werden. Es ist nicht nöthig, die Krystallisation abzuwarten, vor allem aber darf man nicht eine in der Flüssigkeit auftretende Krystallisation ohne weiteres für krystallisirte Galle halten. Es können nämlich auch Nadeln von Alkaliacetat sich ausscheiden. Ueber den Nachweis von Gallensäuren im Harne vergl. Kap. 15.

Gallenfarbstoffe. Die bisher bekannten Gallenfarbstoffe sind verhältnissmässig zahlreich, und allem Anscheine nach giebt es deren noch mehrere. Die Mehrzahl der bekannten Gallenfarbstoffe kommt indessen nicht in der normalen Galle, sondern entweder in alter Leichengalle oder auch und zwar vorzugsweise in Gallenkonkrementen vor. Die unter physiologischen Verhältnissen in der Menschengalle vorkommenden Farbstoffe sind das rothgelbe *Bilirubin*, das grüne *Biliverdin* und bisweilen auch ein dem *Hydrobilirubin* nahestehender Farbstoff. Die in Gallensteinen gefundenen Farbstoffe sind (ausser dem *Bilirubin* und dem *Biliverdin*) *Bilifuscin*, *Biliprasin*, *Bilihumin*, *Bilicyanin* (und *Choletelin*?). Ausserdem sind von einigen Forschern auch andere, noch weniger studirte Farbstoffe in der Galle von Menschen und Thieren beobachtet worden. Die zwei obengenannten physiologischen Farbstoffe, das Bilirubin und Biliverdin, sind es auch, welche die goldgelbe oder orange gelbe, bezw. grüne Farbe der Galle bedingen. Sind, wie dies am öftesten in der Rindergalle der Fall ist, beide Farbstoffe gleichzeitig in der Galle anwesend, so können sie die verschiedenen Nuancen zwischen rothbraun und grün hervorrufen.

Physiologische und pathologische Gallenfarbstoffe.

Bilirubin. Dieser, von verschiedenen Forschern mit verschiedenen Namen, wie Cholepyrrhin, Biliphäin, Bilifulvin und Hämatoïdin bezeichnete Farbstoff hat nach der gewöhnlichen Ansicht die Formel $C_{16}H_{18}N_2O_3$ (MALY). Das Bilirubin kommt vorzugsweise in den Gallensteinen als Bilirubinkalk vor. Es findet sich ferner in der Lebergalle wohl aller Vertebraten, in der Blasengalle besonders beim Menschen und bei den Fleischfressern, welche jedoch bisweilen im nüchternen Zustande oder beim Hungern in der Blase eine grüne Galle haben. Es kommt auch in dem Dünndarminhalte, im Blutserum der Pferde, in alten Blutextravasaten (als Hämatoïdin) und beim Icterus in dem Harne und in den gelbgefärbten Geweben vor. Das Bilirubin stammt allem Anscheine nach von dem Hämatin her, welchem es sehr nahe steht. Von Wasserstoff in Statu nascendi wird es in *Hydrobilirubin* $C_{32}H_{40}N_4O_7$ (MALY) übergeführt, welches sowohl mit dem Harnfarbstoffe *Urobilin* wie mit dem im Darminhalte gefundenen *Stercobilin* (MASIUS und VANLAIR¹⁾) grosse Aehnlichkeit zeigt. Durch Oxydation entstehen aus dem Bilirubin Biliverdin und andere Farbstoffe (vergl. unten).

Vorkommen des Bilirubins.

¹⁾ MALY, Wiener Sitzungsber. 57 und Annal. d. Chem. 163; MASIUS und VANLAIR, Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1871 S. 369.

Bilirubin-
krystalle.

Das Bilirubin ist theils amorph und theils krystallinisch. Das amorphe Bilirubin ist ein rothgelbes Pulver von fast derselben Farbe wie amorphes Schwefelantimon; das krystallisirende hat fast die Farbe der krystallisirten Chromsäure. Die Krystalle, welche leicht durch spontane Verdunstung einer Lösung von Bilirubin in Chloroform erhalten werden können, sind rothgelbe, rhombische Tafeln, deren stumpfe Winkel oft abgerundet sind.

Eigen-
schaften des
Bilirubins.

Das Bilirubin ist unlöslich in Wasser und kommt in thierischen Flüssigkeiten als lösliches Bilirubinalkali vor. Es ist wenig löslich in Aether, etwas löslicher in Alkohol, leicht löslich in Chloroform, besonders in der Wärme, weniger leicht löslich in Benzol, Schwefelkohlenstoff, Amylalkohol, fetten Oelen und Glycerin. Seine Lösungen zeigen keine Absorptionsstreifen, sondern nur eine kontinuierliche Absorption von dem rothen zu dem violetten Ende des Spektrums, und sie haben noch bei starker Verdünnung (1 : 500 000) in einer 1,5 cem dicken Schicht eine deutlich gelbe Farbe. Setzt man einer verdünnten Lösung von Bilirubinalkali in Wasser Ammoniak in Ueberschuss und darauf Chlorzinklösung hinzu, so wird die Lösung erst tiefer orange gefärbt, ändert aber allmählich ihre Farbe und wird zuerst olivenbraun und darauf grün. In dem Spektrum, dessen violetter und blauer Theil erst stark verdunkelt wird, sieht man nun die Streifen des alkalischen Cholecyanins (vergl. unten) oder jedenfalls den Streifen dieses Farbstoffes in Roth zwischen *C* und *D*, nahe an *C*. Dies ist eine gute Reaktion auf Bilirubin. Die Verbindungen des Bilirubins mit Alkali sind unlöslich in Chloroform, und durch Schütteln mit verdünnter Alkalilauge kann man das Bilirubin aus seiner Lösung in Chloroform entfernen (Unterschied von Lutein). Lösungen von Bilirubinalkali in Wasser werden von den löslichen Salzen der alkalischen Erden wie auch von Metallsalzen gefällt.

Lässt man eine alkalische Bilirubinlösung mit der Luft in Berührung stehen, so wird allmählich Sauerstoff aufgenommen und grünes Biliverdin gebildet. Dieser Vorgang wird durch Erwärmen beschleunigt. Auch unter anderen Verhältnissen entsteht durch Oxydation aus dem Bilirubin Biliverdin. Dem Aussehen nach ähnliche, grüne Farbstoffe entstehen auch bei Einwirkung von anderen Reagenzien, wie Cl, Br und J. In diesen Fällen scheint es jedoch nicht um Biliverdin, sondern um Substitutionsprodukte des Bilirubins sich zu handeln (THUDICHUM, MALY¹).

Die
Gemelin-
sche Reak-
tion.

Die GMELIN'sche *Gallenfarbstoffreaktion*. Ueberschichtet man in einem Reagenzglase Salpetersäure, welche etwas salpetrige Säure enthält, vorsichtig mit einer Lösung von Bilirubinalkali in Wasser, so erhält man an der Berührungsstelle beider Flüssigkeiten nach einander eine Reihe von farbigen Schichten, welche von Oben nach Unten gerechnet folgende Reihenfolge einnehmen: grün, blau, violett, roth und rothgelb. Diese Farbenreaktion, die

¹) THUDICHUM, Journ. of chem. Soc. (2) 13 und Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) 53. MALY, Wien Sitzungsber. 72.

GMELIN'sche Probe. ist sehr empfindlich und gelingt noch gut bei Gegenwart von 1 Theil Bilirubin in 80000 Theilen Flüssigkeit. Der grüne Ring darf nie fehlen, aber auch der rothviolette muss gleichzeitig vorhanden sein, weil sonst eine Verwechslung mit dem Lutein, welches einen blauen oder grünlichen Ring giebt, geschehen kann. Die Salpetersäure darf nicht zu viel salpetrige Säure enthalten, weil die Reaktion dann so rasch verläuft, dass sie nicht typisch wird. Alkohol darf nicht zugegen sein, weil er bekanntlich mit der Säure ein Farbenspiel in grün oder blau hervorrufen kann.

Die Reaktion von HAMMARSTEN. Man bereitet sich erst eine Säure, die aus 1 Vol. Salpetersäure und 19 Vol. Salzsäure (jede Säure von etwa 25%) besteht. Von diesem Säuregemenge, welches wenigstens ein Jahr aufbewahrt werden kann, mischt man — jedoch erst nachdem es durch Stehen gelblich geworden ist — 1 Vol. mit 4 Vol. Alkohol. Setzt man zu einigen ccm dieser sauren farblosen Lösung einige Tropfen Bilirubinlösung hinzu, so nimmt sie sogleich eine dauerhafte, schön grüne Farbe an. Durch Zusatz von steigenden Mengen des Säuregemenges zu dieser grünen Flüssigkeit kann man sehr leicht nach einander und beliebig langsam sämtliche Farben der GMELIN'schen Skala bis zum Choletelin hervorrufen.

Reaktion
von Ham-
marsten.

Die HUPPERT'sche Reaktion. Wird eine Lösung von Bilirubinalkali mit Kalkmilch oder mit Chlorcalcium und Ammoniak versetzt, so entsteht ein aus Bilirubinkalk bestehender Niederschlag. Bringt man diesen Niederschlag nach dem Auswaschen mit Wasser noch feucht in ein Reagenzgläschen, füllt dieses bis zur Hälfte mit Alkohol, welcher mit Salzsäure angesäuert worden ist, und erhitzt genügend lange zum Sieden, so nimmt die Flüssigkeit eine smaragdgrüne oder blaugrüne Farbe an.

DieHuppert-
sche Reak-
tion.

Bezüglich einiger Modifikationen der GMELIN'schen Probe und einiger anderen Gallenfarbstoffreaktionen wird auf das Kap. 15 (Harn) verwiesen.

Das, die GMELIN'sche Probe charakterisirende Farbenspiel wird der allgemeinen Ansicht nach durch eine Oxydation hervorgerufen. Die erste Oxydationsstufe stellt das grüne Biliverdin dar. Dann folgt ein blauer Farbstoff, welcher von HEINSIUS und CAMPBELL *Bilicyanin*, von STOKVIS *Cholecyanin* genannt worden und ein charakteristisches Absorptionsspektrum zeigt. Die neutralen Lösungen dieses Farbstoffes sind nach STOKVIS blaugrün oder stahlblau mit prachtvoller rother Fluorescenz. Die alkalischen Lösungen sind grün und fluoresciren unbedeutend. Die alkalischen Lösungen zeigen drei Absorptionsstreifen, einen, scharf und dunkel, in Roth zwischen *C* und *D* nahe an *C*, einen zweiten, weniger scharf, *D* deckend und einen dritten zwischen *E* und *F*, nahe an *E*. Die stark sauren Lösungen sind violettblau und zeigen deutlich zwei, von JAFFÉ beschriebene Streifen zwischen den Linien *C* und *E*, durch einen schmalen, nahe bei *D* befindlichen Zwischenraum von einander getrennt. Ein dritter Streifen zwischen *b* und *F* ist schwer zu sehen. Als nächste Oxydationsstufe nach diesem blauen Farbstoffe tritt ein rothes Pigment auf und endlich erhält man als letztes Oxydationsprodukt ein gelblichbraunes, von MALY

Oxydations-
produktedes
Bilirubins.

Choletelin genanntes Pigment, welches in neutraler, alkoholischer Lösung keinen, in saurer Lösung dagegen einen Streifen zwischen *b* und *F'* zeigt. Durch Oxydation des Cholecyauins mit Bleihyperoxyd kann man nach STOKVIS¹⁾ ein von ihm Choletelin genanntes Produkt erhalten, welches dem später zu besprechenden Harnurobin sehr ähnlich ist.

Darstellung
des Bilirubins.

Die Darstellung des Bilirubins geschieht am besten aus Gallensteinen von Rindern, welche Konkrementen sehr reich an Bilirubinkalk sind. Die fein gepulverten Konkrementen werden (hauptsächlich zur Entfernung von Cholesterin und Gallensäuren) erst mit Aether und dann mit siedendem Wasser erschöpft. Dann behandelt man das Pulver mit Salzsäure, welche das Pigment frei macht, wäscht vollständig mit Wasser und Alkohol aus, trocknet und extrahirt anhaltend mit siedendem Chloroform. Nach dem Abdestilliren des Chloroforms aus der filtrirten Lösung behandelt man den gepulverten Rückstand mit absolutem Alkohol zur Entfernung des Bilifuscins, löst das rückständige Bilirubin in wenig Chloroform, fällt es aus dieser Lösung mit Alkohol, wiederholt dieses Verfahren wenn nöthig, löst das Bilirubin zuletzt in siedendem Chloroform und lässt es beim Erkalten auskrystallisiren. Die quantitative Bestimmung des Bilirubins kann auf spektrophotometrischem Wege nach den für den Blutfarbstoff angegebenen Gründen geschehen.

Biliverdin.

Biliverdin. $C_{16}H_{18}N_2O_4$. Dieser Stoff, welcher durch Oxydation des Bilirubins entsteht, kommt in der Galle mehrerer Thiere, in erbrochenem Mageninhalt, in der Placenta der Hüudin (?), in Vogeleierschalen, im Harne bei Ikterus und bisweilen in Gallensteinen, wenn auch nur in untergeordneter Menge, vor. Durch Oxydation von Gallenfarbstoff, hauptsächlich Biliverdin, erhielt KÜSTER²⁾ eine stickstoffhaltige Säure, die *Biliverdinsäure*, $C_8H_9NO_4$.

Eigen-
schaften und
Reaktionen.

Das Biliverdin ist amorph, es ist wenigstens nicht in gut ausgebildeten Krystallen erhalten worden. Es ist unlöslich in Wasser, Aether und Chloroform (dies gilt wenigstens für das aus Bilirubin künstlich dargestellte Biliverdin), löst sich aber in Alkohol oder Eisessig mit schön grüner Farbe. Von Alkalien wird es mit braungrüner Farbe gelöst und es wird aus dieser Lösung von Säuren, wie auch von Calcium-, Baryum- und Bleisalzen gefällt. Das Biliverdin giebt die HUPPERT'sche und GMELIN'sche Reaction wie auch die Reaction des Verfs. mit der blauen Farbe anfangend. Von Wasserstoff in statu nascenti wird es in Hydrobilirubin übergeführt. Beim Stehen der grünen Galle, wie auch durch Einwirkung von Ammoniumsulfhydrat, kann das Biliverdin zu Bilirubin reduziert werden (HAYCRAFT und SCOFIELD³⁾).

Darstellung
des Biliverdins.

Die Darstellung des Biliverdins gelingt am einfachsten, wenn man eine alkalische Bilirubinlösung in dünner Schicht in einer Schale an der Luft stehen lässt, bis die Farbe braungrün geworden ist. Die Lösung wird dann mit Chlorwasserstoffsäure gefällt, der Niederschlag mit Wasser ausgewaschen, bis keine HCl-Reaction mehr erhalten wird, in Alkohol gelöst und durch Zusatz von

1) HEINSIUS und CAMPBELL, PFLÜGER's Arch. 4. STOKVIS, Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1872 S. 785; ebenda 1873 S. 211 u. 449. JAFFÉ, ebenda 1868; MALY, Wiener Sitzungsber. 59.

2) Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 30.

3) Centralbl. f. Physiol. 3 S. 222 und Zeitschr. f. physiol. Chem. 14.

Wasser der Farbstoff wieder ausgeschieden. Etwa verunreinigendes Bilirubin kann mit Chloroform entfernt werden. HUGOUNENQ und DOYON¹⁾ stellen das Biliverdin aus dem Bilirubin mit Natriumhyperoxyd und ein wenig Salzsäure dar.

Bilifuscin hat STÄDELER²⁾ einen amorphen, braunen, in Alkohol und Alkalien löslichen, in Wasser und Aether fast unlöslichen und in Chloroform (wenn nicht gleichzeitig Bilirubin zugegen ist) sehr schwer löslichen Farbstoff genannt. In reinem Zustande giebt das Bilifuscin die GMELIN'sche Reaktion nicht. Es ist in alter Leichengalle und in Gallensteinen gefunden worden. *Biliprasin* ist ein grüner, von STÄDELER aus Gallensteinen dargestellter Farbstoff, welcher gewöhnlich als ein Gemenge von Biliverdin und Bilifuscin betrachtet wird. Nach DASTRE und FLORESCO³⁾ soll dagegen das Biliprasin eine Zwischenstufe zwischen Bilirubin und Biliverdin sein. Es kommt nach ihnen als physiologischer Farbstoff in der Blasengalle mehrerer Thiere vor und entsteht durch Oxydation des Bilirubins. Diese Oxydation soll auch durch ein in der Galle vorhandenes Oxydationsferment bewirkt werden können. *Biliumin* nannte STÄDELER den braunen, amorphen Rückstand, welcher nach dem Ausziehen der Gallensteine mit Chloroform, Alkohol und Aether zurückbleibt. Es giebt die GMELIN'sche Probe nicht. Das *Bilicyanin* ist auch in Gallensteinen (vom Menschen) gefunden worden (HEINSIUS und CAMPBELL). *Cholohämatin* nennt MAC MUNN⁴⁾ einen in Schaf- und Rindergalle oft vorkommenden, durch vier Absorptionsstreifen gekennzeichneten Farbstoff, welcher auch aus dem Hämatin durch Einwirkung von Natriumamalgam entstehen soll. In trockenem Zustande, durch Verdunstung der Chloroformlösung gewonnen, ist er grün, in alkoholischer Lösung olivenbraun.

Sonstige
Gallenfarb-
stoffe.

Zum Nachweis der Gallenfarbstoffe in thierischen Flüssigkeiten oder Geweben benutzt man gewöhnlich die GMELIN'sche oder die HUPPERT'sche Reaktion. Die erste kann in der Regel direkt ausgeführt werden, und die Gegenwart von Eiweiss stört nicht, sondern lässt im Gegentheil das Farbenspiel noch deutlicher hervortreten. Bei gleichzeitiger Anwesenheit von Blutfarbstoff kann man die Gallenfarbstoffe erst durch Zusatz von Natriumdiphosphat und Kalkmilch ausfällen. Den, die Gallenfarbstoffe enthaltenden Niederschlag kann man dann direkt zu der HUPPERT'schen Reaktion verwenden oder man kann auch, was noch einfacher und sicherer ist, ein wenig des Niederschlages in dem Reagenze des Verfs. lösen. Im Blute weist man nach HEDENUS⁵⁾ das Bilirubin in der Weise nach, dass man mit Alkohol die Proteinstoffe ausfällt, das Filtrat mit Salzsäure oder Schwefelsäure ansäuert und kocht. Die Flüssigkeit nimmt dabei eine grüne Farbe an. Serum und seröse Flüssigkeiten können nach Zusatz von Alkohol und ein wenig Säure direkt gekocht werden.

Nachweis
der Gallen-
farbstoffe.

Ausser den Gallensäuren und den Gallenfarbstoffen kommen in der Galle auch *Cholesterin*, *Lecithin*, *Palmitin*, *Stearin*, *Ölein* und die *Seifen* der entsprechenden *Fettsäuren* vor. In der Rindergalle hat LASSAR-COHN⁶⁾ auch *Myristinsäure* gefunden. Wenigstens bei einigen Thieren enthält die Galle ein *diastatisches Enzym*. *Cholin* und *Glycerinphosphorsäure* dürften wohl, wenn sie vorhanden sind, als Zersetzungsprodukte des Lecithins zu betrachten sein. *Harnstoff* kommt, wenn auch nur spurenweise, als physiologischer Bestandtheil der Menschen-, Rinder- und Hundegalle vor. In der Galle von Haifischen und Rochen kommt der Harnstoff in so grosser Menge vor, dass er

Uebrige
Gallenbe-
standtheile.

1) Arch. de Physiol. (5) 8.

2) Cit. nach HOPPE-SEYLER, Physiol. u. Pathol. chem. Analyse, 6. Aufl. S. 225.

3) Arch. de Physiol. (5) 9.

4) Journ. of Physiol. 6.

5) Upsala Läkaref. Förh. 29, auch MALY's Jahresber. 24.

6) Zeitschr. f. physiol. Chem. 17.

einen der Hauptbestandtheile der Galle darstellt¹⁾. Als *Mineralbestandtheile* enthält die Galle ausser dem Alkali, an welches die Gallensäuren gebunden sind, Chlornatrium und Chlorkalium, Calcium- und Magnesiumphosphat und Eisen — in der Menschengalle 0,04—0,115 p. m. Eisen (YOUNG²⁾) — vorzugsweise an Phosphorsäure gebunden. Spuren von Kupfer scheinen regelmässig und Spuren von Zink nicht gerade selten vorzukommen. Sulfate fehlen gänzlich oder kommen nur in sehr kleinen Mengen vor.

Die Menge des Eisens in der Galle wechselt sehr. Nach NOVI hängt sie von der Art der Nahrung ab und bei Hunden soll sie am geringsten bei Brodnahrung und am grössten bei Fleischkost sein. Nach DASTRE ist dies dagegen nicht der Fall. Trotz konstanter Ernährung schwankt nach ihm der Gehalt an Eisen in der Galle und er hängt vor allem von den blutbildenden und blutzersetzenden Faktoren ab. Nach BECCARI³⁾ soll auch während der Inanition das Eisen aus der Galle nicht verschwinden und dem Prozentgehalte nach kein konstantes Absinken zeigen. Die Frage, in wie weit das in den Körper eingeführte Eisen durch die Galle ausgeschieden wird, ist verschieden beantwortet worden. Dass die Leber die Fähigkeit hat, das Eisen ebenso wie andere Metalle aus dem Blute aufzunehmen und dann zurückzuhalten, unterliegt keinem Zweifel. Während aber einige Forscher, wie NOVI und KUNKEL, der Ansicht sind, dass das eingeführte und vorübergehend in der Leber abgelagerte Eisen durch die Galle ausgeschieden wird, leugnen dagegen andere, wie HAMBURGER, GOTTLIEB und ANSELM⁴⁾ eine solche Eisenausscheidung durch die Galle.

Quantitative Zusammensetzung der Galle. Ausführliche Analysen von Menschengallen, die indessen der Blase von Leichen entnommen wurden, und welche Analysen folglich nur untergeordnetes Interesse darbieten, sind von HOPPE-SEYLER und seiner Schülern ausgeführt worden. Aeltere, weniger ausführliche Analysen der ganz frischen Blasengalle von Menschen haben FRERICHS und v. GORUP-BESANEZ ausgeführt⁵⁾. Die von ihnen analysirten Gallen stammten von ganz gesunden Personen, welche hingerichtet oder durch Unglücksfälle verstorben waren. Die zwei Analysen von FRERICHS beziehen sich: Nr. 1 auf einen 18jährigen und Nr. 2 auf einen 22jährigen Mann. Die Analysen von v. GORUP-BESANEZ beziehen sich: Nr. 1 auf einen 49jährigen Mann und Nr. 2 auf eine 29jährige Frau. Die Zahlen sind, wie gewöhnlich, auf 1000 Theile berechnet.

1) HAMMARSTEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. **24**.

2) Journ. of Anat. and Physiol. **5** S. 158.

3) NOVI, vergl. MALY's Jahresber. **20**; DASTRE, Arch. de Physiol. (5) **3**; BECCARI, Arch. ital. de Biol. **28**.

4) KUNKEL, PFLÜGER's Arch **14**; HAMBURGER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **2** u. **4**. GOTTLIEB, ebenda **15**; ANSELM, Ueber die Eisenausscheidung der Galle. Inaug.-Dissert. Dorpat 1891. Vergl. ferner die in der Fussnote 1 S. 177 citirten Arbeiten.

5) Vergl. HOPPE-SEYLER, Physiol. Chem. S. 301; SOCOLOFF, PFLÜGER's Arch. **12**; TRIFANOWSKI, ebenda **9**; FRERICHS in HOPPE-SEYLER's Physiol. Chem. S. 299. v. GORUP-BESANEZ, ebenda

Eisenausscheidung durch die Galle.

Quantit. Zusammensetzung.

	FRERICHS		v. GORUP-BESANEZ		Zusammensetzung der Blasengalle.
	1	2	1	2	
Wasser	860,0	859,2	822,7	898,1	
Feste Stoffe	140,0	140,8	177,3	101,9	
Gallensaure Alkalien	72,2	91,4	107,9	56,5	
Schleim und Farbstoff	26,6	29,8	22,1	14,5	
Cholesterin	1,6	2,6	} 47,3 }	30,9	
Fett	3,2	9,2			
Anorganische Stoffe	6,5	7,7	10,8	6,2	

Die Lebergalle des Menschen ist ärmer an festen Stoffen als die Blasengalle. In mehreren Fällen hat man nur 12—18 p. m. feste Stoffe gefunden; aber in diesen Fällen ist die Galle kaum als normal anzusehen. JACOBSEN fand in einer Galle 22,4—22,8 p. m. feste Stoffe. Der Verf.¹⁾, welcher Gelegenheit hatte, in sieben Fällen von Gallen fisteloperation die Lebergalle zu analysiren, hat wiederholt einen Gehalt von 25—28 p. m. feste Stoffe beobachtet. In einem Falle, bei einem kräftig gebauten Weibe, schwankte der Gehalt der Lebergalle an festen Stoffen im Laufe von 10 Tagen zwischen 30,10 und 38,6 p. m.

Die Menschengalle enthält bisweilen, aber nicht immer, Schwefel in ätherschwefelsäureähnlicher Bindung. Die Menge dieses Schwefels kann sogar $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{3}$ der gesammten Schwefelmenge betragen. Die Menschengalle ist regelmässig reicher an Glykochol- als an Taurocholsäure. In sechs vom Verf. analysirten Fällen von Lebergalle schwankte das Verhältniss von Taurochol- zu Glykocholsäure zwischen 1 : 2,07 und 1 : 14,36. Die von JACOBSEN analysirte Galle enthielt gar keine Taurocholsäure.

Als Beispiele von der Zusammensetzung der Lebergalle des Menschen folgen hier die Analysen von drei, vom Verf. analysirten Gallen. Die Zahlen sind auf 1000 Theile berechnet.

Feste Stoffe	25,200	35,260	25,400
Wasser	974,800	964,740	974,600
Mucin und Farbstoff	5,290	4,290	5,150
Gallensaure Alkalien	9,310	18,240	9,040
Taurochol	3,034	2,079	2,180
Glykochol	6,276	16,161	6,860
Fettsäuren aus Seifen	1,230	1,360	1,010
Cholesterin	0,630	1,600	1,500
Leeithin	} 0,220	0,574	0,650
Fett		0,956	0,610
Lösliche Salze	8,070	6,760	7,250
Unlösliche Salze	0,250	0,490	0,210

Unter den Mineralstoffen kommen in allergrösster Menge Chlor und Natrium vor. Die Relation zwischen Kalium und Natrium schwankt in verschiedenen Gallen recht bedeutend. Schwefelsäure und Phosphorsäure kommen nur in sehr geringen Mengen vor.

BAGINSKY und SOMMERFELD²⁾ fanden in der Blasengalle von Kindern echtes Mucin, mit etwas Nukleoalbumin gemischt. Die Gallen enthielten als

1) JACOBSEN, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 6; HAMMARSTEN, l. c. Nova Acta.

2) Verhandl. d. physiol. Gesellsch. zu Berlin 1894 95.

Kindergalle. Mittel 896,5 p. m. Wasser; 103,5 p. m. feste Stoffe; 20 p. m. Mucin; 9,1 p. m. Mineralstoffe; 25,2 p. m. gallensaure Salze, darunter 16,3 p. m. Glykocholat und 8,9 p. m. Taurocholat; 3,4 p. m. Cholesterin; 6,7 p. m. Fett und 2,8 p. m. Leucin.

Der Farbstoffgehalt der Menschengalle ist in einem Falle von Gallenfistel von NOËL-PATON nach einer vielleicht doch nicht ganz zuverlässigen Methode zu 0,4—1,3 p. m. bestimmt worden. Für die Hundegalle liegen genauere, nach der spektrophotometrischen Methode ausgeführte Bestimmungen vor. Nach STADELMANN¹⁾ enthält die Hundegalle als Mittel 0,6—0,7 p. m. Bilirubin. Pro 1 Kilo Thier werden in 24 Stunden höchstens 7 mg Farbstoff secernirt.

Bei den Thieren ist das relative Mengenverhältniss der Glykochol- und Taurocholsäure sehr wechselnd. Durch Bestimmungen des Schwefelgehaltes hat man gefunden, dass, soweit die bisherige Erfahrung reicht, die Taurocholsäure bei fleischfressenden Säugethieren, bei Vögeln, Schlangen und Fischen die vorherrschende Säure ist. Unter den Pflanzenfressern haben Schafe und Ziegen eine überwiegend taurocholsäurehaltige Galle. Die Rindergalle enthält bisweilen überwiegend Taurocholsäure, in anderen Fällen überwiegend Glykocholsäure und wiederum in einzelnen Fällen fast ausschliesslich die letztgenannte Säure. Die Gallen des Kaninchens, des Hasens und des Kängurubs enthalten überwiegend, die des Schweines fast ausschliesslich Glykocholsäure. Irgend einen bestimmten Einfluss verschiedener Nahrung auf das relative Mengenverhältniss der zwei Gallensäuren hat man nicht nachweisen können. Nach RITTER²⁾ soll jedoch bei Kälbern, wenn sie von der Milch- zu der Pflanzennahrung übergehen, die Menge der Taurocholsäure abnehmen.

Relatives Mengenverhältniss der zwei Gallensäuren.

Zu der obengenannten Berechnung der Taurocholsäure aus dem Schwefelgehalte der gallensauren Salze ist indessen zu bemerken, dass diese Berechnung zu keinen sicheren Schlüssen führen kann, so lange man noch nicht untersucht hat, ob nicht auch die Gallen anderer Thiere ebenso wie die der Haifische und des Menschen Schwefel in anderer Bindung wie als Taurocholsäure enthalten können.

Das Cholesterin, welches nach der Ansicht mehrerer Forscher nicht nur aus der Leber sondern zum Theil auch aus den Gallenwegen stammt, soll dementsprechend in grösserer Menge in der Blasen- wie in der Lebergalle und reichlicher in der nicht filtrirten als in der filtrirten Galle vorkommen (DOYON und DUFOURT³⁾).

Die *Gase* der Galle bestehen aus einer reichlichen Menge Kohlensäure, welche mit dem Alkaligehalte zunimmt, höchstens Spuren von Sauerstoff und einer sehr kleinen Menge Stickstoff.

1) NOËL-PATON, Rep. Lab. Roy. Soc. Coll. Phys. Edinb. 3. STADELMANN, Der Icterus-

2) Cit. nach MALY's Jahresber. 6 S. 195.

3) Arch. de Physiologie (5) 8.

Ueber die *Beschaffenheit der Galle bei Krankheiten* ist nur wenig bekannt. Die Menge des *Harnstoffes* hat man in der Urinie bedeutend vermehrt gefunden. *Leucin* und *Tyrosin* sind bei akuter gelber Leberatrophie und bei Typhus beobachtet worden. Spuren von *Eiweiss* (abgesehen von dem Nuklealbumin) hat man einige Male in der Menschengalle gefunden. Sogenannte *pigmentäre Aeholie*, d. h. die Absonderung einer, Gallensäuren aber keine Gallenfarbstoffe enthaltenden Galle hat man auch mehrmals beobachtet. In allen solchen, von ihm beobachteten Fällen fand RITTER dabei eine Fettdegeneration der Leberzellen, wogegen sogar bei hochgradiger Fettinfiltration eine normale, pigmenthaltige Galle abgesondert wird. Die Absonderung einer an Gallensäuren sehr armen Galle ist von HOPPE-SEYLER¹⁾ bei Amyloiddegeneration der Leber beobachtet worden. Bei Thieren, Hunden und besonders Kaninchen, hat man den Uebergang von Blutfarbstoff in die Galle in Folge von Vergiftungen oder anderen, zu einer Zerstörung der Blutkörperchen führenden Einflüssen wie auch nach intravenösen Hämoglobininjektionen beobachtet (WERTHEIMER und MEYER, FILEHNE, STERN²⁾).

Die Galle bei Krankheiten.

In der Gallenblase findet man in pathologischen Fällen bisweilen statt der Galle eine mehr oder weniger dickflüssige oder fadenziehende fast farblose Flüssigkeit, die Pseudomucine oder andere eigenthümliche Proteinsubstanzen enthält³⁾.

Chemismus der Gallenbereitung. Die Frage, welche hier in erster Linie beantwortet werden muss, ist folgende: Entstehen die spezifischen Bestandtheile der Galle, die Gallensäuren und Gallenfarbstoffe, in der Leber und, wenn dies der Fall ist, entstehen sie ausschliesslich in diesem Organe oder werden sie auch anderswo gebildet?

Die Untersuchung des Blutes und besonders die vergleichende Untersuchung des Pfortader- und Lebervenenblutes unter normalen Verhältnissen hat noch keine Beiträge zur Aufklärung dieser Frage geliefert, und es ist deshalb zur Entscheidung derselben nöthig gewesen, bei Thieren die Leber zu extirpiren oder aus dem Kreislaufe auszuschalten. Werden die Gallenbestandtheile nicht in der Leber oder jedenfalls nicht in diesem Organe allein gebildet, sondern vielmehr nur mittels der Leber aus dem Blute eliminiert, so muss man nach der Extirpation oder der Ausschaltung dieses Organes aus dem Blutkreislauf eine Anhäufung von Gallenbestandtheilen in Blut und Geweben erwarten können. Werden die Gallenbestandtheile dagegen ausschliesslich in der Leber gebildet, so können die fraglichen Operationen selbstverständlich keinen solchen Erfolg haben. Unterbindet man dagegen den Ductus choledochus, so müssen die Gallenbestandtheile, gleichgültig ob sie in der Leber oder anderswo gebildet werden, in Blut und Geweben sich ansammeln.

Prinzip der Untersuchung.

Nach diesem Principe hat KÖBNER an Fröschen den Beweis für die Entstehung der *Gallensäuren* ausschliesslich in der Leber zu liefern versucht. Während man nämlich nach der Extirpation der Leber bei diesen Thieren keine Gallensäuren in Blut und Geweben hat nachweisen können, gelang es KÖBNER dagegen nach Unterbindung des Ductus choledochus diesen Nachweis zu führen. Dass beim Hunde die Gallensäuren in der Leber entstehen, geht

Entstehung der Gallensäuren in der Leber.

¹⁾ RITTER, Compt. rend. **74** und Journ. de l'anat. et de la physiol. (par Robin) 1872. HOPPE-SEYLER, Physiol. Chem. S. 317.

²⁾ WERTHEIMER und MEYER, Compt. rend. **108**; FILEHNE, VIRCHOW's Arch. **121**; STERN, ebenda **123**.

³⁾ Vergl. WINTERNITZ, Zeitschr. f. physiol. Chem. **21** (Literaturangaben).

aus einer Untersuchung von LUDWIG und FLEISCHL¹⁾ hervor. Nach Unterbindung des Ductus choledochus beobachteten sie, dass die Gallenbestandtheile von den Lymphgefäßen der Leber aufgesaugt und durch den Ductus thoracicus dem Blute zugeführt wurden. Nach einer solchen Operation können in dem Blute Gallensäuren nachgewiesen werden, während sie im normalen Blute nicht nachzuweisen sind. Wurden dagegen der Ductus choledochus und der Ductus thoracicus zugleich unterbunden, so fanden sich keine nachweisbaren Spuren von Gallensäuren im Blute, was doch der Fall hätte sein müssen, wenn sie auch in anderen Organen oder Geweben in nennenswerther Menge gebildet werden.

Nach älteren Angaben von CLOEZ und VULPIAN wie auch von VIRCHOW sollen Gallensäuren auch in den Nebennieren vorkommen. Diese Angaben sind indessen durch neuere Untersuchungen von STADELMANN und BEIER²⁾ nicht bestätigt worden. Man hat also gegenwärtig keinen Grund, eine Bildung von Gallensäuren anderswo als in der Leber anzunehmen.

Dass die *Gallenfarbstoffe* auch in anderen Organen als in der Leber entstehen können, dürfte dagegen unzweifelhaft bewiesen sein, wenn nämlich, wie dies allgemein angenommen wird, der in alten Blutextravasaten vorkommende Farbstoff Hämatoidin mit dem Gallenfarbstoff, dem Bilirubin, identisch ist (vergl. S. 153). Von LATSCHENBERGER³⁾ ist auch bei Pferden unter pathologischen Verhältnissen eine Entstehung von Gallenfarbstoff aus dem Blutfarbstoffe in den Geweben beobachtet worden. Auch das Vorkommen von Gallenfarbstoff in der Placenta dürfte von einer Gallenfarbstoffbildung daselbst herrühren, während das Vorkommen von geringen Mengen Gallenfarbstoff in dem Blutsrum einiger Thiere vielleicht von einer Resorption desselben herrühren könnte.

Wenn aber Gallenfarbstoffe in anderen Organen als in der Leber entstehen können, so fragt es sich demnächst, welche Bedeutung dieses letztgenannte Organ für die Ausscheidung und die Entstehung des Gallenfarbstoffes hat. In dieser Hinsicht ist zuerst daran zu erinnern, dass die Leber ein Ausscheidungsorgan für den im Blute kreisenden Gallenfarbstoff ist. TARCHANOFF hat nämlich an Gallenfistelthieren die Beobachtung gemacht, dass intravenöse Injektion von Bilirubin eine sehr bedeutende Steigerung der Gallenfarbstoffausscheidung zur Folge hat. Diese Angaben sind durch spätere Untersuchungen von VOSSIUS⁴⁾ bestätigt worden.

Zur Entscheidung der Frage, ob der Gallenfarbstoff nicht nur durch die Leber ausgeschieden, sondern in derselben auch gebildet wird, sind zahlreiche Versuche angestellt worden. Bei Experimenten an Tauben konnte STERN nach Unterbindung der Gallengänge allein schon nach fünf Stunden Gallenfarbstoff in dem Blutsrum nachweisen, während er nach Unterbindung aller Gefäße

Entstehung
von Gallen-
farbstoffen
in den Ge-
weben.

Farbstoff-
ausscheid-
ung durch
die Galle.

1) KÖBNER, vergl. HEIDENHAIN, Physiologie der Absonderungsvorgänge in HERMANN'S Handbuch 5 FLEISCHL, Arbeiten aus d. physiol. Anstalt zu Leipzig 9.

2) Zeitschr. f. physiol. Chem. 18, wo man auch die ältere Litteratur findet.

3) Vergl. MALY'S Jahresber. 16 und Monatshefte f. Chem. 9.

4) TARCHANOFF, PFLÜGER'S Arch. 9. VOSSIUS, cit. nach STADELMANN, Der Icterus.

der Leber und zugleich der Gallengänge weder im Blute noch in den Geweben der, 10—24 Stunden nach der Operation getödteten Thiere etwas Gallenfarbstoff nachweisen konnte. Es haben ferner MINKOWSKI und NAUNYN¹⁾ gefunden, dass die Vergiftung mit Arsenwasserstoff, welche bei vorher gesunden Gänsen eine reichliche Bildung von Gallenfarbstoff und Entleerung schou nach kurzer Zeit von einem biliverdinreichen Harn zur Folge hat, bei entlebten Gänsen in dieser Hinsicht ohne Wirkung ist.

Entstehung
von Gallen
farbstoffen
in der Leber.

Bei Säugethieren hat man keine derartigen, beweisenden Versuche ausführen können, weil die Thiere zu kurze Zeit die Operation überleben; aber trotzdem dürfte wohl kein Zweifel darüber bestehen, dass auch bei ihnen die Leber dasjenige Organ ist, in welchem unter physiologischen Verhältnissen der Gallenfarbstoff fast ausschliesslich gebildet wird.

Bezüglich des Materials, aus welchem die Gallensäuren entstehen, lässt sich mit Sicherheit sagen, dass die zwei Komponenten, das Glykokoll und das Taurin, welche beide stickstoffhaltig sind, aus den Proteinstoffen entstehen. Ueber die Abstammung der stickstofffreien Cholalsäure, welche man früher ohne genügende Gründe von dem Fette herleiten wollte, kennt man nichts Sicheres.

Material der
Gallensäure
bildung.

Als Muttersubstanz der Gallenfarbstoffe betrachtet man den Blutfarbstoff. Wäre die Identität des Hämatoidins und des Bilirubins über jeden Zweifel erhalten, so könnte auch eine solche Ansicht schon durch diesen Umstand als bewiesen betrachtet werden. Unabhängig von dieser, nunmehr wohl allgemein anerkannten Identität der beiden Farbstoffe scheint jedoch die obige Ansicht genügend begründet zu sein. Es ist von mehreren Forschern bewiesen worden, dass aus dem Blutfarbstoffe in den Geweben gelbe oder gelbrothe Farbstoffe entstehen können, welche die GMELIN'sche Farbstoffreaktion geben und welche, wenn sie auch noch nicht fertige Gallenfarbstoffe sind, jedoch Vorstufen derselben darstellen (LATSCHENBERGER). Einen weiteren Beweis für die Entstehung der Gallenfarbstoffe aus Blutfarbstoff hat man darin sehen wollen, dass aus dem Hämatin durch Reduktion das dem Hydrobilirubin sehr ähnliche Urobilin entstehen kann (vergl. Kap. 15 Harn). Es soll ferner das Hämatoporphyrin (vergl. S. 151) nach NENKI und SIEBER dem Bilirubin isomer und nahe verwandt sein. Für die Entstehung des Bilirubins aus dem Blutfarbstoffe spricht endlich besonders der Umstand, dass nach der einstimmigen Erfahrung mehrerer Forscher²⁾ das Auftreten von freiem Hämoglobin in dem Plasma — nach Zerstörung von rothen Blutkörperchen durch die verschiedenartigsten Einflüsse (vergl. unten) oder durch Injektion von Hämoglobininlösung — eine vermehrte Bildung von Gallenfarbstoff zur Folge haben kann. Es wird dabei nicht nur der Pigmentgehalt der Galle bedeutend vermehrt, sondern es kann sogar unter Um-

Material der
Gallefarbstoff-
stoffbereit-
ung.

1) STERN, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 19; MINKOWSKI und NAUNYN, ebenda 21.

2) Vergl. STADELMANN, Der Icterus etc. Stuttgart 1891.

ständen Gallenfarbstoff in den Harn übergehen (Ikterus). Nach Injektion von Hämoglobinlösung an einem Hunde, subkutan oder in die Peritonealhöhle, beobachteten STADELMANN und GORODECKI¹⁾ eine mehr als 24 Stunden andauernde und in einem Falle sogar um 61 p. c. gegenüber der Norm erhöhte Farbstoffausscheidung durch die Galle.

Verhalten
des Eisens
bei der Gal-
lenfarbstoff-
bereitung.

Wenn also das eisenfreie Bilirubin aus dem eisenhaltigen Hämatin entsteht, so muss dabei Eisen abgespalten werden. Dieser Vorgang könnte nach der Ansicht von NENCKI und SIEBER²⁾ nach folgendem Schema $C_{32}H_{32}N_4O_4 Fe + 2H_2O - Fe = 2C_{16}H_{18}N_2O_3$ verlaufen. Von besonderem Interesse ist die Frage, in welcher Form oder Verbindung das Eisen abgespalten wird, und ferner, ob es mit der Galle eliminiert werde. Das letztere scheint nicht, wenigstens nicht in grösserem Umfange der Fall zu sein. Auf je 100 Theile Bilirubin, welche mit der Galle ausgeschieden werden, enthält die letztere nach KUNKEL nur 1,4—1,5 Theile Eisen, während 100 Theile Hämatin etwa 9 Theile Eisen enthalten. Es haben ferner MINKOWSKI und BASERIN³⁾ gefunden, dass die reichliche Gallenfarbstoffbildung, welche bei der Vergiftung mit Arsenwasserstoff vorkommt, nicht von einer Vermehrung des Eisengehaltes der Galle begleitet ist. Die Menge des Eisens in der Galle scheint also nicht der Menge des Eisens in dem zersetzten Blutfarbstoffe zu entsprechen. Dagegen scheint es, auf Grund der Beobachtungen mehrerer Forscher⁴⁾, als würde das Eisen wenigstens in erster Linie von der Leber als eisenreiche Pigmente oder Proteinstoffe zurückgehalten werden.

Beziehung
der Gallen-
farbstoff- zu
der Gallen-
säure-
bildung.

In welcher Beziehung steht die Bildung der Gallensäuren zu derjenigen des Gallenfarbstoffes? Entstehen diese beiden Hauptbestandtheile der Galle gleichzeitig aus demselben Materiale und kann man also einen bestimmten Zusammenhang zwischen Bilirubin- und Gallensäurebildung in der Leber nachweisen? Die Untersuchungen von STADELMANN lehren, dass dies nicht der Fall ist. Bei gesteigerter Gallenfarbstoffbildung nimmt nämlich die Gallensäurebildung ab, und die Zufuhr von Hämoglobin zur Leber bewirkt zwar eine stark vermehrte Bilirubinbildung, setzt aber gleichzeitig die Gallensäureproduktion stark herab. Die Gallenfarbstoff- und die Gallensäurebildung haben also nach STADELMANN gesonderten Zellthätigkeiten ihren Ursprung zu verdanken.

Eine Resorption von Galle aus der Leber und ein Uebergang von Gallenbestandtheilen in Blut und Harn kommt bei gehindertem Abfluss der Galle und überhaupt in den verschiedenen Formen von *hepatogenem Ikterus* vor. Gallenfarbstoffe können jedoch auch unter anderen Umständen in den Harn über-

1) Vergl. STADELMANN, Der Icterus.

2) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **24** S. 440.

3) KUNKEL, PFLÜGER'S Arch. **14**. MINKOWSKI und BASERIN, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **23**.

4) Vergl. NAUNYN und MINKOWSKI, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **21**. LATSCHENBERGER l. c.; NEUMANN, VIRCHOW'S Arch. **111** und die Litteratur in der Fussnote 1 S. 209.

gehen und besonders in den Fällen, in welchen bei Thieren durch Injektion von Wasser oder einer Lösung von gallensauren Salzen, durch Vergiftung mit Aether, Chloroform, Arsenwasserstoff, Phosphor oder Toluylendiamin u. a., wie auch bei Menschen in schweren Infektionskrankheiten, eine Auflösung oder Zerstörung von rothen Blutkörperchen stattfindet. Man hat deshalb auch eine zweite Form von Ikterus, in welcher die Umwandlung des Blutfarbstoffes in Gallenfarbstoff anderswo als in der Leber, namentlich in dem Blute, stattfinden würde — einen *hämato-genen* oder *anhepatogenen Ikterus* — annehmen zu können geglaubt. Das Vorkommen eines hämato-genen Ikterus ist indessen durch die wichtigen Untersuchungen von MINKOWSKI und NAUNYX, AFANASSIEW, SILBERMANN und besonders von STADELMANN¹⁾ überhaupt sehr unwahrscheinlich geworden, und für einige der obengenannten Fälle, wie nach Vergiftung mit Phosphor, Toluylendiamin und Arsenwasserstoff, ist diese Annahme durch Experimente direkt widerlegt.

Verschiedene Formen von Ikterus.

Der Ikterus ist auch in diesen Fällen hepato-gen; er rührt also von einer Resorption von Gallenfarbstoff aus der Leber her, und diese Resorption scheint in den verschiedenen Fällen in etwas verschiedener Weise zu Stande kommen zu können. So kann die Galle eine zähe Beschaffenheit annehmen, die dem niedrigen Sekretionsdrucke entgegenwirkt und also eine Stauung herbeiführt. In anderen Fällen können vielleicht die feinsten Gallenwege durch krankhafte Schwellung der Leberzellen komprimirt werden oder es kann ein Katarrh der Gallenwege auftreten, der zu einer Stauung der Galle führt (STADELMANN).

Hepato-gen^{er} Ikterus.

Anhang zur Galle. Gallenkonkremente.

Die in der Gallenblase vorkommenden Konkremente, deren Grösse, Form und Anzahl sehr bedeutend wechseln können, sind je nach der Art und Beschaffenheit desjenigen Stoffes, welcher ihre Hauptmasse bildet, dreierlei Art. Die eine Gruppe von Gallensteinen enthält als Hauptbestandtheil Pigmentkalk, die andere Cholesterin und die dritte Calciumkarbonat und Phosphat. Konkremente der letztgenannten Gruppe sind beim Menschen sehr selten. Die sogen. Cholesterinsteine sind bei ihm die am meisten vorkommenden, während die beim Menschen weniger oft vorkommenden Pigmentkalksteine bei Rindern die häufigsten sind.

Verschiedene Arten von Gallensteinen.

Die *Pigmentsteine* sind beim Menschen im Allgemeinen nicht gross; bei Rindern und Schweinen dagegen findet man bisweilen Gallensteine, welche die Grösse einer Wallnuss haben oder noch grösser sind. In den meisten Fällen bestehen sie überwiegend aus Bilirubinkalk mit nur wenig oder fast keinem Biliverdin. Bisweilen findet man jedoch auch kleine, schwarze oder grünschwarze, metallglänzende Steine, welche überwiegend Bilifuscin nebst Biliverdin enthalten.

Pigmentsteine.

¹⁾ Die hierher gehörige Litteratur findet man bei STADELMANN, Der Icterus.

Eisen und Kupfer scheinen regelmässig in Pigmentsteinen vorzukommen. Auch Mangan und Zink sind einige Male in ihnen gefunden worden. Die Pigmentsteine sind regelmässig schwerer als Wasser.

Die *Cholesterinsteine*, deren Grösse, Form, Farbe und Struktur sehr wechselnd sein können, sind oft leichter als Wasser. Die Bruchfläche ist radiär krystallinisch oder auch zeigt sie, was sehr gewöhnlich ist, krystallinische konzentrische Schichten. Die Schnittfläche ist wachsglänzend und ebenso nimmt die Bruchfläche beim Reiben gegen den Nagel Wachsglanz an. Durch Reibung gegeneinander in der Gallenblase werden sie oft facettirt oder erhalten andere eigenthümliche Formen. Die Oberfläche ist bisweilen wachssähnlich, fast weiss, meistens hat sie aber eine sehr wechselnde Farbe. Sie ist bisweilen glatt, in anderen Fällen rauh oder höckerig. Der Gehalt der Konkremeate an Cholesterin schwankt von 642 bis 981 p. m. (RITTER¹). Neben dem Cholesterin enthalten die Cholesterinsteine bisweilen auch wechselnde Mengen Pigmentkalk, was ihnen ein sehr wechselndes Aussehen ertheilen kann.

Cholesterin-
steine.

Cholesterin. Dieser Stoff wurde früher allgemein als ein einwerthiger Alkohol von der Formel $C_{26}H_{43}OH$ betrachtet. Nach neueren Untersuchungen kann man indessen als festgestellt ansehen, dass im Moleküle 27 Atome Kohlenstoff enthalten sind. Die Formel ist entweder $C_{27}H_{45}OH$ (OBERMÜLLER) oder $C_{27}H_{43}OH$ (MAUTHNER und SUIDA). Durch Einwirkung von konzentrirter Schwefelsäure oder von Phosphorsäure, aber auch in anderer Weise, hat man aus dem Cholesterin Kohlenwasserstoffe erhalten, die man als *Cholesteriline*, *Cholesterone* und *Cholesterilene* bezeichnet hat (ZWENGER, WALITZKY u. A.). MAUTHNER und SUIDA²), welche diese Kohlenwasserstoffe näher untersucht haben, konnten durch Erhitzen von Cholesterin mit entwässertem Kupfersulfat ein krystallisirendes Cholesterilen erhalten. Durch Oxydation des Cholesterins hat man theils indifferente und theils saure Produkte erhalten, die einer naheu Verwandtschaft des Cholesterins zu der Cholalsäure das Wort reden. Die Kohlenwasserstoffe sollen nach WEYL³) in naher Beziehung zu der Terpengruppe stehen.

Cholesterin.

Das Cholesterin kommt in geringer Menge in fast allen thierischen Säften und Flüssigkeiten vor. Im Harne ist es nur sehr selten und immer nur in sehr geringer Menge gefunden worden. Es findet sich auch in den verschiedensten Geweben und Organen — besonders reichlich in dem Gehirne und dem Nervensysteme — ferner in Eidottern, Sperma, Wollfett (neben Isocholesterin), in der Hautsalbe, in dem Darminhalte, den Exkrementen und dem Mekonium. Pathologisch kommt es besonders in Gallensteinen, ferner in Atherombälgen, Eiter, Tuberkelmasse, alten Transsudaten, Cystenflüssigkeiten, Auswurf und Geschwülsten vor. Das Cholesterin kommt nicht überall frei, sondern wie im Wollfett, Blut und Gehirn

Vorkommen
des Chole-
sterins.

1) Journ. de Fanat. et de la physiol. (par Robin) 1872.

2) OBERMÜLLER, DU BOIS-REYMOND's Arch. 1889 und Zeitschr. f. physiol. Chem. 15. MAUTHNER und SUIDA, Wien. Sitzungsber. Math. Nat. Classe 103 Abth. 2 b, wo man auch die ältere Litteratur findet.

3) DU BOIS-REYMOND's Arch. 1886. S. 182.

zum Theil als Fettsäureester vor. Im Pflanzenreiche hat man mehrere Arten von Cholesterin, die man *Phytosterine* nennt, gefunden.

Das Cholesterin, wie es aus warmem Alkohol beim Erkalten auskrystallisirt oder in alten Transsudaten u. dgl. vorkommt, enthält ein Mol. Krystallwasser, schmilzt bei 145° C. und stellt ungefärbte, durchsichtige Tafeln dar, deren Ränder und Winkel nicht selten ausgebrochen erscheinen und deren spitze Winkel oft $76^{\circ} 30'$ oder $87^{\circ} 30'$ betragen. In grösserer Menge gesehen, erscheint es als eine weisse, perlmutterglänzende, aus fettig sich anfühlenden Blättchen bestehende Masse. Cholesterin-krystalle.

Das Cholesterin ist unlöslich in Wasser, verdünnten Säuren und Alkalien. Von siedender Alkalilauge wird es weder gelöst noch verändert. In siedendem Alkohol löst es sich leicht und krystallisirt beim Erkalten aus. Es löst sich leicht in Aether, Chloroform und Benzol und löst sich ferner auch in flüchtigen und fetten Oelen. Von gallensauren Alkalien wird es auch in geringer Menge gelöst. Eigenschaffen.

Unter den vielen, besonders von OBERMÜLLER studirten Verbindungen des Cholesterins ist vor allem zu nennen der Propionsäureester, $C_2H_5 \cdot CO \cdot O \cdot C_{27}H_{45}$, welcher wegen des Verhaltens der geschmolzenen Verbindung beim Erkalten zur Erkennung des Cholesterins benutzt werden kann. Zur Erkennung des Cholesterins ist sonst sein Verhalten zu concentrirter Schwefelsäure von grosser Wichtigkeit, indem dabei farbige Produkte gebildet werden. Cholesterin-propionsäureester.

Lässt man ein Gemenge von fünf Theilen Schwefelsäure und einem Theil Wasser auf Cholesterinkrystalle einwirken, so werden die letzteren von den Rändern aus erst lebhaft karminroth und dann violett gefärbt. Dieses Verhalten eignet sich gut zur mikroskopischen Erkennung des Cholesterins. Ein anderes, ebenfalls sehr gutes Verfahren zum mikroskopischen Nachweis des Cholesterins besteht darin, dass man erst die wie oben verdünnte Schwefelsäure und dann etwas Jodlösung zusetzt. Die Krystalle werden nach und nach violett, blaugrün und schön blau gefärbt. Mikrochemische Reaktionen.

SALKOWSKI'S *Reaktion* ¹⁾. Löst man Cholesterin in Chloroform und setzt dann ein gleiches Volumen concentrirter Schwefelsäure zu, so wird die Cholesterinlösung erst blutroth und dann allmählich mehr violettroth, während die Schwefelsäure dunkelroth mit grüner Fluorescenz erscheint. Giesst man dieselbe Chloroformlösung in eine Porzellanschale, so wird sie violett, ferner grün und zuletzt gelb. Reaktion von Salkowski.

LIEBERMANN-BURCHARD'S ²⁾ *Reaktion*. Man löst das Cholesterin in etwa 2 ccm Chloroform und setzt darauf erst 10 Tropfen Essigsäureanhydrid und dann tropfenweise concentrirte Schwefelsäure hinzu. Das Gemenge wird erst schön roth, dann blau und zuletzt, wenn man nicht zuviel Cholesterin oder Schwefel- Liebermann-Burchard's Reaktion.

¹⁾ PFLÜGER's Arch. 6.

²⁾ C. LIEBERMANN, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 18. S. 1504. H. BURCHARD, Beiträge zur Kenntniss der Cholesterine. Rostock 1889.

säure zugesetzt hat, dauernd schön grün. Bei Gegenwart von sehr wenig Cholesterin kann die Grünfärbung direkt auftreten.

Reines, trockenes Cholesterin in einem trockenen Probirrohre mit 2 bis 3 Tropfen Propionsäureanhydrid über kleiner Flamme geschmolzen, liefert eine Masse, die beim Abkühlen zuerst violett, dann blau, grün, orange, karmiroth und zuletzt kupferroth erscheint. Am besten ist es, die Masse an einem Glasstab bis zum neuen Schmelzen zu erhitzen und dann den Glasstab während des Abkühlens vor einem dunklen Hintergrunde zu betrachten (OBERMÜLLER).

SCHIFF'S Reaktion. Bringt man ein wenig Cholesterin mit ein paar Tropfen eines Gemenges von 2 bis 3 Vol. konzentrierter Salzsäure oder Schwefelsäure und einem Volumen mässig verdünnter Eisenchloridlösung in eine Porzellanschale und dampft vorsichtig über einer kleinen Flamme zur Trockne ein, so erhält man einen erst rothviolettten und dann blauvioletten Rückstand.

Verdunstet man eine kleine Menge Cholesterin mit einem Tropfen konzentrierter Salpetersäure zur Trockne, so erhält man einen gelben Fleck, welcher von Ammoniak oder Natronlauge tief orange-roth wird (nicht charakteristische Reaktion).

Koprosterin nennt BONDZYNSKI¹⁾ ein von ihm aus Menschenfäces isolirtes Cholesterin, welches, wie es scheint, schon früher in unreinem Zustande von FLINT als *Sterkorin* dargestellt worden ist. Das Koprosterin löst sich in kaltem, absolutem Alkohol und sehr leicht in Aether, Chloroform und Benzol. Es krystallisirt in feinen Nadeln, schmilzt bei 95 à 96 °C. und ist rechtsdrehend, $\alpha(D) = +24^{\circ}$. Es giebt die Farbenreaktionen des Cholesterins, obwohl mit einigen Abweichungen, giebt aber nicht die Reaktion mit Propionsäureanhydrid. Nach BONDZYNSKI und HUMNICKI ist es ein Dihydrocholesterin, von der Formel $C_{27}H_{48}O$, welches im Darne des Menschen durch Reduktion des gewöhnlichen Cholesterins entsteht. In den Fäces vom Pferde fanden BONDZYNSKI und HUMNICKI ein anderes, noch wasserstoffreicheres Cholesterin, das *Hippokoprosterin* von der Formel $C_{27}H_{54}O$.

Koprosterin
und Hippo-
koprosterin.

Iso-
cholesterin.

Isocholesterin hat SCHULZE²⁾ ein Cholesterin von der Formel $C_{26}H_{42}OH$ genannt, welches im Wollfett vorkommt und in Folge dessen in reichlicher Menge in dem sogenannten Lanolin enthalten ist. Giebt die Reaktion von SALKOWSKI nicht. Schmelzpunkt 138—138,5 °.

Zur Darstellung des Cholesterins benützt man am besten die sogenannten Cholesterinsteine. Das erst mit Wasser ausgekochte Pulver wird wiederholt mit Alkohol ausgekocht. Das aus der warm filtrirten Lösung beim Erkalten auskrystallisirte Cholesterin kocht man mit einer Lösung von Kalihydrat in Alkohol, um das verunreinigende Fett zu verseifen. Nach dem Verdunsten des Alkohols extrahirt man aus dem Rückstande das Cholesterin mit Aether, wobei die Seifen ungelöst zurückbleiben, filtrirt, dunstet den Aether ab und reinigt das Cholesterin durch Umkrystallisiren aus Alkohol-Aether. Aus Geweben und Flüssigkeiten extrahirt man das Cholesterin erst mit Aether und reinigt es dann wie oben. Nach demselben Principe wird es auch in Geweben etc. nachgewiesen und quantitativ bestimmt. In Transsudaten und pathologischen Gebilden erkennt man es gewöhnlich leicht mit dem Mikroskope.

Darstellung
des Chole-
sterins.

1) BONDZYNSKI, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. **29**. B. und HUMNICKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. **22**. FLINT, ebenda **23**.

2) Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. **6**. Journ. f. prakt. Chem. N. F. **25** und Zeitschr. f. physiol. Chem. **14**. S. 522. Vergl. aueb E. SCHULZE und J. BARBIERI, Journ. f. prakt. Chem. N. F. **25**. S. 159. Ueber die Formel des Isocholesterins vergl. man DARMSTÄDTER und LIFSCHÜTZ, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. **31** und E. SCHULZE, ebenda S. 1200.

Neuntes Kapitel.

Die Verdauung.

Die Verdauung hat zur Aufgabe, die zur Ernährung des Körpers brauchbaren Bestandtheile der Nahrung von den unbrauchbaren zu trennen und jene in eine Form überzuführen, welche die Aufnahme derselben aus dem Darmkanale ins Blut und ihre Verwendung für die verschiedenen Zwecke des Organismus ermöglicht. Hierzu ist nicht nur eine mechanische, sondern auch eine chemische Arbeit erforderlich. Jene Art von Arbeit, welche wesentlich durch die physikalischen Eigenschaften der Nahrung bedingt ist, besteht in einem Zerreißen, Zerschneiden, Zerquetschen oder Zermalmen der Nahrung, während diese dagegen hauptsächlich das Ueberführen der Nahrungsstoffe in eine lösliche, resorbirbare Form oder die Spaltung derselben in für die thierische Synthese brauchbare, einfachere Verbindungen zur Aufgabe hat. Die Auflösung der Nährstoffe kann in einigen Fällen mit Hilfe von Wasser allein geschehen; in den meisten Fällen dagegen ist eine chemische, durch die sauren oder alkalischen von den Drüsen abgesonderten Säfte vermittelte Umsetzung und Spaltung hierzu erforderlich. Eine Besprechung der Verdauungsvorgänge vom chemischen Gesichtspunkte aus muss deshalb auch vor allem die Verdauungssäfte, ihre qualitative und quantitative Zusammensetzung wie auch ihre Wirkung auf die Nahrungs- und Genussmittel gelten.

Aufgabe der Verdauung.

Die Speicheldrüsen und der Speichel.

Die Speicheldrüsen sind theils *Eiweissdrüsen* (Parotis bei Menschen und Säugethieren, Submaxillaris beim Kaninchen), theils *Schleimdrüsen* (ein Theil der kleinen Drüsen in der Mundhöhle, die Glandula sublingualis und submaxillaris bei vielen Thieren) und theils *gemischte Drüsen* (Glandula submaxillaris beim Menschen). Die Alveolen der Albumindrüsen enthalten Zellen, welche reich an Eiweiss sind, aber kein Mucin enthalten. Die Alveolen der Mucindrüsen enthalten mucinreiche, eiweissarme Zellen; daneben kommen aber

Albumin- und Mucin-
drüsen.

in der Submaxillaris und Sublingualis auch eiweissreiche in verschiedener Weise angeordnete Zellen vor. Nach den Analysen von OBTMANN¹⁾ enthalten die Speicheldrüsen beim Hunde rund 790 p. m. Wasser, 200 p. m. organische und 10 p. m. anorganische Substanzen. Unter den festen Stoffen hat man *Mucin* und *Eiweiss*, *Nukleoproteide*, *Nukleïn*, *Enzyme* und *Zymogene* derselben, *Extraktstoffe*, *Leucin*, *Xanthinörper* und *Mineralstoffe* gefunden.

Mucinogen-
ähnliche
Substanz.

Das Vorkommen eines Mucinogens ist nicht bewiesen. Nach vollständigem Entfernen von allem Mucin fand E. HOLMGREN²⁾ in den Submaxillarisdrüsen vom Rinde kein Mucinogen aber ein mucinähnliches Glykokknaproteid.

Der **Speichel** ist ein Gemenge von den Sekreten der obengenannten Drüsengruppen, und es dürfte deshalb auch passend sein, erst ein jedes der verschiedenen Sekrete für sich und dann den gemischten Speichel zu besprechen.

Der **Submaxillarispeichel** kann beim Menschen leicht durch Einführung einer Kanüle durch die Papillaröffnung in den WHARTON'schen Ausführungsgang aufgefangen werden.

Der Submaxillarispeichel hat nicht immer dieselbe Zusammensetzung oder Beschaffenheit, was, wie Versuche an Thieren gezeigt haben, wesentlich von den Verhältnissen, unter welchen die Sekretion stattfindet, abhängig ist. Die Absonderung ist nämlich theils — durch in der Chorda tympani verlaufende Facialisfasern — von dem cerebralen, theils — durch in die Drüse mit den Gefässen hineintretende Fasern — von dem sympathischen Nervensysteme abhängig. In Uebereinstimmung hiermit unterscheidet man auch zwei verschiedene Arten von Submaxillarsekret, nämlich *Chorda-* und *Sympathicusspeichel*. Hierzu kommt noch eine dritte Art von Speichel, der sogen. *paralytische Speichel*, welcher nach Vergiftung mit Curare oder nach Durchschneidung der Drüsennerven abgesondert wird.

Verschiedene Arten
von Sub-
maxillaris-
speichel.

Der Unterschied zwischen Chorda- und Sympathicusspeichel (beim Hunde) bezieht sich hauptsächlich auf die quantitative Zusammensetzung und er besteht darin, dass der weniger reichlich abgesonderte Sympathicusspeichel mehr dickflüssig, zäbe und reich an festen Stoffen, besonders Mucin, als der reichlich abgesonderte Chordaspeichel ist. Nach ECKHARD³⁾ hat der Chordaspeichel des Hundes ein spez. Gewicht von 1,0039—1,0056 und einen Gehalt von 12 bis 14 p. m. festen Stoffen. Der Sympathicusspeichel dagegen hat ein spez. Gewicht von 1,0075—1,018 mit 16—28 p. m. festen Stoffen. Die Gase des Chordaspeichels sind von PFLÜGER⁴⁾ untersucht worden. Er fand 0,5—0,8 p. c. Sauerstoff; 0,9—1,0 p. c. Stickstoff und 64,73—85,13 p. c. Kohlensäure bei

Unterschiede
zwischen
Chorda- und
Sympathicusspeichel.

1) Cit. nach v. GORUP-BESANZ' Lehrb. d. physiol. Chem. 4. Aufl. S. 732. Die da angeführten Zahlen; bezw. 790,30, 204,56 und 15,14 geben zusammen nicht 1000, sondern 1010 Theile.

2) Upsala Läkaref. Förb. (N. F.) 2, auch MALY's Jahresber. 27.

3) Cit. nach KÜHNE, Lehrb. d. physiol. Chem. S. 7.

4) PFLÜGER's Arch. I.

0° und 760 mm. Die Hauptmasse der Kohlensäure ist fest chemisch gebunden.

Beim Menschen hat man bisher die zwei obengenannten Arten des Submaxillarissekretes nicht gesondert studiren können. Die Absonderung wird bei ihm durch psychische Vorstellungen, durch Kaubewegungen und durch Reizung der Mundschleimhaut, besonders mit sauer schmeckenden Stoffen, hervorgerufen. Der Submaxillaris speichel des Menschen ist gewöhnlich klar, ziemlich dünnflüssig, ein wenig fadenziehend und leicht schäumend. Die Reaktion ist alkalisch. Das spez. Gewicht 1,002—1,003 und der Gehalt an festen Stoffen 3,6—4,5 p. m. 1). Als organische Bestandtheile hat man Mucin, Spuren von Eiweiss und diastatischem Enzym, welch' letzteres bei mehreren Thieren fehlt, gefunden. Die anorganischen Stoffe sind Alkalichloride, Natrium- und Magnesiumphosphat nebst Bikarbonaten von Alkalien und Calcium. Auch Rhodankalium kommt in diesem Speichel vor.

Submaxillaris speichel
des
Menschen.

Der Sublingualis speichel. Die Absonderung dieses Speichels steht ebenfalls unter dem Einflusse des cerebralen und des sympathischen Nervensystemes. Der nur in spärlicher Menge abgesonderte Chordaspeichel enthält zahlreiche Speichelkörperchen, ist aber sonst durchsichtig und sehr zähe. Er reagirt alkalisch und hat nach HEIDENHAIN²⁾ 27,5 p. m. feste Bestandtheile (beim Hunde).

Sublingualis speichel.

Das Sublingualis sekret des Menschen ist klar, schleimähnlich, stärker alkalisch als der Submaxillaris speichel. Es enthält Mucin, diastatisches Enzym und Rhodanalkali.

Der Mundschleim kann nur von Thieren nach dem von BIDDER und SCHMIDT angewendeten Verfahren (Unterbindung der Ausführungsgänge sämtlicher grossen Speicheldrüsen und Absperrung ihres Sekretes von der Mundhöhle) rein gewonnen werden. Die Menge der unter diesen Verhältnissen abgesonderten Flüssigkeit ist (beim Hunde) so äusserst gering, dass die genannten Forscher im Laufe einer Stunde nicht mehr als etwa 2 g Mundschleim erhalten konnten. Der Mundschleim ist eine dicke, fadenziehende, sehr zähe, mucinhaltige Flüssigkeit, welche reich an Formelementen, vor allem Plattenepithelzellen, Schleinzellen und Speichelkörperchen ist. Die Menge der festen Stoffe in dem Mundschleime des Hundes beträgt nach BIDDER und SCHMIDT³⁾ 9,98 p. m.

Mundschleim.

Der Parotis speichel. Auch die Absonderung dieses Sekrets wird theils von dem cerebralen Nervensysteme (N. glossopharyngeus) und theils von dem sympathischen vermittelt. Die Absonderung kann durch psychische Einflüsse und durch Reizung der Drüsennerven, sei es direkt (bei Thieren) oder reflektorisch durch chemische oder mechanische Reizung der Mundschleimhaut, hervorgerufen werden. Unter den chemischen Reizmitteln nehmen die Säuren den

Parotis speichel.

1) Vergl. MALY, Chemie der Verdauungssäfte und der Verdauung in HERMANN'S Handbuch. 5. Th. 2. S. 18. In diesem Artikel findet man auch die einschlägige Litteratur.

2) Studien d. physiol. Instituts zu Breslau. Heft 4.

3) Die Verdauungssäfte und der Stoffwechsel. Mitau und Leipzig 1852, S. 5.

ersten Rang ein, während Alkalien und scharf schmeckende Stoffe wenig wirksam sein sollen. Süss schmeckende Stoffe, wie Honig, sollen angeblich unwirksam sein. Das Kauen übt auch einen starken Einfluss auf die Absonderung des Parotissekretes aus, was besonders deutlich bei einigen Pflanzenfressern zu sehen ist.

Parotisspeichel des Menschen.

Parotisspeichel vom Menschen kann durch Einführen einer Kanüle in den Ductus Stenonianus leicht aufgesammelt werden. Der Speichel ist dünnflüssig, schwächer alkalisch als der Submaxillarspeichel (die ersten Tropfen sind bisweilen neutral oder sauer), ohne besonderen Geruch oder Geschmack. Er enthält ein wenig Eiweiss, aber — was aus dem Baue der Drüse zu erwarten ist — kein Mucin. Er enthält auch ein diastatisches Enzym, welches dagegen bei mehreren Thieren fehlt. Der Gehalt an festen Stoffen schwankt zwischen 5 und 16 p. m. Das spez. Gewicht ist 1,003—1,012. Rhodanalkali scheint, wenn auch nicht konstant, vorzukommen. In menschlichem Parotisspeichel fand KÜLZ¹⁾ in Maximo 1,46 p. c. Sauerstoff, 3,8 p. c. Stickstoff und im Ganzen 66,7 p. c. Kohlensäure. Die Menge der fest gebundenen Kohlensäure war 62 p. c.

Gemischter Mundspeichel.

Der gemischte Mundspeichel ist beim Menschen eine farblose, schwach opalisirende, ein wenig fadenziehende, leicht schäumende Flüssigkeit ohne besonderen Geruch oder Geschmack. Er ist von Epithelzellen, Schleim- und Speichelkörperchen, oft auch von Residuen der Nahrung getrübt. Wie der Submaxillaris- und der Parotisspeichel überzieht er sich an der Luft mit einer, aus Calciumcarbonat mit ein wenig organischer Substanz bestehenden Haut oder wird allmählich etwas trübe. Die Reaktion ist regelmässig alkalisch auf Lackmus, und nach CHITTENDEN und ELY entspricht die Alkaleszenz einer Lösung von 0,8 p. m. Na_2CO_3 . Die Alkaleszenz schwankt jedoch (CHITTENDEN und RICHARD'S) und die Reaktion kann auch sauer sein, was nach STICKER²⁾ einige Zeit nach den Mahlzeiten der Fall sein soll. Das spez. Gewicht schwankt zwischen 1,002 und 1,008 und die Menge der festen Stoffe zwischen 5--10 p. m. Die festen Stoffe bestehen, abgesehen von den schon genannten Formbestandtheilen, aus Eiweiss, Mucin, zwei Enzymen, Ptyalin, und Glukase, und Mineralstoffen. Auch Harnstoff soll ein normaler Bestandtheil des Speichels sein. Die Mineralstoffe sind Chloralkalien, Bikarbonate von Alkalien und Calcium, Phosphate, Spuren von Sulfaten, Nitriten, Rhodanalkali (0,1 p. m. nach MUNK) und Ammoniak.

Der Nachweis des Rhodanalkalis, welches, wenn auch nicht ganz konstant, in dem Speichel des Menschen und einiger Thiere vorkommt, kann leicht in der Weise geführt werden, dass der Speichel mit Salzsäure angesäuert und dann mit einer sehr verdünnten Lösung von Eisenchlorid versetzt wird. Der

1) Zeitschr. f. Biologie 23.

2) CHITTENDEN und ELY, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 16. Ref. S. 974. CHITTENDEN und RICHARDS, Americ. Journ. of Physiol. 1895. STICKER, Cit. nach Centrabl. f. Physiol. 3. S. 237.

Kontrolle halber muss dabei jedoch, bei Gegenwart von sehr kleinen Meugen, eine andere Probe mit derselben Menge angesäuerten Wassers und Eisenchlorid damit verglichen werden. Andere Methoden sind von GSCHIEDLEN und SOLERA angegeben worden. Die quantitative Bestimmung kann man nach der Methode von J. MUNK¹⁾ ausführen.

Ptyalin oder **Speicheldiastase** nennt man das amylytische Enzym des Speichels. Dieses Enzym findet sich in dem Speichel des Menschen²⁾ aber nicht in dem aller Thiere, insbesondere nicht bei den typischen Carnivoren. Es kommt nicht nur bei Erwachsenen, sondern auch bei neugeborenen Kindern vor. Nach ZWEIFEL³⁾ soll das Ptyalin bei Neugeborenen nur in der Parotisdrüse, nicht aber in der Submaxillarisdrüse vorkommen. In dieser letzteren tritt es erst zwei Monate nach der Geburt auf.

Ptyalin.

Beim Pferde enthält der Speichel (Parotisspeichel), wie H. GOLDSCHMIDT⁴⁾ gezeigt hat, nicht fertiges Ptyalin, sondern das Zymogen desselben, während bei anderen Thieren und beim Menschen das Ptyalin bei der Sekretion aus dem Zymogen entsteht. Beim Pferde wird das Zymogen beim Kauen der Speisen in Ptyalin übergeführt, und der Austoss hierzu scheint von Bakterien auszugehen. Durch Ausfällung mit Alkohol geht das Zymogen ebenfalls in Ptyalin über.

Das Ptyalin ist bisher nicht in reinem Zustande isolirt worden. Am reinsten erhält man es nach der Methode von COHNHEIM⁵⁾, welche darin besteht, dass man es erst mit Calciumtriphosphat mechanisch niederreißt, dann den Niederschlag mit Wasser auswäscht, wobei das Ptyalin vom Wasser gelöst wird, und endlich mit Alkohol fällt. Zum Studium oder zur Demonstration der Wirkungen desselben kann man einen Wasser- oder Glycerinauszug der Speicheldrüsen oder einfacher den Speichel selbst benutzen.

Reindarstellung des Ptyalins.

Das Ptyalin ist wie andere Enzyme durch seine Wirkung charakterisirt. Diese besteht darin, dass es Stärke in Dextrine und Zucker überführt. Ueber den hierbei stattfindenden Vorgang ist man nicht ganz im Klaren. Oft stellt man sich aber die Sache folgendermassen vor. In dem ersten Stadium tritt lösliche Stärke, Amidulin, auf. Aus dem Amidulin entsteht durch hydrolytische Spaltung Erythro-dextrin und Zucker. Das Erythro-dextrin spaltet sich dann in ein Achroodextrin α und Zucker. Aus diesem Achroodextrin entsteht durch Spaltung das Achroodextrin β und Zucker, und endlich spaltet sich das letztgenannte Achroodextrin in Zucker und Achroodextrin γ . Nach einigen Forschern ist indessen die Anzahl der als Zwischenstufen entstehenden Dextrine eine andere⁶⁾. Bezüglich der Art des hierbei entstehenden Zuckers ist man erst in neuerer Zeit zur Klarheit gelangt. Während man längere Zeit den aus Stärke und Glykogen entstehenden Zucker als Traubenzucker bezeichnete, zeigten

1) GSCHIEDLEN, MALY's Jahresber. **4**. SOLERA, vergl. ebenda **7** u **8**; MUNK, VIRCHOW's Arch. **69**.

2) Ueber Schwankungen in dem Ptyalinhalt des menschlichen Speichels vergl. man HOFBAUER, Centralbl. f. Physiol. **10** und CHITTENDEN und RICHARDS l. c.

3) Untersuch. über den Verdauungsapparat der Neugeborenen. Berlin 1874.

4) Zeitschr. f. physiol. Chem. **10**.

5) VIRCHOW's Arch. **28**.

6) Vergl. Kap. 3 S. 88.

erst SEEGEN und O. NASSE, dass diese Annahme nicht richtig war. MUSCULUS und v. MERING zeigten darauf, dass der bei der Einwirkung von Speichel, Pancreasferment und Diastase auf Stärke und Glykogen gebildete Zucker zum allergrössten Theil aus Maltose besteht, was später von BROWN und HERON bestätigt wurde. Endlich haben auch E. KÜLZ und J. VOGEL¹⁾ den Beweis geliefert, dass bei der Saccharifikation der Stärke und des Glykogens Isomaltose, Maltose und etwas Dextrose in je nach der Fermentmenge und der Versuchsdauer etwas wechselnden Mengen entstehen. Die Glukosebildung scheint indessen nur das Produkt einer Invertirung der Maltose durch die Glukase zu sein (TEBB, RÖHMANN und HAMBURGER²⁾).

Das Ptyalin hat man bisher allgemein, auf Grund des angeblich verschiedenen Temperaturoptimums des Ptyalins und der Malzdiastase, als mit der letzteren nicht identisch angesehen. Die Richtigkeit einer solchen Ansicht ist indessen durch die Untersuchungen von PUGLIESE³⁾ zweifelhaft geworden.

Ueber die Wirkung des Ptyalins bei verschiedener *Reaktion* liegen zahlreiche Untersuchungen vor⁴⁾. Natürlicher, alkalisch reagirender Speichel wirkt kräftig, aber nicht so kräftig wie neutralisirter. Noch kräftiger kann der Speichel unter Umständen bei äusserst schwach saurer Reaktion wirken, und nach CHITTENDEN und SMITH wirkt er besser, wenn man so viel Salzsäure zusetzt, dass das vorhandene Eiweiss damit gesättigt wird, als wenn man einfach neutralisirt. Wenn aber das so gebildete Säureeiweiss einen gewissen Gehalt übersteigt, so wird die diastatische Wirkung abgeschwächt. Zusatz von Alkali zu dem Speichel setzt die diastatische Wirkung herab, durch Neutralisation mit einer Säure, auch Kohlensäure, wird aber die verzögernde oder hemmende Wirkung des Alkalis aufgehoben. Nach SCHIERBECK wirkt die Kohlensäure auch in neutralen Flüssigkeiten befördernd, nach EBSTEIN dagegen in der Regel hemmend ein. Sowohl organische wie anorganische Säuren können, in genügender Menge zugesetzt, die Wirkung des diastatischen Enzymes vollständig hemmen. Derjenige Säuregrad, bei welchem diese Wirkung eintritt, ist nicht für eine bestimmte Säure stets dieselbe, sondern er hängt von dem Fermentgehalte ab, und zwar so, dass derselbe Säuregrad bei höherem Fermentgehalte *ceteris paribus* schwächer als bei einem niedrigeren Fermentgehalte wirkt. Von besonderer physiologischer Bedeutung ist in dieser Hinsicht die Salzsäure, welche

1) SEEGEN, Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1876 und PFLÜGER's Arch. **19**; NASSE, ebenda **14**; MUSCULUS und v. MERING, Zeitschr. f. physiol. Chem. **2**; BROWN und HERON, LIEBIG's Annal. **199** u. **204**; KÜLZ und VOGEL, Zeitschr. f. Biologie **31**.

2) TEBB, Journ. of Physiol. **15**. RÖHMANN, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. **27**; HAMBURGER, PFLÜGER's Arch. **60**.

3) PFLÜGER's Arch. **69**.

4) Vergl. HAMMARSTEN, MALY's Jahresber. **1**. CHITTENDEN und GRISWOLD, ebenda **11**. LANGLEY, Journ. of Physiol. **3**. NYLÉN, MALY's Jahresber. **12**. CHITTENDEN und ELY, ebenda. LANGLEY und EVES, Journ. of Physiol. **4**. CHITTENDEN und H. SMITH, Yale College. Studies. **1**. New Haven 1885. SCHLESINGER, VIRCHOW's Arch. **125**. SHIERBECK, Skand. Arch. f. Physiol. **3**. EBSTEIN und C. SCHULZE, VIRCHOW's Arch. **134**.

Wirkung
des Ptyalins
auf Stärke.

Einfluss der
Reaktion auf
die Wirkung
des Ptyalins.

schon in sehr geringer Menge, 0,03 p. m., die Zuckerbildung verhindern kann. Die Salzsäure hat übrigens nicht nur die Fähigkeit die Zuckerbildung zu verhindern, sondern sie zerstört auch, wie LANGLEY, NYLÉN u. a. gezeigt haben, das Enzym gänzlich, was mit Rücksicht auf die physiologische Bedeutung des Speichels von Wichtigkeit ist. Von Interesse ist ferner, dass die gekochte Stärke (der Kleister) rasch, die ungekochte dagegen nur langsam verzuckert wird. Verschiedene Arten von ungekochter Stärke werden übrigens ungleich rasch umgesetzt.

Die *Geschwindigkeit*, mit welcher das Ptyalin wirkt, wächst wenigstens unter sonst günstigen Verhältnissen mit der *Enzymmenge* und, bis etwas über $+40^{\circ}$ C., mit steigender *Temperatur*. *Fremde Zusätze*, wie *Metallsalze*¹⁾, üben eine verschiedene Wirkung aus. Einige Salze wirken ausschliesslich und schon in kleinen Mengen (HgCl_2 z. B. schon bei Gegenwart von nur 0,05 p. m vollständig) hemmend. Andere, wie das Magnesiumsulfat, zeigen in kleinen Mengen (0,25 p. m.) eine fördernde, in grösseren Mengen (5 p. m.) eine hemmende Wirkung. Gegenwart von *Pepton* kann nach CHITTENDEN und SMITH u. A. günstig auf die Zuckerbildung einwirken. Die *Anhäufung* der amyolytischen *Zersetzungsprodukte* wirkt dagegen hemmend auf die Wirkung des Speichels ein. Dies hat vor allem SH. LEA²⁾ durch besondere Versuche bewiesen. Er hat nämlich Parallelversuche mit Verdauung im Reagenzglas und im Dialysator angestellt und dabei gefunden, dass bei Entfernung der amyolytischen Zersetzungsprodukte durch Dialyse nicht nur die Zuckerbildung rascher von statten ging, sondern auch bedeutend mehr Maltose und weniger Dextrin gebildet wurden.

Einflussver-
schiedener
Umstände
auf die
Ptyalin-
wirkung.

Um die Wirkung des Speichels oder des Ptyalins auf Stärke zu zeigen, kann man die drei gewöhnlichen Zuckerproben, die MOORE'sche oder die TROMMER'sche Probe oder die Wismuthprobe benutzen (vergl. Kap. 15 über den Harn). Dabei ist es jedoch der Kontrolle halber nothwendig, den Kleister und den Speichel zuerst auf die Abwesenheit von Zucker zu prüfen. Man kann auch durch Prüfung mit Jod die stufenweise Umwandlung der Stärke in Amidulin, Erythro-dextrin und Achroodextrin verfolgen.

Die *Glukase* kommt in dem Speichel in nur geringer Menge vor. Sie führt die Maltose in Glukose über. Nach STICKER³⁾ hat der Speichel auch die Fähigkeit, aus dem schwefelhaltigen Oele von Rettig, Radischen, Zwiebel und einigen anderen Küchengewächsen Schwefelwasserstoff abzuspalten.

Nachweis
der Ptyalin-
wirkung.

Die *quantitative Zusammensetzung* des gemischten Speichels muss natürlich aus mehreren Gründen, nicht nur in Folge individueller Verschiedenheiten, sondern auch in Folge einer bei verschiedenen Gelegenheiten ungleichen Btheiligung der verschiedenen Drüsen an der Sekretion nicht unbedeutend wechseln können. Als Beispiele von der Zusammensetzung des menschlichen

1) Vergl. hierüber besonders O. NASSE in PFLÜGER's Arch. **11** und CHITTENDEN und PAINTER, Yale College. Studies. **1**. New Haven 1885.

2) Journ. of Physiol. **11**.

3) Münch. med. Wochenschr. **43**.

Speichels werden hier einige Analysen angeführt. Die Zahlen beziehen sich auf 1000 Theile.

	BERZELIUS	JACQO- WITSCH	FRECHS	TIEDEMANN und GMELIN	HERTER	LEHMANN	HAMMER- BACHER ¹⁾
Wasser	992,9	995,16	994,1	988,3	994,7		994,2
Feste Stoffe	7,1	4,84	5,9	11,7	5,3	3,5—8,4 in filtrirtem Speichel	5,8
Zusammen- setzung des Speichels.							
Schleim und Epithel	1,4	1,62	2,13				2,2
Lösliche organ. Substanz . (Ptyalin älterer Forscher)	3,8	1,34	1,42		3,27		1,4
Rhodanalkali		0,06	0,10			0,064—0,09	0,04
Salze	1,9	1,82	2,19		1,30		2,2

1000 Theile Asche von menschlichem Speichel enthalten in den Analysen von HAMMER-BACHER 457,2 Kali, 95,9 Natron, 50,11 Eisenoxyd, 1,55 Magnesiumoxyd, 63,8 Schwefelsäure (SO₃), 188,48 Phosphorsäure (P₂O₅) und 183,52 Chlor.

Die Menge des während 24 Stunden vom Menschen abgesonderten Speichels lässt sich nicht genau bestimmen, ist aber von BIDDER und SCHMIDT zu 1400 bis 1500 g berechnet worden. Am lebhaftesten ist die Absonderung während der Mahlzeit. Nach den Berechnungen und Bestimmungen von TUCZEK²⁾ soll beim Menschen 1 g Drüse während des Kauens etwa 13 g Sekret im Laufe von einer Stunde liefern können. Diese Zahl stimmt mit den bei Thieren pro 1 g Drüse gefundenen Mittelzahlen, 14,2 g beim Pferde und 8 g bei Rindern, ziemlich genau überein. Die Menge des Sekretes pro eine Stunde kann also 8—14 Mal grösser als die ganze Drüsenmasse sein, und es giebt wohl auch, soweit bisher bekannt, im ganzen Körper keine Drüse — die Nieren nicht ausgenommen — deren absondernde Fähigkeit unter physiologischen Verhältnissen derjenigen der Speicheldrüsen gleichkommt. Eine ausserordentlich reichliche Speichelabsonderung ruft das Pilokarpin hervor, während das Atropin dagegen die Absonderung aufhebt.

Menge des
abge-
sonderten
Speichels.

Wenn auch eine reichliche Speichelabsonderung in der Regel bei vermehrter Blutzufuhr auftritt, so ist jedoch, wie aus folgenden Verhältnissen hervorgeht, die Speichelabsonderung kein einfacher Filtrationsprozess. Der Sekretionsdruck ist höher als der Blutdruck in der Karotis, und bei Vergiftung mit Atropin, welches die sekretorischen Nerven lähmt, wird durch Chordareizung zwar eine vermehrte Blutzufuhr aber keine Sekretion hervorgerufen. Die Speicheldrüsen haben ausserdem eine spezifische Fähigkeit gewisse Substanzen, wie z. B. Kaliumsalze (SALKOWSKI³⁾), Jod- und Bromverbindungen, dagegen nicht andere,

Absonder-
ung des
Speichels.

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. **5**. Die übrigen Analysen sind citirt nach MALY, Chemie der Verdauungssäfte in HERMANN's Handbuch d. Physiol. **5**. Th. 2. S. 14.

2) BIDDER und SCHMIDT l. c. S. 13; TUCZEK, Zeitschr. f. Biologie **12**.

3) VIRCHOW's Arch. **53**.

wie z. B. Eisenverbindungen, zu eliminiren. Ueberdies muss auch bemerkt werden, dass der Speichel, wenn die Absonderung durch allmählich gesteigerte Reizung rascher und in grösserer Menge geschieht, reicher an festen Stoffen als bei mehr langsamer und weniger ausgiebiger Sekretion wird (HEIDENHAIN). Mit wachsender Absonderungsgeschwindigkeit steigt auch der Salzgehalt bis zu einem gewissen Grade (HEIDENHAIN, WERTHER, LANGLEY und FLETCHER, NOVI¹⁾).

Wie die Absonderungsvorgänge im Allgemeinen, so ist also auch die Absonderung des Speichels an besondere, in den Zellen verlaufende Prozesse gebunden. Die Art dieser in den Zellen bei der Absonderung verlaufenden chemischen Vorgänge ist noch unbekannt.

Die *physiologische Bedeutung des Speichels*. Durch seinen Reichthum an Wasser ermöglicht der Speichel nicht nur die Einwirkung gewisser Stoffe auf die Geschmacksorgane, sondern er wird auch ein wahres Lösungsmittel für einen Theil der Nahrungsstoffe. Die Bedeutung des Speichels für das Kauen ist besonders bei Pflanzenfressern auffallend, und ebenso unzweifelhaft steht es fest, dass der Speichel das Schlucken wesentlich erleichtert. Die Fähigkeit, Stärke in Zucker umzusetzen, kommt nicht dem Speichel aller Thiere zu und sie hat bei verschiedenen Thieren eine ungleiche Intensität. Beim Menschen, dessen Speichel kräftig verzuckernd wirkt, kann eine Zuckerbildung aus (gekochter) Stärke unzweifelhaft schon in der Mundhöhle stattfinden. In wie weit aber diese Wirkung, wenn der Bissen in den Magen gelangt ist, fortwährend zur Geltung kommen kann, hängt von der Geschwindigkeit, mit welcher der saure Magensaft in den verschluckten Speisen hindringt und mit denselben sich vermischt, wie auch von dem Mengenverhältnisse des Magensaftes und der Speisen in dem Magen ab. Die reichlichen Mengen Wasser, die man mit dem Speichel verschluckt, müssen wieder resorbirt werden und in das Blut übergehen und sie müssen also in dem Körper einen intermediären Kreislauf durchmachen. In dem Speichel besitzt also der thierische Organismus ein kräftiges Mittel, während der Verdauung einen vom Darmkanal zum Blute gehenden, die gelösten oder fein vertheilten Stoffe mitführenden Flüssigkeitsstrom zu unterhalten.

Physiologische Bedeutung des Speichels.

Speichelkonkremente. Der sog. Zahnstein ist gelb, grau, gelbgrau, braun oder schwarz und hat eine geschichtete Struktur. Er kann mehr als 200 p. m. organische Substanz, darunter Mucin, Epithel und Leptothrixketten enthalten. Die Hauptmasse der anorganischen Bestandtheile besteht aus Calciumkarbonat oder Phosphat. Die Speichelsteine, deren Grösse sehr, von der Grösse kleiner Körnchen bis zu derjenigen einer Erbse oder noch mehr (man hat einen Speichelstein von 18,6 g Gewicht gefunden) wechseln kann, enthalten ebenfalls eine wechselnde Menge, 50—380 p. m., organische Substanz, welche bei der Ex-
traktion der Steine mit Salzsäure zurückbleibt. Der Hauptbestandtheil der anorganischen Substanz ist Calciumkarbonat.

Speichelkonkremente.

¹⁾ HEIDENHAIN, PELÜGEN's Arch. **17**; WERTHER, ebenda **38**; LANGLEY und FLETCHER, Proc. roy. Soc. **45**, und besonders Philos. trans. roy. Soc. London **180**; NOVI, DU BOIS-REYMOND's Arch. 1888.

II. Die Drüsen der Magenschleimhaut und der Magensaft.

Seit Alters her unterscheidet man zwei verschiedene Arten von Drüsen in der Magenschleimhaut. Die einen, welche in grösster Verbreitung vorkommen und besonders im Fundus die bedeutendste Grösse haben, nennt man *Fundusdrüsen*, auch *Labdrüsen* oder *Pepsindrüsen*. Die anderen, welche nur in der Umgebung des Pylorus vorkommen, werden *Pylorusdrüsen*, bisweilen auch, obzwar unrichtig, Schleimdrüsen genannt. Die Magenschleimhaut ist sonst in ihrer ganzen Ausdehnung mit einem einschichtigen Cylinderepithel bekleidet, welches durchgehends als aus Schleimbechern bestehend betrachtet wird und durch eine schleimige Metamorphose des Protoplasmas Schleim produziren soll.

Die *Fundusdrüsen* enthalten zwei Arten von Zellen: *acclomorphe* oder *Hauptzellen* und *delomorphe* oder *Belegzellen*, die letzteren früher allgemein auch *Labzellen*, *Pepsinzellen*, genannt. Diese zwei Arten von Zellen bestehen aus einem eiweissreichen Protoplasma; ihr Verhalten zu Farbstoffen scheint aber darauf hinzudeuten, dass die Eiweissstoffe beider nicht identisch sind. Die Kerne dürfen wohl hauptsächlich aus Nukleïn bestehen. Neben den nun genannten Bestandtheilen enthalten die Fundusdrüsen, ausser ein wenig Fett und Cholesterin, als mehr spezifische Bestandtheile zwei *Zymogene*, welche die Mutterstoffe des *Pepsins* und des *Labs* sind.

Die *Pylorusdrüsen* enthalten Zellen, welche im Allgemeinen als den oben genannten Hauptzellen der Fundusdrüsen nahe verwandt betrachtet werden. Früher glaubte man in diesen Drüsen einen grösseren Gehalt an Mucin annehmen zu können, aus welchem Grunde sie auch Schleimdrüsen genannt wurden. Nach HEIDENHAIN betheiligen sie sich jedoch, abgesehen von dem Cylinderepithel der Ausführungsgänge, in keinem nennenswerthen Grade an der Schleimbildung, welche, seiner Ansicht gemäss, von dem die Schleimhaut auskleidenden Epithel vermittelt werden soll. Auch die Pylorusdrüsen scheinen die zwei oben genannten *Zymogene* zu enthalten. Von Mineralstoffen sind in der Magenschleimhaut Alkalichloride, Alkaliphosphat und Calciumphosphat gefunden worden.

Bei der Verdauung der Magenschleimhaut mit Pepsinchlorwasserstoffsäure hat LIEBERMANN¹⁾ einen sauer reagirenden Rückstand erhalten, der auffallender Weise kein Nukleïn enthalten, sondern nur aus lecitinhaltigem Eiweiss, *Lecithalbumin*, bestehen soll. Diesem Lecithalbumin schreibt er eine grosse Bedeutung bei der Absonderung der Salzsäure zu (vergl. unten).

Der Magensaft. Durch die Beobachtungen von HELM und BEAUMONT an Menschen mit Magen fisteln wurde der Anstoss zum Anlegen von Magen fisteln an Thieren gegeben und diese Operation wurde auch zum ersten Male 1842 von BASSOW²⁾ an einem Hunde angeführt. An einem Menschen führte VERNEUIL

1) PELÜGER's Arch. 50.

2) HELM, cit. nach MALY in HERMANN's Handbuch 5 Th. 2 S. 39. BEAUMONT, Neue Versuche und Beobacht. über d. Magensaft. Uebersetz. von LUDEN. Leipzig 1834; BASSOW, cit. nach MALY u. a. O. S. 38; VERNEUIL, vergl. CH. RICHET, Du Suc gastrique chez l'homme etc. Paris 1878. S. 158.

Drüsen der
Magen-
schleimhaut.

Fundus-
drüsen.

Pylorus-
drüsen.

im Jahre 1876 diese Operation mit glücklichem Erfolge aus. In der letzten Zeit hat namentlich PAWLOW¹⁾ um die Vervollkommnung der Magenfisteloperation an Thieren und das Studium der Magensaftabsonderung sich sehr verdient gemacht.

Die Absonderung des Magensaftes ist, wenigstens beim Menschen und den bisher näher untersuchten Säugethieren, nicht kontinuierlich. Sie kommt nur durch psychische Einflüsse wie auch durch Reizung der Schleimhaut zu Stande. Der gewöhnlichen Anschauung gemäss können die Reizmittel von mechanischer, thermischer und chemischer Art sein. Zu den chemischen Reizmitteln rechnet man Alkohol und Aether, welche jedoch in zu grosser Konzentration keine physiologische Sekretion sondern die Transsudation einer neutralen oder schwach alkalischen Flüssigkeit hervorrufen. Es gehören hierher ferner angeblich gewisse Säuren, Kohlensäure, Neutralsalze, Fleischextrakt, Gewürze und andere Stoffe, aber leider sind die Angaben hierüber sehr unsicher und einander widersprechend.

Absonderung des Magensaftes.

Die eingehendsten Untersuchungen über die Sekretion des Magensaftes (beim Hunde) rühren von PAWLOW und seinen Schülern²⁾ her.

Um einen reinen, von Speichel und Speiseresten freien Magensaft zu gewinnen, haben sie ausser der Magenfistel auch eine Oesophagusfistel angebracht, durch welche die verschluckte Nahrung, ohne in den Magen zu gelangen, neben dem Speichel herausfällt, wodurch eine Scheinfütterung möglich wird. In dieser Weise ist es möglich, den Einfluss des psychischen Momentes einerseits und der direkten Einwirkung der Nahrung auf die Magenschleimhaut andererseits gesondert zu studiren. Nach einem ursprünglich von HEIDENHAIN angegebenen, später von PAWLOW und KHIGINE verbesserten Verfahren ist es ihnen auch gelungen, durch partielle Resektion des Fundustheiles des Magens, einen Blindsack zu erzeugen, in welchem die Sekretionsvorgänge studirt werden können, während die Verdauung im übrigen Magen im Gange ist. In dieser Weise war es ihnen möglich, die Einwirkung verschiedener Nahrung auf die Sekretion zu studiren.

Untersuchungsmethoden von Pawlow.

Die wesentlichsten Ergebnisse der Untersuchungen von PAWLOW und seinen Schülern sind folgende. Mechanische Reizung der Schleimhaut ruft keine Sekretion hervor. Ebenso wenig vermögen chemische und mechanische Reize der Mundschleimhaut eine reflektorische Erregung der sekretorischen Nerven des Magens auszulösen. Es gibt nur zwei Momente, welche die Sekretion hervorrufen, nämlich das psychische Moment — das leidenschaftliche Verlangen nach Speisen und das Gefühl der Befriedigung und Wonne bei ihrem Genusse — und das chemische Moment, die Einwirkung gewisser chemischer Substanzen auf die Magenschleimhaut. Das erste Moment ist das wichtigste. Die unter seinem Einflusse auftretende, durch Vagusfasern vermittelte Sekretion tritt früher als die durch chemische Reizmittel vermittelte auf, aber immer erst nach einer Pause von mindestens 4 1/2 Minuten. Diese Sekretion ist reichlicher aber weniger anhaltend als die „chemische“; sie liefert einen mehr sauren und kräftiger wirkenden Saft als diese. Als chemische Reizmittel, die von der Magenschleimhaut

Magensaftabsonderung beim Hunde.

1) PAWLOW, Die Arbeit der Verdauungsdrüsen. Wiesbaden 1898, wo die Arbeiten seiner Schüler auch besprochen sind.

2) l. c.

aus reflektorisch die Sekretion auslösen, wirken nur Wasser und gewisse noch unbekannte Extraktivstoffe, die im Fleisch und Fleischextrakt, in unreinem Pepton und auch, wie es scheint, in der Milch enthalten sind. Kohlensäure Alkalien wirken eher hemmend als befördernd auf die Sekretion ein. Das Fett wirkt verzögernd auf das Auftreten der Sekretion und setzt sowohl die Menge des Saftes wie den Enzymgehalt desselben herab. Durch die „psychische“ Sekretion können an sich nicht als chemische Reizmittel wirkende Substanzen, wie z. B. Hühnereiweiss, verdaut werden, um dann vielleicht in zweiter Hand durch ihre Zersetzungsprodukte eine chemische Sekretion zu erzeugen.

Die Mengen des während der Verdauung abgesonderten Saftes sind den Mengen der Nahrung proportionell, und die Magensaftabsonderung kann auch nach der Art der Nahrung sich ändern. Diese Wirkung der verschiedenen Nahrungsmittel kann für Fleisch, Brod und Milch in folgender Weise in absteigender Reihe geordnet werden.

Wirkung
verschiede-
ner Nahr-
ung.

Acidität	Verdaulichkeit	Dauer der Absonderung
1 Fleisch	Brod	Brod
2 Milch	Fleisch	Fleisch
3 Brod	Milch	Milch.

Die Acidität ist also am grössten bei Fleisch- und am niedrigsten bei Brodfütterung; der Enzymgehalt dagegen am grössten bei Brodnahrung u. s. w.

Ueber die Verhältnisse beim Menschen weiss man kaum etwas Sicheres und die Angaben gehen hier leider sehr auseinander. Dass auch bei ihm eine verschiedene Nahrung in verschiedener Weise die Sekretion beeinflusst, kann jedoch nicht bezweifelt werden, und es scheint, als wären auch beim Menschen die Extraktivstoffe des Fleisches die kräftigsten unter den chemischen Reizmitteln (VERHAEGEN¹).

Die qualitative und quantitative Zusammensetzung des Magensaftes. Der Magensaft, welcher beim Menschen nur sehr selten rein und frei von Residuen der Nahrung oder von Schleim und Speichel gewonnen werden kann, ist eine klare oder nur sehr wenig trübe, beim Menschen fast farblose Flüssigkeit von einem faden, säuerlichen Geschmack und stark saurer Reaktion. Als Formelemente enthält er *Drüsenzellen* oder deren *Kerne*, *Schleimkörperchen* und mehr oder weniger veränderte *Cylinderepithelzellen*.

Die saure Reaktion des Magensaftes rührt von freier Säure her, welche, wie die Untersuchungen von C. SCHMIDT, RICHET u. A. gelehrt haben, wenn der Magensaft rein und frei von Nahrungsmitteln ist, ausschliesslich oder fast ausschliesslich aus Salzsäure besteht. In dem reinen Magensaft von nüchternen Hunden hat indessen CONTEJEAN²) regelmässig Spuren von Milchsäure gefunden. Nach der Aufnahme von Nahrung, besonders nach einer kohlehydratreichen Mahlzeit, kann dagegen Milchsäure in reichlicherer Menge, bisweilen auch Essig-

Säuren des
Magen-
saftes.

1) Vergl. die Arbeiten von VERHAEGEN in „La Cellule“ 1896 u. 1897.

2) BIDDER und SCHMIDT, Die Verdauungssäfte etc. S. 44 u. f. RICHET l. c. CONTEJEAN, Contributions à l'étude de la physiol. de l'estomac, Thèses Paris 1892 (F. Alcan).

säure und Buttersäure vorkommen. Der Gehalt des Magensaftes an freier Salzsäure beträgt beim Hunde nach den gewöhnlichen Angaben gegen 2—3 p. m. Diese Angaben beziehen sich indessen offenbar nicht auf den reinen Magensaft, denn nach PAWLOW und seinen Schülern enthält der Magensaft des Hundes regelmässig 5—6 p. m. und derjenige der Katze als Mittel 5,20 p. m. HCl (RIASANTZEW¹). Beim Menschen hat man bedeutende Schwankungen des Säuregrades gefunden; im Allgemeinen berechnet man aber den Gehalt an HCl zu 2—3 p. m. Nach den Versuchen von VERHAEGEN ist aber nicht daran zu zweifeln, dass der reine menschliche Magensaft bei ganz Gesunden einen höheren Säuregrad hat. Dass wenigstens ein Theil der Salzsäure des Magensaftes nicht frei in gewöhnlichem Sinne, sondern an organische Substanz gebunden ist, kann wohl nunmehr nicht bezweifelt werden²).

Säuregrad
des Magen-
saftes.

Der ganz frische Magensaft scheint ein wenig gerinnbares Nukleoprotein zu enthalten, nach einigem Stehen enthält er auch *Albumosen*. Unter den organischen Stoffen findet sich ausserdem ein wenig *Mucin* und weiter, wenigstens beim Menschen, zwei Enzyme, das *Pepsin* und das *Lab*.

Bestand-
theile des
Magen-
saftes.

Das spez. Gewicht des Magensaftes ist niedrig, 1,001—1,010. Dem entsprechend ist der Magensaft auch arm an festen Stoffen. Aeltere Analysen des Magensaftes von Menschen, Hund und Schaf haben C. SCHMIDT³) ausgeführt. Da indessen diese Analysen nur auf unreinen Magensaft sich beziehen, sind sie von untergeordnetem Werth. Der Gehalt an festen Stoffen des speichel-freien Hundemagensaftes war 27 p. m. mit 17,1 p. m. organischer Substanz. Der Gehalt an freier Salzsäure war 3,1 p. m. Im Uebrigen fand SCHMIDT NaCl 1,46; CaCl₂ 0,6; KCl 1,1; NH₄Cl 0,5, Erdphosphate 1,9 und FePO₄ 0,1 p. m. Rhodanwasserstoff fand NENCKI⁴) in dem Hundemagensaft in einer Menge von 5 mg im Liter.

Quantitative
Zusammen-
setzung.

Die neben der freien Salzsäure physiologisch wichtigsten Bestandtheile des Magensaftes sind das *Pepsin* und das *Lab*.

Das **Pepsin**. Dieses Enzym findet sich, mit Ausnahme von einigen Fischen, bei allen bisher darauf untersuchten Rückgratsthieren.

Das Pepsin kommt bei erwachsenen Menschen und neugeborenen Kindern vor. Bei neugeborenen Thieren ist dagegen das Verhalten etwas verschieden. Während bei einigen Pflanzenfressern, wie dem Kaninchen, das Pepsin schon vor der Geburt in der Schleimhaut vorkommt, fehlt dieses Enzym dagegen bei der Geburt gänzlich bei den bisher untersuchten Fleischfressern, dem Hunde und der Katze.

Vorkommen
des Pepsins.

Bei mehreren Evertebraten sind auch Enzyme, welche in saurer Lösung proteolytisch wirken, gefunden worden. Dass diese Enzyme indessen wenigstens nicht bei allen Thieren mit dem gewöhnlichen Pepsin identisch sind, dürfte unzweifelhaft sein. Nach KLUG und

1) Arch. des Scienc. biol. de St. Pétersbourg 3.

2) Vergl. RICHTER l. c. CONTEJEAN l. c. VERHAEGEN l. c. und die Literatur über Salzsäurebestimmung im Mageninhalt weiter unten.

3) l. c.

4) Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 28.

WRÓBLEWSKI¹⁾ sollen übrigens die beim Menschen und verschiedenen höheren Thieren gefundenen Pepsine etwas verschiedenartig sein. DARWIN u. A. haben weiter gefunden, dass von gewissen insektenfressenden Pflanzen ein saurer, eiweisslösender Saft abgesondert wird; aber es dürfte jedoch mindestens zweifelhaft sein, ob bei diesen Pflanzen etwas Pepsin vorkommt. Mehr oder weniger dem Pepsin ähnlich wirkende Enzyme sind im Pflanzenreich von v. GÖRUP-BESANEZ (in Wickensamen), NEUMEISTER (in Keimlingen) und HJORT²⁾ (in einem Pilze, *Polyporus sulphureus*) gefunden worden.

Das Pepsin ist ebensowenig wie andere Enzyme mit Sielherheit in reinem Zustande isolirt worden. Das von BRÜCKE und SUNDBERG dargestellte Pepsin verhielt sich den meisten Eiweissreagenzien gegenüber negativ und zeigte trotzdem eine ungemein kräftige Wirkung, weshalb es als verhältnissmässig sehr rein betrachtet wird. Als das wahre Enzym bezeichnen SCHUMOW-SIMANOWSKI und PEKELHARING³⁾ ein in Wasser lösliches, beim Sieden gerinnendes Nukleoproteid, das beim Abkühlen des ganz frischen Hundemagensaftes sich abscheidet und welches sogar in äusserst starker Verdünnung wirksam ist. Weitere Untersuchungen über diese Substanz sind zweifelsohne sehr erwünscht. Das Pepsin ist, wenigstens in unreinem Zustande, löslich in Wasser und Glycerin. Von Alkohol wird es gefällt, aber nur langsam zerstört. In wässriger Lösung wird es beim Erhitzen zum Sieden rasch zerstört. Nach BIERNACKI⁴⁾ wird das Pepsin in neutraler Lösung bei $+55^{\circ}$ C. zerstört. Bei Gegenwart von 2 p. m. HCl ist eine Temperatur von $+55^{\circ}$ C. ohne Einwirkung; bei $+65^{\circ}$ wird das Pepsin dagegen beim Erhitzen während 5 Minuten in der sauren Lösung zerstört. Bei Zusatz von Peptonen oder gewissen Salzen wird seine Wirkung beim Erhitzen während derselben Zeit erst bei $+70^{\circ}$ C. vernichtet. In trockenem Zustande kann das Pepsin dagegen sogar über 100° C. erhitzt werden, ohne seine physiologische Wirkung einzubüssen. Die einzige Eigenschaft, welche das Pepsin charakterisirt, ist die, dass es in saurer, aber nicht in neutraler oder alkalischer Lösung Eiweissstoffe unter Bildung von Albumosen und Peptonen löst.

Die Methoden zur Darstellung eines verhältnissmässig reinen Pepsins gründen sich im Allgemeinen auf der Eigenschaft desselben, von fein vertheilten Niederschlägen anderer Stoffe, wie Calciumtriphosphat oder Cholesterin, mit niedrigerissen zu werden. Hierauf gründen sich auch die ziemlich umständlichen Methoden von BRÜCKE und SUNDBERG. PEKELHARING benutzt im Wesentlichen eine anhaltende Dialyse und Ausfällung mit 0,2 p. m. HCl. Eine für Verdauungsversuche geeignete, kräftig wirkende, verhältnissmässig reine Pepsinlösung kann nach folgendem, von MALY⁵⁾ angegebenen Verfahren gewonnen werden. Die Schleimhaut (von Schweinemägen) wird mit phosphorsäurehaltigem Wasser infundirt, das Filtrat mit Kalkwasser gefällt, der Niederschlag, welcher

1) KLUG, PFLÜGER's Arch. **60**; WRÓBLEWSKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. **21**.

2) v. GÖRUP-BESANEZ, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. **7** u. **8**; NEUMEISTER, Zeitschrift f. Biologie **30**; HJORT, Centralbl. f. Physiol. **10**.

3) BRÜCKE, Wiener Sitzungsber. **43**; SUNDBERG, Zeitschr. f. physiol. Chem. **9**. SCHUMOW-SIMANOWSKI, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **33**; PEKELHARING, Zeitschr. f. physiol. Chem. **22**.

4) Zeitschr. f. Biologie **28**.

5) PFLÜGER's Arch. **9**.

Eigen-
schaften des
Pepsins.

Darstellung
des Pepsins.

das Pepsin enthält, in Wasser durch Zusatz von Salzsäure gelöst und die Salze durch Dialyse entfernt, wobei das nicht diffundirende Pepsin im Dialysator gelöst zurückbleibt. Eine zwar sehr unreine, aber pepsinreiche und jahrelang haltbare Pepsinlösung erhält man, wenn man nach dem Vorgange v. WITTICH'S¹⁾ die fein zerhackte Schleimhaut mit Glycerin oder besser mit Glycerin, welches 1 p. m. HCl enthält, extrahirt. Auf je ein Gewichtstheil der Schleimhaut kommen 10—20 Theile Glycerin. Nach 8—14 Tagen wird filtrirt. Aus diesem Extrakte kann man das Pepsin (neben viel Eiweiss) mit Alkohol ausfällen. Soll man das Extrakt direkt zu Verdauungsversuchen benutzen, so werden je 100 ccm, mit 1—4 p. m. HCl angesäuerten Wassers mit 2—3 ccm vom Extrakte versetzt.

Zu Verdauungsversuchen kann man auch in mehreren Fällen einfach eine Infusion der Magenschleimhaut direkt benutzen. Die genau mit Wasser abgespülte Magenschleimhaut wird (wenn Schweinemägen verwendet werden) abpräparirt und fein zerschnitten. Bei Verwendung von Kalbsmägen wird nur die oberflächliche Schicht der Schleimhaut mit einem Uhrglase oder der Rückenseite eines Messers abgeschabt. Die Schleimhautstückchen oder die beim Abschaben erhaltenen schleimigen Massen werden dann mit reinem Quarzsand zerrieben, mit angesäuertem Wasser infundirt, an einem kühlen Orte 24 Stunden stehen gelassen und dann filtrirt.

Bei der Darstellung künstlichen Magensaftes werden nur die pepsinreichsten Theile der Schleimhaut in Arbeit genommen, und der Pylorustheil wird am besten weggelassen. Der Schweinemagen liefert im Allgemeinen eine stark verunreinigte Infusion, während verhältnissmässig reine und kräftig wirkende Infusionen mit Vortheil auf Drüsenmägen von Vögeln (Hühnern) bereitet werden können. Auch Mägen von Fischen (Hecht) liefern ziemlich reine und kräftig verdauende Infusionen. Ein gleichzeitig sehr wirksamer und ziemlich reiner, künstlicher Magensaft kann aus der abgeschabten inneren Schicht der Magenschleimhaut von Kälbern bereitet werden, wobei jedoch der Pylorustheil zuerst abgetrennt werden muss. Auf je einen mittelgrossen Kalbsmagen können 1000 ccm angesäuerten Wassers in Anwendung kommen.

Künstlicher
Magensaft.

Der Säuregrad des zur Infusion benutzten Wassers richtet sich nach dem Zwecke, zu welchem der Magensaft verwendet werden soll. Handelt es sich um die Verdauung von Fibrin, so wird ein Säuregrad von 1 p. m. HCl passend gewählt; soll dagegen zu dem Versuche hartgesottenes Hühnereiweiss gebraucht werden, so wird der Säuregehalt passender zu 2—3 p. m. HCl bestimmt. Dieser letztgenannte Säuregrad ist übrigens im Allgemeinen der beste, weil die Infusion dabei haltbarer wird und unter allen Umständen so reich an Pepsin ist, dass sie, nachdem sie durch Verdünnung mit Wasser auf den Säuregrad 1 p. m. HCl gebracht worden ist, noch sehr kräftig lösend auf ungekochtes Fibrin wirkt.

Die Darstellung von sauren Infusionen ist indessen nunmehr ganz überflüssig geworden, seitdem man nämlich im Handel verschiedene Pepsinpräparate von ausserordentlich kräftiger Wirkung erhalten kann. Ein solches Pepsinpräparat kann nach dem Verfahren von KÜHNE²⁾, wenn nöthig, noch weiter gereinigt werden, indem man nämlich das Pepsin zusammen mit den Albumosen mit Ammoniumsulfat ausfällt, den Niederschlag auspresst, in verdünnter Salzsäure löst und der Selbstverdauung überlässt. Durch nochmaliges Wiederholen

Reinigung
von künstlichem
Pepsin.

1) PFLÜGER'S Arch. 2.

2) Zeitschr. f. Biologie 22 S. 428.

von diesem Verfahren und darauffolgendes Entfernen der Salze durch Dialyse erhält man ein ungemein kräftig wirkendes Pepsin, das indessen weniger rein als das nach den Methoden von BRÜCKE und SUNDBERG erhaltene ist.

Die Wirkung des Pepsins auf Eiweiss. Bei neutraler oder alkalischer Reaktion ist das Pepsin unwirksam; in saurer Flüssigkeit löst es dagegen geronnene Eiweissstoffe. Dabei quillt das Eiweiss stets auf und wird durchsichtig, bevor es gelöst wird. Ungekochtes Fibrin quillt in einer Säure von 1 p. m. HCl zu einer gallertähnlichen Masse, löst sich aber bei Zimmertemperatur im Laufe von ein paar Tagen nicht. Nach Zusatz von ein wenig Pepsin wird dagegen diese gequollene Masse bei Zimmertemperatur rasch gelöst. Hartgesottenes Eiweiss, in dünnen Scheiben mit scharfen Rändern zerschnitten, wird im Laufe von mehreren Stunden von verdünnter Säure (2—4 p. m. HCl) bei Körpertemperatur nicht merkbar verändert. Bei gleichzeitiger Gegenwart von Pepsin werden dagegen die Ränder bald hell und durchsichtig, abgestumpft und gequollen und das Eiweiss löst sich allmählich.

Wirkung
einer sauren
Pepsin-
lösung auf
Eiweiss.

Aus dem oben von dem Pepsin Gesagten folgt, dass Eiweiss als Mittel zum Nachweis von Pepsin in einer Flüssigkeit benutzt werden kann. Es kann hierzu Rinderfibrin ebenso gut wie gesottenes Hühnereiweiss, das letztere in Form von Scheibchen mit scharfen Rändern, verwendet werden. Da aber das Fibrin auch bei Zimmertemperatur leicht verdaut wird, während die Pepsinprobe mit Hühnereiweiss Körpertemperatur erfordert, und da die Probe mit Fibrin auch etwas empfindlicher ist, so wird sie oft der Probe mit Hühnereiweiss vorgezogen. Wenn von der „Pepsinprobe“ ohne weiteres gesprochen wird, ist darunter auch gewöhnlich die Probe mit Fibrin zu verstehen.

Pepsin-
probe.

Diese Probe erheischt jedoch ein wenig Vorsicht. Das Fibrin soll Rinderfibrin und nicht Schweinefibrin sein, weil letzteres gar zu leicht von verdünnter Säure allein gelöst wird. Das ungekochte Rinderfibrin kann ebenfalls, wenn auch regelmässig erst nach längerer Zeit, von Säure allein ohne Pepsin gelöst werden. Bei Versuchen mit ungekochtem Faserstoff bei Zimmertemperatur muss deshalb auch stets eine Kontrolleprobe mit einer anderen Portion desselben Fibrins und Säure allein ausgeführt werden. Bei Körpertemperatur, bei welcher das ungekochte Fibrin leichter von Säure allein gelöst wird, ist es am besten ein für alle Mal nur mit gekochtem Fibrin zu arbeiten.

Da man das Pepsin bisher noch nie mit Sicherheit in reinem Zustande dargestellt hat, ist es auch nicht möglich, die absolute Menge des Pepsins in einer Flüssigkeit zu bestimmen. Man kann nur den relativen Pepsingehalt zweier oder mehrerer Flüssigkeiten mit einander vergleichen, und dabei kann man auf verschiedene Weise verfahren. Ein solches Verfahren ist folgendes, welches von BRÜCKE herrührt.

Bestimm-
ung des
Pepsins.

Sollen zwei Pepsinlösungen, *A* und *B*, bezüglich des Pepsingehaltes mit einander verglichen werden, so müssen sie zuerst — unter Achtgeben darauf, dass die eine dabei nicht stärker als die andere verdünnt wird — auf den passenden Säuregrad, etwa 1 p. m. HCl, gebracht werden. Dann bereitet man sich, durch Verdünnung mit Salzsäure von 1 p. m. HCl, von jeder Flüssigkeit eine grössere Anzahl von Proben, deren Gehalte an Pepsin — der Pepsingehalt der ursprünglichen Flüssigkeit gleich 1 gesetzt — resp. $\frac{1}{2}$, $\frac{1}{4}$, $\frac{1}{8}$, $\frac{1}{16}$, $\frac{1}{32}$ u. s. w. betragen. Bezeichnet man den ursprünglichen Pepsingehalt der zwei Flüssigkeiten mit *p*, resp. *p'*, so erhält man also zwei Reihen von Flüssigkeiten:

A	B
1 p	1 p'
$\frac{1}{2}$ p	$\frac{1}{2}$ p'
$\frac{1}{4}$ p	$\frac{1}{4}$ p'
$\frac{1}{8}$ p	$\frac{1}{8}$ p'
$\frac{1}{16}$ p	$\frac{1}{16}$ p'
$\frac{1}{32}$ p	$\frac{1}{32}$ p'

Quantitative
Pepsin-
bestimmung
nach Brücke.

In jede Probe wird dann ein kleines, mit einem Korkbohrer aus dünnen Schnitten von gekochtem Hühnereiwiss ausgeschnittenes Scheibchen oder auch eine kleine Fibrinlocke eingetragen, wobei man selbstverständlich darauf zu achten hat, dass möglichst gleichgrosse und gleichartige Scheibchen oder Flöckchen gewählt werden. Beobachtet und annotirt man nun genau den Zeitpunkt, bei welchem in jeder Probe der zwei Reihen die Verdauung anfängt resp. beendet ist, so findet man, dass einige Proben der einen Reihe mit gewissen Proben der anderen etwa gleichen Schritt halten, und man kann hieraus schliessen, dass sie auch etwa denselben Pepsingehalt haben. Wäre also beispielsweise in einer Versuchsreihe die Verdauungsgeschwindigkeit in den Proben p $\frac{1}{8}$, p $\frac{1}{16}$, p $\frac{1}{32}$ etwa dieselbe wie in den Proben p' $\frac{1}{2}$, p' $\frac{1}{4}$, p' $\frac{1}{8}$, so könnte man hieraus schliessen, dass die Flüssigkeit A etwa 4 mal so reich an Pepsin wie die Flüssigkeit B wäre.

Ein anderes Verfahren, welches nach den Untersuchungen von SAMOJLOFF mehr exakte Resultate geben soll, rührt von METT¹⁾ her. Man saugt flüssiges Hühnereiwiss in Glasröhrchen von 1 à 2 mm Durchmesser auf, koagulirt das Eiweiss in den Röhrchen durch Erhitzen, schneidet die letzteren dann scharf ab, legt zwei Röhrchen in je ein Probirröhrchen mit ein paar cem saurer Pepsinlösung hinein, lässt bei Körpertemperatur verlaufen und misst nach einiger Zeit, gewöhnlich 10 Stunden, die lineare Grösse der verdauten Schichten des Eiweisses in den verschiedenen Proben. Die Pepsinmengen in den zu vergleichenden Proben verhalten sich wie die Quadrate der Millimeter Eiweissäule, die in gleicher Zeit in den Proben gelöst wurden. Waren z. B. in der einen 2 mm und in der anderen 3 mm Eiweiss gelöst, so verhielten sich die Pepsinmengen wie 4:9.

Methode
von Mett.

Auf die *Geschwindigkeit der Pepsinverdauung* wirken mehrere Umstände ein. Es wirken also *verschiedene Säuren* ungleich kräftig, und wie es scheint zeigt die Salzsäure in schwacher Konzentration, 0,8—1,8 p. m. eine kräftigere Wirkung als irgend eine andere, sei es eine anorganische oder organische Säure. Bei stärkerer Konzentration können zwar andere Säuren kräftiger wirken; im Grossen und Ganzen kann man aber sagen, dass Säuren mit grösserer Avidität besser, d. h. in geringerer Konzentration wirksam sind als schwächere Säuren. Eine Ausnahme bildet jedoch die Schwefelsäure (PFLIEDERER). Die Angaben über die Wirkung von verschiedenen Säuren sind übrigens etwas streitig²⁾. Der *Säuregrad* ist auch von grosser Bedeutung. Für die Salzsäure ist der günstigste Säuregrad für verschiedene Eiweissstoffe nicht derselbe. Für Fibrin ist er 0,8—1 p. m.; für Myosin, Kasein und pflanzliches Eiweiss etwa 1 p. m.; für hartgesottenes Eiweiss dagegen etwa 2,5 p. m. Mit dem *Pepsingehalte* wächst die Verdauungsgeschwindigkeit wenigstens bis zu einer gewissen Grenze, wenn nicht das zugesetzte Pepsin von grösseren Mengen Verdauungsprodukten, welche hinderlich wirken können, verunreinigt ist. *Anhäufung von Verdauungsprodukten* wirkt nämlich auf die Verdauung verlangsamen ein, während dagegen nach CHITTENDEN und AMERMAN³⁾ das Wegdialysiren der Verdauungsprodukte keinen wesentlichen Einfluss auf die Relation zwischen Albumosen und echten Peptonen

Auf die
Pepsinver-
dauung wir-
kende Um-
stände.

1) Bei PAWLOW l. c. S. 31.

2) Vergl. WRÓBLEWSKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. **21** und besonders PFLIEDERER, PFLÜGER's Arch. **66**, wo auch die Arbeiten anderer referirt worden sind.

3) Journ. of Physiol. **14**.

hat. Bei niedriger *Temperatur* wirkt das Pepsin langsamer als bei höherer. Selbst bei nahe 0° C. ist es indessen noch wirksam; die Verdauung geht aber bei dieser Temperatur sehr langsam von statten. Mit steigender Temperatur wächst dagegen die Geschwindigkeit der Verdauung und sie ist bei etwa 40° C. am grössten. Nach den Untersuchungen von FLAUM¹⁾ ist es wahrscheinlich, dass die Relation zwischen Albumosen und Peptonen dieselbe bleibt, gleichgültig ob die Verdauung bei niedriger oder bei höherer Temperatur geschieht, wenn sie nur in ersterem Falle hinreichend lange fortgesetzt wird. Verhindert man die *Aufquellung des Eiweisses*, was durch Zusatz von einem Neutralsalz, wie z. B. NaCl. in genügender Menge oder von Galle zu der sauren Flüssigkeit geschehen kann, so wird die Verdauung mehr oder weniger verhindert. *Fremde Stoffe* verschiedener Art können eine verschiedene Wirkung ausüben, wobei selbstverständlich auch die wechselnden Mengenverhältnisse, in welchen der Zusatz geschieht, von grosser Bedeutung sind. So wirken beispielsweise Salicylsäure, Karbolsäure und besonders stark Sulfate (PLEIDERER) auf die Verdauung hemmend ein, während die arsenige Säure dieselbe befördert (CHITTENDEN) und die Cyanwasserstoffsäure verhältnissmässig indifferent ist. Alkohol stört in grösserer Menge (10 p. c. und darüber) die Verdauung, während kleine Mengen davon fast indifferent sich verhalten. Metallsalze können zwar bisweilen in sehr kleinen Mengen die Verdauung beschleunigen, verlangsamen sie aber sonst im Allgemeinen. Die Wirkung der Metallsalze kann dabei in verschiedener Weise erklärt werden, oft aber scheinen sie mit dem Eiweiss unlösliche oder schwerlösliche Verbindungen einzugehen. Auch Alkaloidverbindungen können die Pepsinverdauung verlangsamen (CHITTENDEN und ALLEN²⁾. Ueber die Einwirkung fremder Stoffe auf die künstliche Pepsinverdauung liegt übrigens eine sehr grosse Menge von Beobachtungen vor. Da aber diese Beobachtungen keine direkten Schlüsse bezüglich der Einwirkung derselben Stoffe auf die natürliche Verdauung, bei welcher auch die Einwirkung auf die Absonderung und die Aufsaugung sich geltend macht, gestatten, so kann hier nicht weiter auf sie eingegangen werden.

Wirkung
fremder
Stoffe auf
die Pepsin-
verdauung.

Verdaunungs-
produkte.

Die Produkte der Eiweissverdauung mittels Pepsin und Säure. Bei der Verdauung von Nukleoproteiden oder Nukleoalbuminen bleibt regelmässig ein ungelöster Rest von Nukleïn, bezw. Pseudonukleïn zurück. Durch Versuche mit Kaseïn hat indessen SALKOWSKI³⁾ gezeigt, dass das aus dem Kaseïn zuerst abgespaltene Pseudonukleïn, bei anhaltender Verdauung sich lösen kann. Der Faserstoff giebt ebenfalls einen ungelösten Rest, welcher wenigstens zum wesentlichen Theil aus Nukleïn besteht, welches von in den Blutgerinnseln eingeschlossenen Formelementen herrührt. Dieser, bei der Verdauung gewisser Eiweissstoffe zurückbleibende Rest ist von MEISSNER *Dyspepton* genannt worden. Bei der Verdauung der Eiweisskörper können auch den Acidalbuminaten ähn-

1) Zeitschr. f. Biologie 28.

2) Yale College Studies 1 S. 76. Vergl. auch CHITTENDEN und STEWART ebenda 3.

3) PFLÜGER's Arch. 63

liche Substanzen, *Parapepton* (MEISSNER¹), *Antialbumat* und *Antialbumid* (KÜHNE) entstehen. Nach Abscheidung dieser Stoffe enthält die im Sieden neutralisirte, heiss filtrirte Flüssigkeit als Hauptbestandtheile *Albumosen* und *Peptone* in älterem Sinne, wogegen das sogenannte echte Pepton KÜHNE's bisweilen fast ganz fehlt und überhaupt erst bei mehr anhaltender und intensiver Verdaunung in nennenswerther Menge erhalten wird. Auch das Verhältnis zwischen Albumosen und Peptonen in gewöhnlichem Sinne wechselt sehr in verschiedenen Fällen und bei der Verdaunung verschiedener Eiweissstoffe. So erhält man z. B. eine grössere Menge von primären Albumosen aus dem Fibrin als aus hartgesottenem Hühneriweiss oder aus dem Eiweisse des Fleisches, und überhaupt liefern nach den Untersuchungen von KLUG²) verschiedene Eiweisskörper bei der Pepsinverdaunung ungleiche Mengen der verschiedenen Verdaunungsprodukte. Bei der Verdaunung von ungekochtem Fibrin kann als Zwischenprodukt in einem früheren Stadium ein bei + 55° C. koagulirendes Globulin erhalten werden (HASEBROEK³). Bezüglich der verschiedenen Albumosen und Peptone, welche bei der Pepsinverdaunung entstehen sollen, wird auf das oben (S. 34—38) Gesagte hingewiesen.

Verdaunungs-
produkte.

Wirkung der Pepsinchlorwasserstoffsäure auf andere Stoffe. Die *leimgebende Substanz* des Bindegewebes, des Knorpels und der Knochen, aus welcher letzteren die Säure allein nur die anorganische Substanz herauslöst, wird von dem Magensaft verdaut und in *Leim* übergeführt. Dieser letztere wird dann weiter umgewandelt, so dass er die Fähigkeit zu gelatiniren einbüsst und in sogen. *Leimpepton* (S. 56) umgesetzt wird. Echtes *Mucin* (aus der Submaxillarisdrüse) wird vom Magensaft gelöst und es liefert dabei theils peptonähnliche Substanzen und theils, wie nach dem Sieden mit einer Mineralsäure, reduzirende Substanz. *Elastin* wird langsam gelöst und liefert dabei die oben (S. 53) genannten Substanzen. Das *Keratin* und die Epidermisgebilde sind unlöslich. Das *Nuklein* wird nicht gelöst und die Zellkerne sind deshalb auch unlöslich in Magensaft. Die *thierische Zellmembran* wird in dem Masse, wie sie dem Elastin näher steht, leichter, und in dem Masse, wie sie dem Keratin näher verwandt ist, schwieriger gelöst. Die *Membran der Pflanzenzellen* wird dagegen nicht gelöst. Das *Oxyhämoglobin* wird in Hämatin und Acidalbuminat zerlegt, welches letzteres dann weiter verdaut wird. Das Blut wird in Folge hiervon in dem Magen in eine schwarzbraune Masse umgewandelt. Auf *Fett* wirkt der Magensaft nicht, dagegen wirkt er auf das *Fettgewebe*, indem er die Zellmembranen auflöst, so dass das Fett frei wird. Der Magensaft ist ohne Wirkung auf die Stärke und die einfachen Zuckerarten. Ueber die Fähigkeit des Magensaftes, den Rohrzucker zu invertiren, lauten die Angaben etwas ver-

Wirkung
des Magen-
saftes auf
andere
Stoffe.

1) Die Arbeiten von MEISSNER über die Pepsinverdaunung findet man in Zeitschr. f. rat. Med. 7, 8, 10, 12 u. 14.

2) PFLÜGER's Arch. 65.

3) Zeitschr. f. physiol. Chem. 11.

schieden. Eine solche Wirkung kommt jedenfalls dem Magensaft nicht konstant zu, und wenn sie vorhanden ist, dürfte sie wohl wenigstens zum Theil nur eine Säurewirkung sein.

Unterschied
zwischen
Säurewirk-
ung und
Pepsin-
säurewirk-
ung.

Das Pepsin allein ist, wie oben gesagt, ohne Wirkung auf Eiweiss, und ebenso kann eine Säure von dem Säuregrade des Magensaftes bei Körpertemperatur nicht oder nur äusserst langsam das geronnene Eiweiss lösen. Pepsin und Säure wirken dagegen zusammen nicht nur rasch, sondern auch qualitativ anders als die Säure allein. Wird flüssiges Eiweiss mit Chlorwasserstoffsäure von 2 p. m. digerirt, so geht das Eiweiss in Acidalbuminat über; wird aber die Säure zuvor mit Pepsin versetzt, so geht unter im Uebrigen denselben Verhältnissen die Syntoninbildung wesentlich langsamer von Statten (MEISSNER). Man hat dies so gedeutet, dass ein Theil der Salzsäure von dem Pepsin gebunden sein sollte, und man hat hierin einen Beweis für die Existenz einer gepaarten Säure, der von C. SCHMIDT angenommenen sogen. Pepsinchlorwasserstoffsäure, sehen wollen.

Theorie der
Pepsin-
verdauung.

Man hat sich weiter die Wirkung dieser hypothetischen Säure in der Weise gedacht, dass sie bei der Verdauung in freie Salzsäure, welche gewissermassen in *Statu nascendi* das Eiweiss löst, und freies Pepsin zerfallen würde. Das frei gewordene Pepsin würde mit einer neuen Portion Säure zu Pepsinchlorwasserstoffsäure sich vereinigen, um dann mit dem Eiweiss in Berührung in obengenannter Weise wieder zu zerfallen. Es ist wohl kaum nöthig, hervorzuheben, dass diese Annahme nur eine unbewiesene Hypothese ist.

Vorkommen
des Lab-
enzym.

Das **Lab** oder **Chymosin** ist das zweite Enzym des Magensaftes. Es findet sich in dem Magensaft des Menschen unter physiologischen Verhältnissen, kann aber unter besonderen pathologischen Verhältnissen wie Carcinom, Atrophie der Schleimhaut und gewissen chronischen Katarrhen, darin fehlen (BOAS, JOHNSON, KLEMPERER¹⁾). In der neutralen, wässerigen Infusion des Labmagens vom Kalbe und Schafe findet es sich regelmässig, vor allem in einer Infusion auf dem Fundustheile. Bei anderen Säugethieren und bei Vögeln findet es sich selten und bei Fischen fast nie in der neutralen Infusion. Dagegen findet man bei ihnen wie bei Menschen und höheren Thieren überhaupt eine labbildende Substanz, ein *Labzymogen*, aus welchem das Lab durch Einwirkung einer Säure entsteht. Lab oder labähnliche Enzyme kommen auch in dem Pflanzenreiche ziemlich verbreitet vor. Auch einige Mikroorganismen wirken wie das Chymosin.

Das Lab ist ebensowenig wie andere Enzyme mit Sicherheit in reinem Zustande dargestellt worden. Das reinste, bisher dargestellte Labenzym gab die gewöhnlichen Eiweissreaktionen nicht. Beim Erhitzen seiner Lösung wird das Lab, je nach der Dauer der Erhitzung und der Konzentration, mehr oder weniger rasch, bei 60—70° C. in etwa 10 Minuten, zerstört. In einer mit Wasser und 3 p. m. HCl bereiteten, kräftig wirkenden Infusion einer Magen-

¹⁾ Eine gute Uebersicht der hierher gehörenden Litteratur findet man bei SZYDLOWSKI, Beitrag zur Kenntniss des Labenzym nach Beobachtungen an Säuglingen. Jahrb. f. Kinderheilkunde. N. F. 34. Vergl. ferner LÖRCHER, PFLÜGER'S Arch. 69, wo man auch die einschlägige Litteratur findet.

schleimhaut kann durch Erwärmen auf 37—40° C. während 48 Stunden sämtliches Lab oft zerstört werden, während das Pepsin zurückbleibt. Auf diese Weise können labfreie Pepsinlösungen gewonnen werden. Das Lab ist durch seine physiologische Wirkung charakterisirt, und diese besteht darin, dass es die Milch oder kalkhaltige Kaseinlösungen bei neutraler oder sogar sehr schwach alkalischer Reaktion zum Gerinnen bringt.

Eigen-
schaften des
Labenzym.

Das Lab kann wie andere Enzyme von feinen Niederschlägen mit niedrigerissen und dadurch verhältnissmässig rein erhalten werden. Man kann es auch aus der Magenschleimhaut durch Extraktion mit Glycerin, jedoch von viel Eiweiss verunreinigt, erhalten.

Eine verhältnissmässig reine Lösung von Lab kann auf folgende Weise erhalten werden. Eine mit Salzsäure bereitete und darauf neutralisirte Infusion der Magenschleimhaut vom Kalbe wird wiederholt mit neuen Mengen Magnesiumkarbonat geschüttelt, bis das Pepsin ausgefällt worden ist. Das Filtrat, welches noch kräftig auf Milch wirkt, wird mit Bleiessig gefällt, der Niederschlag mit sehr verdünnter Schwefelsäure zerlegt, die saure Flüssigkeit abfiltrirt und mit einer Lösung von Stearinseife in Wasser versetzt. Das Lab wird von den Fettsäuren mit niedrigerissen, und wenn diese letzteren in Wasser vertheilt und durch Schütteln mit Aether entfernt werden, bleibt das Lab in der wässrigen Lösung zurück.

Darstellung
des Lab-
enzym.

Die Frage, ob bei der Bildung der freien Säure hauptsächlich die Belegzellen oder sowohl diese wie die Hauptzellen betheiligt sind, ist etwas streitig¹⁾. Dagegen kann aber kein Zweifel darüber bestehen, dass die Salzsäure des Magensaftes von den Chloriden des Blutes abstammt, denn es findet bekanntlich eine Absonderung von ganz typischem Magensaft auch im Magen des nüchternen oder hungernden Thieres statt. Da die Chloride des Blutes in letzter Hand aus der Nahrung stammen, ist es leicht verständlich, dass, wie CAHN²⁾ gezeigt hat, nach hinreichend anhaltendem Kochsalzhunger das aus dem Mageu gewonnene Sekret (beim Hunde) zwar Pepsin, aber keine freie Salzsäure enthält. Nach Verabreichung von löslichen Chloriden wird sofort ein von Salzsäure sauer reagirender Magensaft wieder abgesondert. Nach Einfeldung von Alkalijodiden oder Bromiden kann übrigens wie KÜLZ, NENCKI und SCHOUWOW-SIMANOWSKI³⁾ gezeigt haben, die Salzsäure des Magensaftes durch HBr und in geringerem Grade auch durch HJ ersetzt werden.

Material der
Salzsäure
des Magen-
saftes.

Wie die Absonderung der freien Salzsäure zu Stande kommt, weiss man nicht. Während man früher eine Zersetzung der Chloride durch Elektrolyse oder durch eine in der Schleimhaut entstandene organische Säure annahm, stellt man sich nunmehr ziemlich allgemein den Vorgang in der von MALY angegebenen Weise vor.

1) Vergl. HEIDENHAIN, PFLÜGER's Arch. 18 u. 19 und HERMANN's Handbuch 5 Th. 1. Absonderungsvorgänge. KLEMENSIEWICZ, Wiener Sitzungsber. 71: FRÄNKEL, PFLÜGER's Arch. 48 u. 50; CONTEJEAN l. c. Chapitre 2, wo auch die ältere Literatur sich findet.

2) Zeitschr. f. physiol. Chem. 10.

3) KÜLZ, Zeitschr. f. Biologie 23; NENCKI u. SCHOUWOW, Arch. des scienc. biol. de St. Pétersbourg 3.

Von MALY ist die Aufmerksamkeit darauf gelenkt worden, dass, infolge der Anwesenheit von grossen Mengen freier Kohlensäure im Blute und der Avidität derselben, unter den zahlreichen Kombinationen von Säuren und Basen, welche in dem Serum vorkommen, neben sauren Salzen auch Spuren von freier Salzsäure vorkommen müssen. In dem Masse wie diese Spuren von Salzsäure durch eine von den Drüsen vermittelte rasche Diffusion aus dem Blute entfernt werden, müssen in Folge der Massenwirkung der Kohlensäure neue Spuren von Salzsäure in dem Blute frei werden. In dieser Weise kann man zwar das Freiwerden von Salzsäure aus den Chloriden erklären, aber der Beweis, dass die freigewordene Salzsäure einfach durch Diffusion aus dem Blute in den Magensaft übergeht, fehlt noch. Aehnliche Prozesse in anderen thierischen Drüsen machen es vielmehr wahrscheinlich, dass man es hier wie in anderen Fällen von Sekretion mit einer noch aufzuklärenden, spezifisch sekretorischen Wirkung der Drüsenzellen zu thun hat. Da, wie SCHIERBECK ¹⁾ gezeigt hat, während der Sekretion reichliche Mengen Kohlensäure in der Schleimhaut gebildet werden, kann man annehmen, dass diese Kohlensäure in Folge ihrer Avidität innerhalb der Drüsenzellen aus den von ihnen aufgenommenen Chloriden etwas Salzsäure frei macht, die dann in das Sekret übergeht.

Absonderung der freien Salzsäure.

Theorie von Liebermann.

L. LIEBERMANN ²⁾ hat folgende Theorie für die Absonderung der Salzsäure angegeben. Nach ihm kommt in den Drüsenzellen Lecithalbumin vor, welches mit Alkali sich verbinden kann. Der regere Stoffwechsel in den Drüsen während der Arbeit führt zu einer reichlichen Kohlensäurebildung, und die Kohlensäure macht durch ihre Massenwirkung Salzsäure aus den Chloriden frei. Die Salzsäure geht durch Diffusion in das Sekret über, während das Alkali von dem Lecithalbumin gebunden wird. Hinsichtlich der näheren Details dieser Theorie muss auf das Original verwiesen werden.

Nach einer sehr reichlichen Mahlzeit, wenn der Pepsinvorrath im Magen fast vollständig erschöpft worden ist, sollen nach SCHIFF gewisse Stoffe, vor allem Dextrin, die Fähigkeit haben, eine Ladung der Schleimhaut mit Pepsin zu Stande zu bringen. Diese, von mehreren Forschern experimentell geprüfte „Ladungstheorie“ ist jedoch nicht bestätigt worden. Dagegen hat die Angabe von SCHIFF, dass in dem Ventrikel eine pepsinbildende Substanz, ein „*Pepsinogen*“ oder „*Propepsin*“ vorkommen soll, als richtig sich erwiesen. LANGLEY ³⁾ ist es nämlich gelungen, das Vorkommen einer solchen Substanz in der Schleimhaut sicher zu zeigen. Diese Substanz, das Propepsin, zeigt eine verhältnissmässig grosse Resistenz gegen verdünnte Alkalien (eine Sodalösung von 5 p. m.), von welchen das Pepsin dagegen leicht zerstört wird (LANGLEY). Umgekehrt widersteht das Pepsin leicht der Einwirkung von Kohlensäure, welche das Propepsin leichter zerstört. Dass in der Schleimhaut auch ein Labzymogen vorkommt, ist schon oben hervorgehoben worden ⁴⁾.

Pepsinogen oder Propepsin.

Die Frage, in welchen Zellen die zwei Zymogene, besonders das Propepsin,

1) MALY, Zeitschr. f. physiol. Chem. **1**; SCHIERBECK, Skand. Arch. f. Physiol. **3** u. **5**.

2) PFLÜGER'S Arch. **50**.

3) SCHIFF, Leçons sur la physiologie de la digestion 1867 **2**, Leçons 25—27; LANGLEY und EDKINS, Journ. of Physiol. **7**.

4) Vergl. Citate Fussnote 1 S. 270.

gebildet werden, ist während mehrerer Jahre vielfach diskutirt worden. Während man in älterer Zeit allgemein die Belegzellen als Pepsinzellen betrachtete, hat man später allgemein, hauptsächlich auf den Untersuchungen von HEIDENHAIN und seinen Schülern, von LANGLEY u. A. sich stützend, die Pepsinbildung in die Hauptzellen verlegen wollen. Gegen die Ansicht HEIDENHAIN's, dass gewisse Zellen die Zymogene, andere dagegen nur die Säure produziren, sind indessen von anderen Forschern Einwände erhoben worden¹⁾.

Bildungsort
der Zymo-
gene.

Das **Pylorussekret**. Denjenigen Theil der Pylorusgegend des Hundemagens, welcher keine Fundusdrüsen enthält, hat KLEMENSIEWICZ reseccirt, am einen Ende blindsackförmig zusammengenäht und mit dem anderen Ende in die Bauchwunde eingenäht. Aus der so angebrachten Pylorusfistel konnte das Pylorussekret lebender Thiere gewonnen werden. Dieses Sekret ist alkalisch, dickflüssig, fast wie eine dünne Gallerte, reich an Mucin, mit einem spez. Gewichte von 1,009—1,010 und einem Gehalte von 16,5—20,5 p. m. festen Stoffen. Es wirkt nicht auf Fett ein, wirkt, wenn auch sehr langsam, verzuckernd auf Stärke und enthält regelmässig, was auch HEIDENHAIN durch Beobachtungen an permanenten Pylorusfisteln konstatirt hat, Pepsin, bisweilen in nicht unbedeutender Menge. CONTEJEAN hat ebenfalls, obzwar in anderer Weise, das Pylorussekret untersucht und er hat gefunden, dass es sowohl Säure wie Pepsin enthält. Die alkalische Reaktion des von HEIDENHAIN und KLEMENSIEWICZ untersuchten Sekretes rührt nach ihm von einer infolge des operativen Eingriffes krankhaft veränderten Sekretion her, denn der Magen liefert unter abnormen Verhältnissen leicht einen alkalischen Saft statt eines sauren. Die Angaben von HEIDENHAIN und KLEMENSIEWICZ hat indessen ÄKERMANN bestätigen können. VERHAEGEN²⁾ hat beim Menschen gegen Ende der Ventrikelverdauung die Absonderung einer nicht sauren Flüssigkeit beobachtet, die nach ihm von der Pylorusgegend stammt.

Das Pylorus-
sekret.

Die Absonderung des Magensaftes kann unter verschiedenen Verhältnissen nicht unbedeutend wechseln. Die Angaben über die Mengen des in einem bestimmten Zeitraume abgesonderten Magensaftes sind deshalb auch so unsicher, dass sie hier ohne Schaden weggelassen werden können.

Der Chymus und die Verdauung im Magen. Durch die chemische Reizung der Magenschleimhaut, welche die Speisen ausüben, kommt eine fortgesetzte Absonderung von Magensaft zu Stande. Die Speisen werden hierdurch im Magen reichlich mit Flüssigkeit vermischt und nach und nach in eine breiige Masse, den Chymus, umgewandelt. Diese Masse reagirt sauer, und mit Ausnahme von den inneren Theilen grösserer Fleischstücke oder anderer fester Nahrungsmittel nimmt der Chymus allmählich durch und durch eine saure Reaktion an. In dem Chymus lassen sich Umsetzungsprodukte von der Verdauung des Eiweisses und der Kohlehydrate regelmässig nachweisen; daneben

Der
Chymus.

1) Vergl. Citate Fussnote 1 S. 271.

2) HEIDENHAIN u. KLEMENSIEWICZ l. c.; CONTEJEAN l. c. Clapitre 2 u. Skand. Arch. f. Physiol. 6; ÄKERMANN ebenda 5; VERHAEGEN, l. c.

finden sich aber auch, und zwar als die Hauptmasse der Chymusbestandtheile, mehr oder weniger unveränderte unverdaute Reste der verschluckten Nahrungsmittel.

In dem Chymus findet man also mehr oder weniger veränderte Fleischstückchen, welche, wenn ungekochtes Fleisch verzehrt worden ist, stark gequollen und schlüpfrig sein können. Stark gequollen und schlüpfrig sind oft auch Sehnen und Knorpel, während Knochenstücke bei mehr vorgeschrittener Verdauung bisweilen eine raue und unebene Oberfläche zeigen, was daher rührt, dass die leimgebende Substanz rascher als die Knochenerde von dem Magensaft angegriffen worden ist. Die Milch gerinnt in dem Magen durch die kombinierte Wirkung des Labenzymes und der Säure, in einigen Fällen wohl auch durch die Wirkung der Säure allein. Je nach der Menge der verschluckten Milch im Verhältniss zu den übrigen Speisen und der Menge des Magensaftes entstehen dabei entweder grosse und feste Käseklumpen oder auch kleinere Klümpchen oder Körner, die in der übrigen breiigen Masse vertheilt sind. Die Kuhmilch liefert regelmässig grössere feste Massen oder Klümpchen; die Menschenmilch giebt dagegen feine lockere Gerinnsel oder eine feine Fällung, die theilweise in der sauren Flüssigkeit sogleich sich wieder löst.

Verhalten
der Nahrungsmittel
bei der
Chymifikation.

Das Brod wird, besonders wenn es nicht zu frisch ist, verhältnissmässig leicht im Magen in eine breiige Masse übergeführt. Andere vegetabilische Nahrungsmittel, wie z. B. die Kartoffeln, können, wenn sie nicht hinreichend fein gekaut werden, oft mehrere Stunden nach einer Mahlzeit als ziemlich feste und wenig veränderte Stückchen in dem Mageninhalte wieder gefunden werden.

Brod.

Die Stärke wird von dem Magensaft nicht in Zucker übergeführt; in der ersten Phase der Verdauung, bevor noch eine grössere Menge Salzsäure sich angesammelt hat, scheint jedoch die Wirkung des Speichels zur Geltung zu kommen, und dementsprechend lassen sich auch Zucker und Dextrin in dem Mageninhalte nachweisen. Ausserdem können auch die Kohlehydrate im Magen unter Umständen zum Theil einer durch Mikroorganismen vermittelten Milchsäuregärung anheimfallen.

Stärke.

Das bei Zimmertemperatur nicht flüssige Fett schmilzt bei Körpertemperatur im Magen und wird flüssig. In derselben Weise verhält sich auch das Fett des Fettgewebes, welches nach der Verdauung der Zellmembran durch den Magensaft im Magen frei wird. Der Magensaft selbst scheint ohne Wirkung auf das Fett zu sein¹⁾. Die löslichen Salze der Nahrung finden sich selbstverständlich in der Flüssigkeit des Mageninhaltes einfach gelöst; aber auch die in Wasser unlöslichen Salze derselben können durch die Säure des Magensaftes in Lösung gebracht werden.

Fett.

Diejenigen Gase, welche in dem Magen vorkommen, dürfen wohl, da die Salzsäure des Magensaftes den mit Gasentwicklung verbundenen Gärungen

1) Vergl. COSTEJEAN, Sur la dig. gastr. de la graisse. Arch. de Physiol. (5) 6.

des Mageninhaltes hinderlich ist, wenigstens zum grössten Theil von der verschluckten Luft und dem verschluckten Speichel einerseits und von den durch den Pfortner aus dem Darne zurückgetretenen Darmgasen andererseits herrühren. PLANER fand in dem Gasgemenge des Ventrikels beim Hunde 66—68 p. c. N, 25—33 p. c. CO₂ und nur wenig, 0,8—6,1 p. c. Sauerstoff. Hinsichtlich der Kohlensäure hat indessen SCHIERBECK ¹⁾ gezeigt, dass dieses Gas zum Theil von der Magenschleimhaut geliefert wird. Die Tension der Kohlensäure im Magen entspricht nach ihm im nüchternen Zustande 30—40 mm Hg. Sie steigt nach Aufnahme von Nahrung unabhängig von der Art derselben und kann während der Verdauung auf 130—140 mm Hg. ansteigen. Die Kurve der Kohlensäuretension im Magen hat denselben Verlauf wie die Kurve der Acidität in den verschiedenen Phasen der Verdauung, und SCHIERBECK hat ferner gefunden, dass die Kohlensäuretension durch Pilokarpin bedeutend gesteigert, durch Nikotin dagegen sehr herabgesetzt werden kann. Nach ihm ist dem entsprechend die Kohlensäure im Magen ein Produkt der Thätigkeit der secerirenden Zellen.

Gase im Mageninhalt.

Die Kohlensäure im Magen.

Je nach der feineren oder gröberen Zertheilung der Speisen können sie früher oder später durch den Pfortner in den Darm übergehen. Nach Beobachtungen von BUSCH an einer menschlichen Darmfistel gelangt fast unverdaute Nahrung, wie Fleischstückchen, regelmässig 15—30 Minuten nach dem Essen in den obersten Theil des Dünndarmes. In einem von KÜHNE beobachteten Falle von Duodenalfistel beim Menschen sah er schon zehn Minuten nach dem Essen ungeronnene, aber noch gerinnbare Milch und kleine Fleischstückchen aus der Fistel heraustreten. Die Zeit, innerhalb welcher der Magen seines Inhaltes sich entbürdet, hängt jedoch auch von der Geschwindigkeit ab, mit welcher die Salzsäuremenge zunimmt, indem nämlich die Salzsäure wie ein die Eröffnung des Pylorus bedingender Reiz wirkt. Es kommen jedoch hier auch mehrere andere Umstände, wie die Wirksamkeit des Magensaftes, die Menge und Beschaffenheit der Nahrung u. s. w. in Betracht, und die zur Entleerung des Magens erforderliche Zeit muss also wesentlich wechseln können. RICHET beobachtete in einem Falle von Magenfistel, dass beim Menschen in den ersten drei Stunden die Menge der Speisen im Magen nicht wesentlich sich verändert, dass aber dann im Laufe von einer Viertelstunde fast alles ausgetrieben wird, so dass nur kleinere Reste zurückbleiben. Etwas Aehnliches hat auch KÜHNE an Hunden und Menschen beobachtet. Er fand zwar beim Hunde, dass in der ersten Stunde alle zehn Minuten Entleerungen kleinerer Fleischmengen in den Darm erfolgten, beobachtete aber auch, dass beim Hunde durchschnittlich etwa fünf Stunden nach dem Fressen, beim Menschen etwas früher, eine mächtige Entleerung in den Darm stattfand. Nach anderen Forschern soll beim Menschen die Entleerung des Magens nicht plötzlich, sondern allmählich erfolgen. In seinen zahlreichen Beobachtungen an dem kanadischen

Wie lange bleiben die Speisen im Magen?

1) PLANER, Wien. Sitzungsber. 42; SCHIERBECK l. c.

Jäger St. Martin fand BEAUMONT¹⁾, dass der Magen im Allgemeinen, je nach der verschiedenen Beschaffenheit der Nahrung, 1 1/2—5 1/2 Stunden nach der Mahlzeit leer geworden war.

Auf die Geschwindigkeit, mit welcher verschiedene Nahrungsmittel den Magen verlassen, übt auch deren Verdaulichkeit einen wichtigen Einfluss aus. Mit Rücksicht auf eine ungleiche Verdaulichkeit im Magen muss man jedoch bezüglich der eiweissreichen Nahrungsmittel, welche ja den eigentlichen Gegenstand der Wirkung des Magensaftes darstellen, einen Unterschied machen zwischen der Geschwindigkeit einerseits, mit welcher das Eiweiss in Albumosen und Peptone übergeführt wird, und der Geschwindigkeit andererseits, mit welcher die Nahrungsmittel in Chymus übergeführt oder überhaupt derart verarbeitet werden, dass sie in den Darm leicht übergehen können. Dieser Unterschied ist besonders von praktischem Gesichtspunkte aus von Bedeutung. Wenn es z. B. um die Wahl einer passenden Nahrung bei herabgesetzter Verdauungsfähigkeit im Magen sich handelt, ist es also von Wichtigkeit gerade solche Nahrungsmittel zu wählen, welche — gleichgültig ob ihr Eiweiss etwas leichter oder schwieriger peptonisirt wird — möglichst leicht und rasch den Magen verlassen und die Wirksamkeit dieses Organes also möglichst wenig in Anspruch nehmen. Von diesem Gesichtspunkte aus sind selbstverständlich im Allgemeinen diejenigen Nahrungsmittel die verdaulichsten, welche schon von vorne herein flüssig sind oder in dem Magen leicht verflüssigt werden; aber diese Nahrungsmittel sind nicht immer die verdaulichsten im Sinne, dass ihr Eiweiss am leichtesten peptonisirt wird. So wird z. B. hartgesottenes Eiweiss bei einem Säuregrade von 1—2 p. m. HCl leichter peptonisirt als flüssiges²⁾; aber nichtsdestoweniger betrachtet man, und gewiss mit Recht, ein ungekochtes oder weichgekochtes Ei als leichter verdaulich als ein hartgesottenes. Ebenso kann das ungekochte Fleisch, wenn es auch von dem Magensaft, sobald es nicht sehr fein zerhackt worden ist, nicht rascher sondern eher langsamer als das gekochte peptonisirt wird, bei genügend feiner Zertheilung oft dem gekochten vorzuziehen sein.

Die grössere oder geringere Leichtigkeit, mit welcher die verschiedenen eiweissreichen Nahrungsmittel von dem Magensaft peptonisirt werden, ist verhältnissmässig wenig studirt worden, und die mit künstlichem Magensaft gewonnenen Resultate sind, da die Verhältnisse im Magen viel komplizirter sind, oft gar nicht und jedenfalls nur mit grosser Vorsicht für die ärztliche Praxis zu verwerthen. Unter solchen Umständen kann auf diesen Gegenstand hier nicht des Näheren eingegangen werden, sondern es muss bezüglich der hierher gehörenden Fragen auf die Handbücher der Diätetik und der Nahrungsmittellehre hingewiesen werden.

1) BUSCH, VERCHOW's Arch. 14; KÜHNE, Lehrb. d. physiol. Chem. S. 53; RICHTER l. c.; BEAUMONT l. c.

2) WAWRINSKY, MALY's Jahresber. 3.

Wie unsere Kenntniss von der Verdaulichkeit der verschiedenen Nahrungsmittel im Magen überhaupt gering und unsicher ist, so sind auch unsere Kenntnisse von der Einwirkung anderer Stoffe, wie der alkoholischen Getränke, der Bitterstoffe, der Gewürze u. a. auf die natürliche Verdauung sehr unsicher und mangelhaft. Die Schwierigkeiten, welche Untersuchungen dieser Art im Wege stehen, sind auch sehr gross, und in Folge dessen sind auch die bisher gewonnenen Resultate oft zweideutig oder einander direkt widersprechend. So haben, um nur ein Beispiel anzuführen, einige Forscher keine hemmende, sondern vielmehr eine die Verdauung fördernde Wirkung von kleinen Mengen Alkohols oder alkoholischer Getränke gesehen. Von anderen sind wiederum nur störende Wirkungen beobachtet worden, während andere Forscher dagegen gefunden haben, dass der Alkohol in erster Linie zwar etwas störend wirkt, dann aber in dem Masse, wie er resorbirt wird, eine reichliche Sekretion von Magensaft hervorruft und dadurch im Grossen und Ganzen der Verdauung förderlich wird (GLUZINSKI, CHITTENDEN¹⁾.

Wirkung
fremder
Stoffe auf
die Magen-
verdauung.

Die Verdauung der verschiedenen Nahrungsmittel ist nicht an ein einziges Organ gebunden, sondern auf mehrere vertheilt. Schon aus diesem Grunde ist es also zu erwarten, dass die verschiedenen Verdauungsorgane sich in der Verdauungsarbeit wenigstens bis zu einem gewissen Grade vertreten können, und dass dementsprechend die Arbeit des Magens zum kleineren oder grösseren Theil von dem Darne übernommen werden könne. Dem ist in der That auch so. Man hat nämlich an Hunden und Katzen den Magen vollständig oder fast vollständig extirpirt (CZERNY, CARVALLO und PACHON) oder auch dessen Antheil an der Verdauungsarbeit durch Tamponade der Pylorusöffnung eliminirt (LUDWIG und OGATA), und in beiden Fällen ist es gelungen, die Thiere wohl ernährt und kräftig am Leben zu erhalten. Auch beim Menschen²⁾ ist dies gelungen. In diesen Fällen ist offenbar der Antheil des Magens an der Verdauungsarbeit von dem Darne übernommen worden; aber es kann hierbei nicht alle Nahrung gleich gut verdaut werden, und namentlich das Bindegewebe des Fleisches geht bisweilen in grösserer Menge unverdaut in den Darmausleerungen über.

Antheil des
Magens an
der Ver-
dauungs-
arbeit.

Eine Katze, welcher von CARVALLO und PACHON der Magen ganz vollständig extirpirt worden war, lebte übrigens nur 6 Monate und zwar aus dem Grunde, dass sie keine Nahrung aufnehmen wollte. Diese Forscher finden es deshalb wahrscheinlich, dass der Magen für die Empfindung des Bedürfnisses der Nahrungsaufnahme unentbehrlich ist.

Um die Rolle des Ventrikels bei der Verdauung beurtheilen zu können, hat man auch den Gehalt desselben an Verdauungsprodukten zu bestimmen sich bemüht. Diese, theils an Menschen und theils an Thieren ausgeführten Bestimmungen haben, wie zu erwarten war, zu wechselnden Resultaten geführt

¹⁾ GLUZINSKI, *Deutsch. Arch. f. klin. Med.* **39**; CHITTENDEN, *Centralbl. f. d. med. Wiss.* 1889 und CHITTENDEN mit MENDEL u. A. in *Americ. Journ. of Physiol.* **1**.

²⁾ CZERNY, citirt nach dem Lehrbuche von BUNGE 1887 S. 159; CARVALLO u. PACHON, *Arch. d. Physiol.* (5) **7**; OGATA, *Du Bois-REYMOND'S Arch.* 1883; vergl. bezüglich des Menschen den Fall von SCHLATTER bei WRÓBLEWSKI, *Centralbl. f. Physiol.* **11**, S. 665.

(CAHN, ELLENBERGER und HOFMEISTER, CHITTENDEN und AMERMAN¹⁾; man ist aber ziemlich allgemein der Ansicht, dass eine nennenswerthe Peptonisirung des Eiweisses in dem Magen nicht vorkommt und dass die eiweissreichen Nahrungsmittel vielmehr in dem Magen hauptsächlich nur für die eigentliche Verdauungsarbeit in dem Darne vorbereitet werden. Dass der Magen in der That in erster Linie als Vorrathskammer dient, geht schon aus der Form dieses Organes hervor, und diese Funktion kommt besonders bei einigen neugeborenen Thieren, Hunden und Katzen, zur Geltung. Bei diesen Thieren enthält das Sekret des Magens nur Salzsäure aber kein Pepsin, und das Kasein der Milch wird von der Säure allein zu festen Klümpchen oder einem festen, den Magen ausfüllenden Gerinnsel ausgefällt. Von diesem Gerinnsel gehen erst nach und nach kleinere Mengen in den Darm über und ein Ueberbürden des Darmes wird hierdurch verhindert. Bei anderen Thieren, wie bei Schlangen und einigen Fischen, welche ganze Thiere verschlucken, kann man sich jedoch davon überzeugen, dass der Löwenantheil der Verdauungsarbeit auf den Magen trifft. Die Bedeutung des Magens für die Verdauung kann also nicht ein für alle Mal festgeschlagen werden. Sie ist bei verschiedenen Thieren eine verschiedene; und selbst bei einem und demselben Thiere kann sie, je nach der feineren oder grösseren Zertheilung der Nahrung, der grösseren oder geringeren Geschwindigkeit, mit welcher die Peptonisirung stattfindet, dem rascheren oder langsameren Anwachsen der Salzsäuremenge u. s. w. eine verschiedene sein.

Es ist eine längst bekannte Thatsache, dass der von Salzsäure saure Ventrikelinhalt ziemlich lange Zeit ohne Zersetzung aufbewahrt werden kann, während er dagegen, wenn die Salzsäure neutralisirt wird, bald einer Gährung, bei welcher Milchsäure und andere organische Säuren auftreten, anheimfällt. Nach COHN hebt ein Gehalt von mehr als 0,7 p. m. freie Salzsäure die Milchsäuregährung, selbst unter sonst günstigen Bedingungen, vollständig auf; und nach STRAUSS und BIALOCOUR²⁾ liegt die Grenze der Milchsäuregährung bei einem Gehalte von 1,2 p. m. organisch gebundener Salzsäure. Die Salzsäure des Magensaftes hat also unzweifelhaft eine antifermentative und, wie die verdünnten Mineralsäuren überhaupt, eine antiseptische Wirkung³⁾. Diese Wirkung ist insofern von Bedeutung, als dadurch gewisse krankheitserregende Mikroorganismen, wie z. B. der Kommabacillus der Cholera, gewisse Streptococcusarten u. a. von dem Magensaft getödtet werden können, während dagegen andere namentlich im Sporenstadium seiner Wirkung widerstehen⁴⁾. Von grossem Interesse ist es

1) CAHN, Zeitschr. f. klin. Med. **12**; ELLENBERGER u. HOFMEISTER, Du Bois-REYMOND's Arch. 1890; CHITTENDEN u. AMERMAN, Journ. of Physiol. **14**.

2) COHN, Zeitschr. f. physiol. Chem. **14**; STRAUSS und BIALOCOUR, Zeitschr. f. klin. Med. **28**.

3) Vergl. KÜHNE, Lehrb. S. 57; FUNGE, Lehrb. 4. Aufl. S. 148 u. 159; F. COHN l. c.; HIESCHFELD, PFLÜGER's Arch. **47**.

4) Bezüglich der Wirkung des Magensaftes auf pathogene Mikroben wird auf die Handbücher der Bakteriologie hingewiesen.

Bedeutung
des Magens
für die Ver-
dauungs-
arbeit.

Antifermentative
Wirkung der
Salzsäure.

übrigens, dass der Magensaft auch die Wirksamkeit gewisser Toxalbumine, wie des Tetano- und Diphtherietoxines abschwächen oder vernichten kann (NENCKT, SIEBER und SCHOUWOW¹).

Dieser antifermentativen und antitoxischen Wirkung des Magensaftes wegen hat man auch die Annahme gemacht, dass die Hauptbedeutung des Magensaftes in der antiseptischen Wirkung desselben zu suchen sei. Die sowohl an Menschen wie an Thieren gemachten Erfahrungen, dass die Exstirpation des Magens ohne gesteigerte Darmfäulnis möglich ist²), sprechen indessen nicht zu Gunsten einer solchen Ansicht.

Nach dem Tode, wenn der Ventrikel noch Speisen enthält, kann während der nur langsam stattfindenden Abkühlung der Leiche eine „Selbstverdauung“ nicht nur des Magens, sondern auch der angrenzenden Organe stattfinden. Es hat dies zu der Frage geführt, warum denn der Magen nicht im Leben sich selbst verdaue. Seitdem von PAVY gezeigt worden, dass nach Unterbindung kleinerer Blutgefäße des Magens beim Hunde die entsprechenden Theile der Magenschleimhaut verdaut werden, hat man die Ursache in einer Neutralisation der Säure des Magensaftes durch das Alkali des Blutes gesucht. Dass die Ursache der Nichtverdauung im Leben in der normalen Blutcirkulation zu suchen ist, kann nicht in Abrede gestellt werden; aber die Ursache liegt nicht in einer Neutralisation der Säure. Die neueren Untersuchungen von FERMI, MATHEE und OTTE³) sprechen vielmehr entschieden dafür, dass die Blutcirkulation in indirekter Weise durch die normale Ernährung des Zellenprotoplasmas wirkt und dass infolge hiervon das lebendige Protoplasma den Verdauungsflüssigkeiten, sowohl dem Magen- wie dem Pankreassaft, gegenüber anders als das tote sich verhält. Woriu diese Widerstandsfähigkeit des lebendigen Protoplasmas begründet ist, weiss man jedoch nicht.

Selbstver-
dauung des
Magens.

Unter pathologischen Verhältnissen können Abnormitäten der Sekretion wie auch der Aufsaugung und der motorischen Arbeit des Magens vorkommen. Das Pepsin dürfte wohl nur äusserst selten fehlen, wogegen ein Fehlen des Labenzymes, wie oben erwähnt, in mehreren Fällen vorkommen kann (BOAS, JOHNSON, KLEMPERER¹). Die Säure betreffend ist zu erwähnen, dass die Sekretion derselben theils vermehrt, so dass ein abnorm saurer Magensaft abge-sondert wird, und theils derart vermindert sein kann, dass wenig oder fast keine Chlorwasserstoffsäure secernirt wird. Auch eine Hypersekretion von saurem Magensaft kommt bisweilen vor. Bei Absonderung von zu wenig Salzsäure treten dieselben Verhältnisse wie nach Neutralisation des sauren Ventrikelinhaltes ausserhalb des Organismus ein. Es treten jetzt Gährungsprozesse auf,

Abnormi-
täten der
Magensaft-
absonder-
ung.

1) Centralbl. für Bakteriologie etc. Bd. 23.

2) Vergl. CARVALLO u. PACHON l. c. und SCHLATTER bei WRÓBLEWSKY l. c.

3) PAVY, Philos. Transad 153 Part. 1 und GUY'S Hospital Reports 13; OTTE, Travaux du laboratoire de l'Institut de Physiol. de Liège 5. 1906, wo man die Literatur findet.

1) Vergl. Fussnote S. 270.

bei welchen neben Milchsäure auch flüchtige fette Säuren, wie Buttersäure, Essigsäure u. a., und Gase, wie Wasserstoff, auftreten. Diese Gährungsprodukte finden sich deshalb auch oft im Magen bei chronischem Magenkatarrh, wobei sie zum Aufstossen, Sodbrennen und anderen Symptomen Anlass geben können. Nach BOAS soll das Auftreten von Milchsäure etwas für das Magencarcinom charakteristisches sein, was indessen von vielen Anderen bestritten wird.

Fremde
Stoffe im
Magen-
inhalte.

Unter den im Mageninhalt gefundenen fremden Stoffen sind zu nennen: Harnstoff oder daraus entstandenes Ammoniumkarbonat bei der Urämie. Blut, welches meistens durch die Wirkung des Magensaftes eine, durch die Anwesenheit von Hämatin schwarzbraune Masse darstellt, Galle, welche besonders beim Erbrechen leicht durch den Pylorus in den Magen hineinkommt, deren Anwesenheit jedoch ohne Bedeutung zu sein scheint.

Will man Magensaft oder Mageninhalt auf die Anwesenheit von *Pepsin* prüfen, so kann man hierzu Fibrin verwenden. Wird dieses unmittelbar nach dem Schlagen des Blutes vollständig ausgewaschen, stark ausgepresst und in Glycerin eingelegt, so kann es fast beliebig lange aufbewahrt werden und zu der Pepsinprobe brauchbar sein. Der Magensaft oder der, wenn nöthig, vorher mit Salzsäure von 1 p. m. verdünnte Mageninhalt wird filtrirt und bei Zimmertemperatur mit Fibrin geprüft, wobei man nie unterlassen darf, eine Kontrolleprobe mit Säure allein und einer anderen Portion desselben Fibrins anzustellen. Ist der Faserstoff innerhalb einer oder ein paar Stunden nicht merkbar verdaut, so findet sich kein Pepsin oder höchstens nur unwesentliche Spuren von solchem.

Prüfung auf
Pepsin.

Zur Prüfung auf das *Labenzym* muss man die Flüssigkeit erst genau neutralisiren. Zu 10 cem ungekochter, amphoter (nicht sauer) reagirender Kuhmilch setzt man dann 1—2 cem der filtrirten, neutralen Flüssigkeit. Bei Gegenwart von Lab soll die Milch bei Körpertemperatur innerhalb 10—20 Minuten ohne Aenderung der Reaktion zu einer festen Masse gerinnen. Ist die Milch durch den Zusatz von Magenflüssigkeit etwas zu viel verdünnt worden, so erhält man nur gröbere Flöckchen und kein festes Gerinnsel. Zusatz von Kalksalzen ist zu vermeiden, weil die letzteren, wenn von ihnen etwas zu viel zugesetzt worden, eine partielle Koagulation auch bei Abwesenheit von typischem Lab hervorrufen können.

Prüfung auf
Lab.

In mehreren Fällen ist es besonders wichtig, den *Säuregrad des Magensaftes* zu bestimmen. Dies kann durch Titration nach gewöhnlichen Methoden geschehen. Als Indikator darf man dabei nicht das Phenolphthaleïn verwenden, weil man damit bei Gegenwart von etwas grösseren Eiweissmengen zu hohe Werthe erhält. Dagegen kann man mit empfindlichem Lackmuspapier gute Resultate erhalten. Obzwar nun die saure Reaktion eines Mageninhaltes von mehreren Säuren gleichzeitig bedingt sein kann, wird jedoch hier wie in anderen Fällen der Säuregrad nur durch eine einzige Säure, z. B. HCl, ausgedrückt. Im Allgemeinen zieht man es jedoch vor, die Acidität durch die Anzahl cem

Bestimmung der
Acidität.

$\frac{N}{10}$ Natronlauge, welche zur Neutralisation sämmtlicher Säure in 100 cem Magenflüssigkeit erforderlich sind, auszudrücken. Eine Acidität von beispielsweise 43 p. c. bedeutet also, dass zur Neutralisation von 100 cem Magenflüssigkeit $43 \text{ cem } \frac{N}{10}$ Natronlauge erforderlich sind.

Die saure Reaktion kann indessen theils von freier Säure, theils von sauren Salzen (Monophosphaten) und theils von beiden herrühren. Nach LEO¹⁾

1) Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1889 S. 481, und PFLÜGER'S Arch. 48. S. 614.

kann man auf saure Phosphate mit kohlenurem Kalk prüfen, von dem die freie Säure, nicht aber die Monophosphate neutralisirt werden. Reagirt der Magensaft nach dem Schütteln mit Calciumkarbonat und dem Austreiben der Kohlensäure durch einen Luftstrom neutral, so enthielt er nur freie Säure, reagirt er sauer, so enthielt er saure Phosphate, und wenn er weniger stark sauer als anfänglich reagirt, so enthielt er sowohl freie Säure wie saure Phosphate. Diese Methode kann auch zur Bestimmung der freien Säure benutzt werden (vergl. unten).

Methode
von Leo.

Von Wichtigkeit ist es auch, die Natur der im Mageninhalte vorkommenden Säure, bezw. Säuren, ermitteln zu können. Zu dem Zwecke und besonders zum *Nachweis von freier Salzsäure* sind zahlreiche Farbenreaktionen vorgeschlagen worden, welche sämmtlich darauf basiren, dass die genannten Farbstoffe schon mit sehr kleinen Mengen Salzsäure eine charakteristische Färbung geben, während sie von Milchsäure und anderen organischen Säuren nicht oder erst bei einer Konzentration der letzteren, welche in dem Mageninhalte kaum vorkommen kann, den charakteristischen Farbenwechsel zeigen. Solche Reagenzien sind: ein Gemenge von Ferriacetat- und Rhodankaliumlösung (das MOHR'sche, von mehreren Forschern modifizierte Reagenz), Methylanilinviolett, Tropäolin 00, Congoroth, Malachitgrün, Phloroglucin-Vanillin, Benzopurpurin 6 B u. a. Als Reagenzien auf *freie Milchsäure* sind dagegen von UFFELMANN eine stark verdünnte, amethystblaue Lösung von Eisenchlorid und Karbolsäure oder auch eine stark verdünnte, fast ungefärbte Lösung von Eisenchlorid vorgeschlagen worden. Diese Reagenzien geben mit Milchsäure, nicht aber mit Salzsäure oder mit flüchtigen fetten Säuren eine gelbe Farbe.

Reagenze
auf freie
Salzsäure
und
Milchsäure.

Ueber den Werth dieser Reagenzien auf freie Salzsäure oder Milchsäure ist jedoch viel gestritten worden¹⁾. Unter den Reagenzien auf freie Salzsäure scheinen jedoch das MOHR'sche Reagenz (wenn auch nicht sehr empfindlich), die GÜNZBURG'sche Phloroglucin-Vanillinprobe und die Probe mit Tropäolin 00, in der Wärme nach BOAS ausgeführt, am meisten sich bewährt zu haben. Fallen diese Reaktionen positiv aus, so dürfte wohl auch die Anwesenheit von Salzsäure bewiesen sein. Ein negatives Ergebniss schliesst dagegen nicht die Gegenwart von Salzsäure aus, weil die Empfindlichkeit dieser Reaktionen einerseits eine begrenzte ist und andererseits auch durch gleichzeitige Gegenwart von Eiweiss, Pepton und angeblich auch anderen Stoffen mehr oder weniger beeinträchtigt werden kann. Die Milchsäurereaktionen können ihrerseits auch negativ ausfallen bei Gegenwart von einer, der Milchsäuremenge gegenüber, verhältnissmässig grossen Menge von Salzsäure in der zu untersuchenden Flüssigkeit. Auch Zucker, Rhodan und andere Stoffe sollen diesen Reagenzien gegenüber wie Milchsäure sich verhalten können.

Werth der
verschiedenen
Reaktionen.

Behuf des Nachweises der Milchsäure schüttelt man am sichersten mit Aether aus und prüft den Rückstand nach der Verdunstung des Aethers. Nach dem Verdunsten des letzteren kann man in verschiedener Weise prüfen. BOAS²⁾ benutzt hierzu die Eigenschaft der Milchsäure, bei vorsichtiger Oxydation mit Schwefelsäure und Braunstein in Aldehyd und Ameisensäure zu zerfallen. Den Aldehyd weist man durch die Bildung von Jodoform, mit alkalischer Jodlösung,

Nachweis
und Bestimmung
der Milchsäure.

¹⁾ Hinsichtlich der umfangreichen Literatur über diese Fragen wird auf das Buch von v. JAKSCH, Klinische Diagnostik innerer Krankheiten, 4. Aufl., 1896, verwiesen.

²⁾ Deutsch. med. Wochenschr. 1893 und Münch. med. Wochenschr. 1893.

oder von Aldehydquecksilber, mit dem NESSLER'schen Reagenze, nach. Die quantitative Bestimmung besteht in der Jodoformbildung mit $\frac{N}{10}$ Jodlösung und Kalilauge, Uebersäuern mit Salzsäure, Titration mit $\frac{N}{10}$ Natriumarsenitlösung und zurücktitriren mit Jodlösung nach Zusatz von Stärkekleister, bis zur beginnenden Blaufärbung. (Siehe im Uebrigen die Originalaufsätze.) Die Brauchbarkeit dieser Methode setzt jedoch die Anwendung eines ganz alkoholfreien Aethers voraus.

Um den Werth der verschiedenen Reagenzien auf freie Salzsäure richtig beurtheilen zu können, ist es selbstverständlich in erster Linie von der allergrössten Wichtigkeit, darüber im Klaren zu sein, was man unter dem Begriffe freie Salzsäure zu verstehen hat. Es ist eine allbekannte Thatsache, dass die Salzsäure von Eiweissstoffen gebunden werden kann, und nach einer eiweissreichen Mahlzeit kann also ein bedeutender Theil der Salzsäure in Verbindung mit Eiweiss in dem Mageninhalte sich vorfinden. Diese, an Eiweiss gebundene Salzsäure kann nicht als frei angesehen werden, und aus diesem Grunde betrachten einige Forscher als weniger brauchbar alle solche Methoden, die, wie die unten zu besprechenden Methoden von LEO und SJÖQVIST, sämmtliche an anorganische Basen nicht gebundene Salzsäure anzeigen. Dem gegenüber ist indessen zu bemerken, dass nach den Erfahrungen vieler Forscher die an Eiweiss gebundene Salzsäure physiologisch wirksam ist. Diejenigen Reaktionen (Farbstoffreaktionen), welche nur die wirklich freie Salzsäure angeben, zeigen also, wenn diese Erfahrungen richtig sind, nicht sämmtliche physiologisch wirksame Salzsäure an. Der Vorschlag, statt der „freien“ die „physiologisch wirksame“ Salzsäure zu bestimmen, scheint also prinzipiell richtig zu sein; und da die Begriffe freie und physiologisch wirksame Salzsäure sich gegenseitig nicht decken, muss man bei Beurtheilung des Werthes einer bestimmten Reaktion stets damit im Klaren sein, ob man die wirklich freie oder physiologisch wirksame Salzsäure bestimmen will.

Freie und physiologisch wirksame Salzsäure.

Da die obengenannten Reaktionen auf Salzsäure und organische Säuren den Anforderungen einer exakten Untersuchung nicht genügen, während sie in mehreren Fällen für klinische Untersuchungen von Nutzen sein können, dürfte es genügend sein, betreffs ihrer Ausführung und ihres relativen Werthes auf ausführliche Handbücher und besonders auf das Buch: „*Klinische Diagnostik innerer Krankheiten*“ von R. v. JAKSCH, 4. Auflage 1896, hier hinzuweisen.

Unter den vielen, zur quantitativen Bestimmung der gesammten, an anorganische Basen nicht gebundenen Salzsäure vorgeschlagenen Methoden haben die zwei folgenden am besten sich bewährt.

Die Methode von K. MÖRNER und SJÖQVIST gründet sich darauf, dass beim Eintrocknen von Magensaft mit Baryumcarbonat und Verkohlen des Rückstandes die organischen Säuren verbrannt werden und unlösliches Baryumcarbonat geben, während die Salzsäure lösliches Baryumchlorid liefert, aus dessen Menge die Menge der ursprünglich vorhandenen Salzsäure berechnet werden kann. 10 ccm des filtrirten Mageninhaltes werden in einer kleinen Platin- oder Silberschale mit einer Messerspitze reinem, chlorfreiem Baryumcarbonat versetzt und eingetrocknet. Der Rückstand wird verkohlt und während einiger Minuten gelinde gegläht. Die erkaltete Kohle wird mit Wasser fein zerrieben, mit kochendem Wasser vollständig extrahirt und das Filtrat (etwa 50 ccm) nach dem Zusatz von Ammoniumacetat und Essigsäure aufgeköcht und mit

Methode von Mörner und Sjöqvist.

Ammoniumchromat gefällt. Den genau aufgesammelten und ausgewaschenen Niederschlag löst man in Wasser durch Zusatz von ein wenig HCl, setzt KJ und Salzsäure hinzu und titirt auf Jod mit Hyposulfitlösung. Die Reaktionen verlaufen nach folgendem Schema: $4 \text{HCl} + 2 \text{BaCO}_3 = 2 \text{BaCl}_2 + 2 \text{HO}_2 + 2 \text{CO}_2$; $2 \text{BaCl}_2 + 2 (\text{NH}_4)_2 \text{CrO}_4 = 2 \text{BaCrO}_4 + 4 \text{NH}_4 \text{Cl}$; $2 \text{BaCrO}_4 + 16 \text{HCl} + 6 \text{KJ} = 2 \text{BaCl}_2 + \text{Cr}_2\text{Cl}_6 + 8 \text{H}_2\text{O} + 6 \text{KCl} + 3 \text{J}_2$ und $3 \text{J}_2 + 6 \text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 = 6 \text{NaJ} + 3 \text{Na}_2\text{S}_4\text{O}_6$. Von der Hyposulfitlösung entspricht je 1 ccm 3 mgm HCl. Ausführlichere Angaben über die erforderlichen Lösungen und die Ausführung der Methode findet man bei SJÖQVIST in Zeitschrift für klinische Medicin, Bd. 32.

Methode von LEO ¹⁾, 10 ccm filtrirten Magensaftes werden mit etwa 5 ccm Chlorcalciumlösung versetzt und die Gesamttacidität mit $\frac{\text{N}}{10}$ Lauge (Lackmus als Indikator) bestimmt. Darauf schüttelt man 15 ccm desselben Magensaftes mit reinem, sehr fein gepulvertem Calciumcarbonat, filtrirt durch ein trockenes Filtrum, befreit das Filtrat durch einen Luftstrom von Kohlensäure, misst genau 10 ccm der Flüssigkeit ab, setzt 5 ccm Chlorcalciumlösung und Lackmus- Methode von Leo. tinctur hinzu und titirt von Neuem. Die Differenz zwischen den zwei Titirungen zeigt die von freien Säuren herrührende Acidität an. Etwa vorhandene Fettsäuren werden in einer anderen Portion mit Aether angeschüttelt und nach der freiwilligen Verdunstung des Aethers deren Acidität bestimmt.

Andere Methoden sind von CAHN und v. MERING, HOFFMANN, WINTER und HAYEN und BRAUN angegeben worden. Nach KOSSLER ²⁾, der die drei letztgenannten Methoden geprüft hat, sind diese Methoden indessen nicht ganz brauchbar.

Die gegen die Methode von MÖRNER und SJÖQVIST erhobenen Einwände sind theils ganz unwesentlich, zum Theil unrichtig oder unbegründet (SJÖQVIST ³⁾), und es giebt überhaupt keine bisher bekannte Methode, die zuverlässigere Resultate als diese giebt.

Zur Prüfung auf *flüchtige Fettsäuren* soll der Ventrikelinhalt nicht direkt destillirt werden, weil bei der Zersetzung von anderen Stoffen, wie Eiweiss und Hämoglobin, auch flüchtige Säuren entstehen können. Man fällt deshalb den neutralisirten Mageninhalt mit Alkohol bei Zimmertemperatur, filtrirt rasch, presst aus und extrahirt wiederum mit Alkohol. Die alkoholischen Extrakte werden mit Soda schwach alkalisch gemacht und der Alkohol abdestillirt. Der Rückstand wird dann mit Schwefel- oder Phosphorsäure angesäuert und destillirt. Das mit Soda neutralisirte, neue Destillat wird im Wasserbade zur Trockne verdunstet. Den Rückstand extrahirt man mit absolutem Alkohol, filtrirt, destillirt den Alkohol ab und löst den neuen Rückstand in wenig Wasser. Diese Lösung kann mit Schwefelsäure und Alkohol oder mit Eisenchlorid direkt auf Essigsäure geprüft werden. Auf Ameisensäure kann man mit Silbernitrat, welches eine rasch sich schwärzende Fällung giebt, und auf Buttersäure durch den Geruch nach Zusatz von einer Säure prüfen. Bezüglich der Methoden zur ausführlicheren Untersuchung auf die verschiedenen flüchtigen fetten Säuren muss auf ausführlichere Handbücher verwiesen werden. Prüfung auf flüchtige Fettsäuren.

1) Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1889, S. 481.

2) Zeitschr. f. physiol. Chem. 17.

3) Zeitschr. f. kl. Med. 32.

III. Die Darmschleimhautdrüsen und ihre Sekrete.

Das Sekret der Brunner'schen Drüsen. Diese Drüsen sind theils als kleine Pankreasdrüsen und theils als Schleim- oder Speicheldrüsen aufgefasst worden. Ihre Bedeutung dürfte auch bei verschiedenen Thieren eine verschiedene sein. Beim Hunde sind sie nach GRÜTZNER¹⁾ den Pylorusdrüsen am meisten verwandt und sollen Pepsin enthalten. Die Angaben über das Vorkommen eines diastatischen Enzyms sind streitig und die Schwierigkeiten, mit welchen das Aufsammlen eines von Verunreinigungen freien Sekretes dieser Drüsen verknüpft ist, machen die Angaben überhaupt etwas unsicher.

Brunner'sche Drüsen.

Das Sekret der Lieberkühn'schen Drüsen. Das Sekret dieser Drüsen ist mit Hilfe von am Darne, nach den Methoden von THIRY und VELLA, angelegten Fisteln studirt worden. Bei nüchternen Thieren (Hund) findet, wenn die Schleimhaut nicht gereizt wird, keine oder fast keine Absonderung statt. Beim Lamme ist dagegen nach PREGL die Absonderung kontinuierlich. Aufnahme von Nahrung ruft die Sekretion hervor und verstärkt (beim Lamme) eine schon bestehende Sekretion. In derselben Weise soll beim Hunde mechanische, chemische oder elektrische Reizung wirksam sein (THIRY). Pilokarpin vergrößert beim Lamme die Absonderung nicht und beim Hunde scheint es wenigstens nicht immer wirksam zu sein (GAMGEE²⁾). Die Menge des im Laufe von 24 Stunden abgesonderten Saftes hat man nicht genau bestimmen können.

Lieberkühn'sche Drüsen.

Im oberen Theile der Dünndärme ist das Sekret beim Hunde spärlicher, schleimig, gallertähnlich; in dem unteren dagegen mehr dünnflüssig mit gallertähnlichen Klümpehen oder Flöckchen (RÖHMANN). Der Darmsaft reagirt stark alkalisch, entwickelt nach Säurezusatz Kohlensäure und enthält (beim Hunde) eine fast konstante Menge NaCl und Na₂CO₃, bezw. 4,8—5 und 4—5 p. m. (GUMILEWSKI, RÖHMANN³⁾). Im Darmsafte des Lammes entsprach die Alkaleszenz 4,54 p. m. NaCO₃. Der Darmsaft enthält Eiweiss (THIRY fand 8,01 p. m. davon), dessen Menge mit der Dauer der Absonderung abnehmen soll. Die Menge der festen Stoffe ist schwankend. Sie beträgt bei Hunden 12,2—24,1 p. m. beim Lamme 29,85 p. m. Das spez. Gew. war beim Hunde (THIRY) 1,010—1,0107 und beim Lamme (PREGL) als Mittel 1,01427. Der Darmsaft des Lammes enthielt 18,097 p. m. Eiweiss, 1,274 p. m. Albumose und Mucin, 2,29 p. m. Harnstoff und 3,13 p. m. übrige organische Stoffe.

Der Darmsaft.

Die Wirkungen des Darmsaftes sind von vielen Forschern studirt worden, die Angaben darüber sind aber streitig. Nach einigen Forschern soll er gekochte Stärke in Zucker überführen, nach anderen dagegen nicht. Die Wirkung ist jedenfalls immer nur schwach. Dagegen scheint man darüber einig zu sein,

1) PFLÜGER's Arch. **12**.

2) THIRY, Wien, Sitzungsber. **50**; VELLA, MOLESCHOTT's Untersuch. **13**; PREGL, PFLÜGER's Arch. **61**; GAMGEE, Die physiol. Chem. d. Verdauung, Deutsche Ausgabe 1897, S. 428, wo auch die Befunde von VELLA und MASLOFF angeführt sind.

3) GUMILEWSKI, PFLÜGER's Arch. **39**; RÖHMANN ebenda **41**.

das, wie PASCHUTIN, BROWN und HERON, BASTIANELLI¹⁾ u. A. gezeigt haben, der Darmsaft oder eine Infusion der Schleimbaut invertierend auf Rohrzucker oder Maltose wirkt. Milchzucker scheint ebenfalls bei einigen Thieren, wie Hund und Kalb (RÖHMANN, und LAPPE) und beim neugeborenen Kinde (PAUTZ und VOGEL²⁾) durch ein besonderes Enzym, die Laktase, invertirt zu werden. Die Wirkung auf die Kohlehydrate soll in den oberen Theilen des Darmes vorzugsweise rasch und in grösserem Massstabe vor sich gehen, und dementsprechend soll auch die Resorption von Stärke und Zucker eine raschere in den oberen als in den unteren Abschnitten des Darmes sein (LANNOIS und LÉPINE³⁾, RÖHMANN).

Wirkung
des Darm-
saftes auf
Kohlehy-
drate.

Auf Neutralfett wirkt der Darmsaft nicht spaltend ein, wogegen er wie jede andere alkalische Flüssigkeit die Fähigkeit haben soll, das Fett zu emulgieren. Bezüglich der Wirkung auf Eiweissstoffe scheinen die meisten Forscher darüber einig zu sein, dass der Darmsaft fast ohne Wirkung auf gekochtes Eiweiss oder Fleisch ist, während er nach THIERY Faserstoff lösen soll. Albumosen werden nicht in Peptone umgesetzt (WENZ⁴⁾. Abweichend von anderen Forschern behauptete SCHIFF, dass der Saft nach gut gelungener Fisteloperation nicht nur geronnenes Eiweiss und Kaseinklumpchen, sondern auch ungekochtes und gekochtes Fleisch verdauen soll, wobei indessen zu bemerken ist, dass in den Versuchen von SCHIFF eine Wirkung von Mikroorganismen nicht ausgeschlossen war. Nach GACHET und PACHON⁵⁾ kann bei Ausschluss von Magen- und Pankreassaft eine Verdauung von koagulirtem Hühnereiweiss im Duodenum stattfinden.

Wirkung auf
andere
Nährstoffe.

Darmsaft vom Menschen ist von DEMANT in einem Falle von Anus praeternaturalis untersucht worden. Dieser Saft erwies sich als völlig unwirksam auf Eiweisskörper, selbst auf Faserstoff, und auf Fette. Nur auf gekochte Stärke zeigte er eine allerdings sehr schwache Wirkung. TURBY und MANNING⁶⁾ haben ebenfalls Darmsaft vom Menschen, aus einem isolirten Dünndarmstück, untersucht. Das spez. Gewicht war als Mittel 1,0069. Die Reaktion war alkalisch und mit Säuren fand eine reichliche Kohlensäureentwicklung statt. Eiweiss wurde nicht verdaut; Stärke wurde erst sehr langsam saccharifizirt, wogegen Rohrzucker und Maltose von dem Saft invertirt wurden. Das Fett wurde sowohl emulgirt wie verseift. Diejenigen Versuche über die Wirkungen des Darmsaftes, welche an isolirten Darmschlingen bei Thiereu oder am mensch-

Darmsaft
vom
Menschen.

1) PASCHUTIN, Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1870 S. 561; BROWN u. HERON, Annal. d. Chem. u. Pharm. 204; BASTIANELLI, MOLESCHOTT's Untersuch. 14 (ältere Literatur).

2) RÖHMANN u. LAPPE, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 28; PAUTZ u. VOGEL, Zeitschr. f. Biologie 32.

3) Arch. de Physiol. (3) 1.

4) Zeitschr. f. Biologie 22, wo auch die ältere Literatur sich findet.

5) SCHIFF, Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1868, S. 357; GACHET u. PACHON, Arch. de Physiol. (5) 10.

6) DEMANT, VIRCHOW's Arch. 75; TURBY u. MANNING, Centralbl. f. d. med. Wissenschaft. 1892, S. 945.

lichen Darne in Fällen von Anus praeternaturalis mit in den Darm eingeführten Nahrungsmitteln angestellt worden sind, haben, wegen der im Darne regelmässig verlaufenden Fäulnisprozesse, im Allgemeinen keine zuverlässigen Resultate geben können.

Sekret des
Dickdarnes.

Das Sekret der **Drüsen im Dickdarme und Euddarme** scheint hauptsächlich Schleim zu sein. Auch an diesem Theile des Darmes, welcher wohl hauptsächlich, wenn nicht ausschliesslich als Resorptionsorgan anzusehen ist, sind Fisteln angelegt worden. Die Untersuchungen über die Wirkung des Sekretes auf Nahrungsmittel haben jedoch keine entscheidenden Resultate geliefert.

IV. Die Pankreasdrüse und der Pankreassaft.

Bei den Evertebraten, welchen eine Pepsindigestion fehlt und bei welchen auch keine Gallenbereitung vorkommt, scheint das Pankreas oder wenigstens ein damit analoges Organ die wesentlichste Verdauungsdrüse zu sein. Umgekehrt fehlt bei einigen Vertebraten, wie bei einigen Fischen, ein anatomisch wohl charakterisirtes Pankreas. Diejenigen Funktionen, welche diesem Organe sonst zukommen, scheinen bei diesen Thieren von der Leber, die also mit Recht als *Hepatopankreas* bezeichnet werden kann, übernommen zu werden. Beim Menschen und den meisten Vertebraten ist dagegen die Bereitung der Galle und die Absonderung gewisser, für die Verdauung wichtiger Enzyme auf zwei getrennte Organe, Leber und Pankreas vertheilt.

Die Zellen
der Pan-
kreasdrüse.

Die **Pankreasdrüse** ist in gewisser Hinsicht der Parotisdrüse ähnlich. Die absondernden Elemente derselben bestehen aus kernführenden Zellen, deren Grundsubstanz eine in Wasser stark aufquellende eiweissreiche Masse darstellt, in welcher wenigstens zwei verschiedene Zonen zu unterscheiden sind. Die äussere Zone ist mehr homogen, die innere durch eine Menge von Körnchen trübe. Ungefähr an der Grenze zwischen den zwei Zonen liegt der Kern, dessen Lage jedoch mit der wechselnden relativen Grösse der zwei Zonen wechseln kann. Nach HEIDENHAIN¹⁾ soll nämlich in einem ersten Stadium der Verdauung, in welchem die Absonderung lebhaft ist, der innere Theil der Zellen an Grösse abnehmen, indem er zu Sekret wird, während gleichzeitig die äussere Zone durch Aufnahme von neuem Material sich vergrössert. In einem späteren Stadium, in welchem die Sekretion abgenommen und die Resorption der Nahrungstoffe stattgefunden hat, soll die innere Zone wiederum auf Kosten der äusseren sich vergrössern, indem die Substanz der letzteren in die Substanz der ersteren sich umwandelt. Unter physiologischen Verhältnissen sind also die Zellen einer stetigen Veränderung unterworfen, einem Verbräuche nach innen und einem Zuwachse nach aussen. Die körnige, innere Zone soll in das Sekret umge-

¹⁾ PFLÜGER'S Arch. 10.

wandelt werden, und die äussere, mehr homogene Zone, welche das Ersatzmaterial enthält, soll dann in körnige Substanz sich umsetzen.

Neben bedeutenden Mengen von Eiweiss, *Globulin*, *Nukleoproteid*, (vergl. Kap. 2) und *Albumin*, finden sich in der Drüse mehrere Enzyme oder richtiger *Zymogene*, von denen unten die Rede sein wird. In der Drüse hat man ferner *Nuklein*, *Leucin* (Butalanin), *Tyrosin* (nicht in der ganz frischen Drüse), *Xanthin* 1—8 p. m., *Hypoxanthin* 3—4 p. m., *Guanin* 2—7,5 p. m., sämtliche Zahlen auf Trockensubstanz bezogen (KOSSEL¹⁾, *Adenin*, *Inosit*, *Milchsäure*, *flüchtige fette Säuren*, *Fette* und *Mineralstoffe* gefunden. Nach Bestimmungen von OIDTMANN²⁾ enthielt das Pankreas einer alten Frau 745,3 p. m. Wasser, 245,7 p. m. organische und 9,5 p. m. anorganische Stoffe.

Bestand-
theile der
Drüse.

Ausser ihrer, schon in einem vorigen Kapitel (8) besprochenen Beziehung zu der Umsetzung des Zuckers im Thierkörper, hat die Pankreasdrüse die Aufgabe, einen für die Verdauung besonders wichtigen Saft abzusondern.

Der Pankreassaft. Dieses Sekret kann durch Anlegen einer Fistel an dem Ausführungsgange nach den von BERNARD, LUDWIG und HEIDENHAIN angegebenen, von PAWLOW³⁾ vervollkommenen Methoden gewonnen werden. Wird die Operation mit hinreichender Geschicklichkeit und unter im Uebrigen günstigen Verhältnissen ausgeführt, so kann man nicht nur unmittelbar nach der Operation (*temporäre Fistel*) sondern auch längere Zeit nach derselben (*permanente Fistel*) ein kräftig wirkendes Sekret aus der Fistel erhalten.

Temporäre
und perma-
nente
Fisteln.

Bei Pflanzenfressern, welche, wie das Kaninchen, ununterbrochen verdauen, ist die Absonderung des Pankreassaftes eine kontinuierliche. Bei den Fleischfressern scheint sie dagegen intermittent und von der Verdauung abhängig zu sein. Beim Hungern hört die Absonderung fast ganz auf, fängt aber nach Aufnahme von Nahrung bald wieder an. Die Nahrung scheint dabei in zweifacher Weise zu wirken. Einerseits kann sie nämlich mit der während der Verdauung reichlicheren Blutzufuhr, welche durch eine mehr rothe Farbe der Drüse sich kundgibt, der Drüse eine grössere Menge von Nahrungsmaterial zuführen und dadurch die Absonderung eines an festen Stoffen reicheren Saftes ermöglichen. Andererseits kann auch die Nahrung in später anzugebender Weise durch ihre Einwirkung auf die Schleimhaut des Magens und des Duodenums indirekt eine vermehrte Sekretion hervorrufen. Nach Beobachtungen von BERNSTEIN⁴⁾, HEIDENHAIN und Anderen nimmt die Absonderung nach Aufnahme von Nahrung rasch zu, und innerhalb der drei ersten Stunden erreicht sie ein Maximum. Darnach nimmt die Sekretion wieder ab, kann aber in der

Einfluss der
Nahrung auf
die Ab-
sonderung.

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. 8.

2) Cit. nach v. GORUP BESANZ, Lehrb. 4. Aufl. S. 732.

3) BERNARD, Leçons de Physiol. 2. S. 190; LUDWIG, vergl. BERNSTEIN: Arbeiten a. d. physiol. Anstalt zu Leipzig. 4. 1869; HEIDENHAIN, Pflüger's Arch. 10. S. 604; PAWLOW, Die Arbeit der Verdauungsdrüsen. Wiesbaden 1898.

4) BERNSTEIN l. c. Fussnote 3.

5.—7. Stunde, in welchen gewöhnlich grössere Mengen Nahrung aus dem Ventrikel in den Darm übergehen, wieder ansteigen. Dann nimmt sie von der 9.—11. Stunde an ununterbrochen wieder ab und hört nach 15—16 Stunden ganz auf.

Als spezifische Reize für die Sekretion des Pankreassaftes wirken nach PAWLOW und seinen Mitarbeitern Säuren verschiedener Art — folglich sowohl die Salzsäure wie die Milchsäure — und Fette. Alkalien und Alkalikarbonate wirken dagegen eher hemmend ein. Die Säuren wirken wie es scheint in reflektorischer Weise durch Reizung der Duodenalschleimhaut. Das Wasser, welches eine Absonderung von saurem Magensaft bewirkt, wird hierdurch natürlich auch ein Reizmittel für die Pankreassekretion, soll aber auch ein selbstständiger Erreger sein. Das psychische Moment dürfte, wenigstens in erster Linie, eine indirekte Wirkung (Sekretion von saurem Magensaft) ausüben, und die Nahrungsmittel scheinen ebenfalls wesentlich durch ihre Wirkung auf die Magensaftabsonderung bei der Pankreassekretion wirksam zu sein. Die Qualität der Nahrung übt dagegen einen unverkennbaren Einfluss auf die Beschaffenheit des Saftes und dessen Gehalt an den verschiedenen Enzymen aus. So ist der Saft nach Brodnahrung am reichsten an diastatischem und nach Milchnahrung an steatolytischem Enzym. Wenn ein Hund von Milch- und Brodnahrung zur ausschliesslichen Fleischkost übergeht, wird der Saft immer reicher an proteolytischem und ärmer an diastatischem Enzym. Nach GOTTLIEB rufen auch reizende Stoffe, wie Senföhl, eine vermehrte Sekretion von Pankreassaft hervor. Der zu grossen Intensität der von ihm angewandten Reize wegen, sollen indessen seine Versuche nach PAWLOW und SCHIROKIKH¹⁾ nicht beweiskräftig sein.

Reizmittel
für die Ab-
sonderung.

Die Angaben über die Menge des im Laufe von 24 Stunden abgesonderten Pankreassaftes sind sehr wechselnd. Nach den Bestimmungen von PAWLOW und seinen Mitarbeitern KUWSCHINSKI, WASSILEW und JABLONSKY²⁾ beträgt die mittlere Menge des aus permanenten Fisteln (mit normal wirkendem Saft) beim Hunde secernierten Saftes 21,8 cem pro 1 Kilo und 24 Stunden.

Menge des
Saftes.

Der Pankreassaft des Hundes ist eine klare, farb- und geruchlose, alkalisch reagierende Flüssigkeit, die, namentlich wenn sie aus temporären Fisteln stammt, sehr reich, bisweilen so reich an Eiweiss ist, dass sie beim Erhitzen fast wie Hühnereiweiss gerinnt. Neben *Eiweiss* enthält der Saft drei seit lange bekannte *Enzyme* — ein *diastatisches*, ein *fettspaltendes* und ein *eiwéisslösendes*. Dem letztgenannten hat KÜHNE den Namen *Trypsin* gegeben. Ausserdem hat zuerst KÜHNE und dann auch andere Forscher in der Drüse oder in dem Saft ein lab-ähnliches Enzym gefunden. Ausser den nun genannten Stoffen enthält der Pankreassaft regelmässig ein wenig *Leucin*, *Fett* und *Seifen*. Als Mineral-

Der Pan-
kreas-
saft.

1) GOTTLIEB, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **33**; SCHIROKIKH, Arch. des scienc. biol. de St. Pétersbourg. **3**. S. 449.

2) Ebenda. **2**. S. 391. Aeltere Ausgaben von KEEFERSTEIN u. HALLWACHS, BIDDER u. SCHMIDT u. A. findet man bei KÜHNE, Lehrb. S. 113.

bestandtheile enthält er vorzugsweise Chloralkalien und daneben auch ziemlich viel Alkalikarbonat, etwas Phosphorsäure, Kalk, Bittererde und Eisen.

Die älteren Analysen (von C. SCHMIDT) des Saftes aus permanenten Fisteln beziehen sich offenbar auf einen mehr oder weniger abnormen Saft, und aus dem Grunde werden hier nur die Analysen des Saftes aus temporären Fisteln an Hunden mitgetheilt¹⁾. Die Zahlen beziehen sich wie gewöhnlich auf 1000 Theile.

	a	b
Wasser	900,8	884,4
Feste Stoffe	99,2	115,6
Organische Substanz	90,4	—
Asche	8,8	—

Die Mineralbestandtheile bestanden hauptsächlich aus NaCl, 7,4 p. m.

In dem Pankreassaft des Kaninchens hat man 11—26 p. m. feste Stoffe gefunden und in demjenigen des Schafes 14,3—36,9 p. m. In dem Pankreassaft des Pferdes und der Taube hat man bezw. 9—15,5 und 12—14 p. m. feste Stoffe gefunden. Pankreas-saft.

Pankreassaft von Menschen ist von HETER in einem Falle, in welchem durch Druck eines Carcinoms eine Stauung des Saftes in dem Ausführungsgange stattgefunden hatte, analysirt worden. Der Saft, welcher wohl kaum als normal anzusehen ist, war klar, alkalisch, ohne Geruch und enthielt die drei Enzyme. Er enthielt Pepton aber kein anderes Eiweiß. Die Menge der festen Stoffe war 24,1 p. m. Von diesen waren 6,4 p. m. in Alkohol löslich. Von Pepton (und Enzymen) enthielt er 11,5 und von Mineralstoffen 6,2 p. m. ZAWADSKY²⁾, der ebenfalls menschlichen Pankreassaft aus einer Fistel an einer jungen Frau analysirt hat, fand 864,05 p. m. Wasser, 132,51 p. m. organische und 3,44 p. m. anorganische Substanz. Der Gehalt an Proteinstoffen war 92,05 p. m.

Unter den Bestandtheilen des Pankreassaftes sind die obengenannten drei Enzyme die wichtigsten.

Die **Pankreasdiastase**, welche nach KOROWIN und ZWEIFEL³⁾ nicht bei Neugeborenen, sondern erst bei mehr als einen Monat alten Kindern sich vorfindet, scheint, wenn auch mit dem Ptyalin vielleicht nicht identisch, jedoch diesem Enzyme nahe verwandt zu sein. Die Pankreasdiastase wirkt sehr energisch auf gekochte, nach KÜHNE⁴⁾ auch auf ungekochte Stärke, besonders bei 37—40° C., und dabei entsteht, wie bei der Einwirkung von Speichel, neben Dextrin hauptsächlich Isomaltose und Maltose nebst nur sehr wenig Glukose (MUSCULUS und v. MERING, KÜLZ und VOGEL⁵⁾). Auch hier entsteht wahrscheinlich die Glukose durch die Wirkung eines in der Drüse und dem Saft vorkommenden Invertins⁶⁾. Pankreas-diastase.

Steht natürlicher Pankreassaft nicht zur Verfügung, so kann man die Drüse, am besten wenn sie erst einige Zeit (24 Stunden) an der Luft gelegen hat, mit Wasser oder Glycerin infundiren. Das Infus oder das mit Wasser verdünnte Glycerinextrakt (wenn man ein Glycerin, welches nicht reduzierend wirkt, verwendet hat) kann direkt mit Kleister geprüft werden. Sicherer ist es jedoch, das Enzym mit Alkohol erst aus dem Glycerinextrakte auszufällen und den mit Alkohol ausgewaschenen, über Schwefelsäure getrockneten Niederschlag mit Wasser zu extrahiren. Das Enzym wird von dem Wasser gelöst. Der Nachweis der Zuckerbildung geschieht wie beim Speichel.

1) Cit. nach MALY in HERMANN's Handbuch der Physiol. 5, Theil 2. S. 189.

2) HETER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 4; ZAWADSKY, Centralbl. f. Physiol. 5 S. 179.

3) KOROWIN, MALY's Jahresber. 3; ZWEIFEL, Fussnote 3 S. 255.

4) Lehrbuch S. 117.

5) Vergl. Fussnote 1 S. 256.

6) Vergl. TEBB, Journ. of Physiol. 15 und ABELOUS, C. R. Soc. de biol. 43.

Das **Steapsin** oder fettspaltende Enzym. Die Wirkung des Pankreassaftes auf Fett ist von zweierlei Art. Einerseits spaltet er Neutralfette in Fettsäuren und Glycerin, was ein enzymatischer Vorgang ist, und andererseits hat er auch die Fähigkeit, das Fett zu emulgiren.

Die fettspaltende Wirkung des Pankreassaftes kann auf folgende Weise gezeigt werden. Man schüttelt Olivenöl mit Natronlauge und Aether, hebt die Aetherschicht ab und filtrirt sie wenn nöthig, schüttelt den Aether wiederholt mit Wasser und verdunstet ihn dann bei gelinder Wärme. In dieser Weise erhält man als Rückstand ein völlig neutrales, von Fettsäuren freies Fett, welches, in säurefreiem Alkohol gelöst, Alkannatinktur nicht roth färbt. Wird solches Fett mit ganz frischem, alkalischem Pankreassaft oder mit einer frisch-bereiteten, mit ein wenig Alkali versetzten Infusion der ganz frischen Drüse oder auch mit einem frisch bereiteten, schwach alkalischen Glycerinextrakte der ebenfalls ganz frischen Drüse (9 Theile Glycerin und 1 Theil Sodalösung von 1 p. c. auf je 1 g Drüsenmasse) gemischt, etwas Lackmustinktur zugesetzt und dann das Gemenge auf $+ 37^{\circ}$ C. erwärmt, so sieht man die alkalische Reaktion nach und nach abnehmen und zuletzt in eine saure umschlagen. Diese saure Reaktion rührt daher, dass das Neutralfett von dem Enzyme in Glycerin und freie Fettsäure zerlegt wird.

Fettspaltende Wirkung des Pankreas.

Die Spaltung des Neutralfettes kann man auch in der folgenden, mehr exakten Weise zeigen. Das bei Körpertemperatur digerirte Gemenge von (absolut fettsäurefreiem) Neutralfett und Pankreassaft oder Pankreasinfusion versetzt man mit etwas Soda und schüttelt wiederholt mit neuen Mengen Aether aus, bis alles ungespaltene Neutralfett entfernt worden ist. Dann säuert man mit Schwefelsäure an, schüttelt die saure Flüssigkeit mit Aether aus, verdunstet den Aether und prüft den Rückstand auf Fettsäuren.

Fettspaltende Wirkung des Pankreas.

Ein anderes, einfaches Verfahren zur Demonstration der fettspaltenden Wirkung der Pankreasdrüse ist nach CL. BERNARD folgendes. Eine kleine Portion der ganz frischen, fein zerhackten Drüsensubstanz wird erst mit Alkohol (von 90 p. c.) entwässert. Durch Anpressen zwischen Fliesspapier wird dann der Alkohol möglichst entfernt, und darnach werden die Drüsenstückchen mit einer Lösung von neutralem Butterfett (durch Schütteln von Milch mit Natronlauge und Aether erhalten) in Aether übergossen. Nach dem Verdunsten des Aethers werden die mit Butterfett übergossenen Drüsenstückchen zwischen zwei Uhrgläschen gepresst und dann in dieser Lage mit den Uhrgläschen bis gegen 37 bis 40° C. erwärmt. Nach einiger Zeit tritt ein deutlicher Geruch nach Buttersäure auf.

Die fettspaltende Wirkung des Pankreassaftes ist ein der Saponifikation analoger Vorgang, und es werden hierbei die Neutralfette unter Aufnahme der Bestandtheile des Wassers in Fettsäuren und Glycerin nach dem folgenden Schema zerlegt: $C_3H_5 \cdot O_3 \cdot R_3$ (Neutralfett) $+ 3 H_2O = C_3H_5 \cdot O_3 \cdot H_3$ (Glycerin) $+ 3 (H \cdot O \cdot R)$ (Fettsäure). Es handelt sich also hier um eine hydrolytische Spaltung, welche zuerst von BERNARD und BERTHELOT¹⁾ sicher dargethan wurde. Wie auf Neutralfette wirkt das Pankreasenzym auch auf andere Ester zerlegend ein (NENCKI, BAAAS²⁾). Das fettzerlegende Pankreasenzym ist weniger als die

¹⁾ BERNARD, Annal. de chim. et physique (3) **25**; BERTHELOT, Jahresber. d. Chem. 1855 S. 733.

²⁾ NENCKI, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **20**; BAAS, Zeitschr. f. physiol. Chem. **14** S. 416.

anderen Pankreasenzyme studirt worden, und man hat sich sogar gefragt, ob doch nicht die Zerlegung der Neutralfette im Darne einfach durch niedere Organismen bewirkt werde. Aus den Untersuchungen von NENCKI scheint jedoch hervorzugehen, dass das Pankreas wirklich ein fettzerlegendes Enzym enthält. Dieses Enzym, welches noch sehr wenig bekannt ist, scheint gegen Säuren sehr empfindlich zu sein und es fehlt oft in der nicht ganz frischen, sauren Drüse. Wird eine kalt bereitete, wässrige Infusion der Drüse mit gebrannter Magnesia versetzt, so wird das fragliche Enzym nach DANILEWSKI¹⁾ von der Magnesiafällung zurückgehalten.

Fettspal-
tendes En-
zym.

Die Fettsäuren, welche durch die Wirkung des Pankreassaftes abgespalten worden sind, verbinden sich im Darne mit Alkalien zu Seifen, welche auf das Fett kräftig emulgirend wirken, und der Pankreassaft soll hierdurch von grosser Bedeutung für die Emulgirung und die Aufsaugung des Fettes sein.

Bei Verdauungsversuchen mit der Pankreasdrüse oder Wasserextrakten auf derselben hat KLUG²⁾ eine von der Fäulniss unabhängige Entwicklung von Gasen, Kohlensäure und auch Wasserstoff, beobachtet, als deren wahrscheinliche Ursache er eine enzymatische Spaltung des Fettes betrachtet.

Das **Trypsin**. Die von BERNARD beobachtete, vor Allem aber von CORVISART³⁾ bewiesene, eiweissverdauende Wirkung des Pankreassaftes rührt von einem besonderen, von KÜHNE Trypsin genannten Enzym her. Dieses Enzym kommt jedoch eigentlich nicht in der Drüse selbst vor. In ihr findet sich vielmehr ein Zymogen, aus welchem das Enzym bei der Sekretion wie auch bei der Einwirkung von Wasser, Säuren, Alkohol und anderen Stoffen abgespalten oder gebildet wird. Nach ALBERTONI⁴⁾ findet sich dieses Zymogen in der Drüse im letzten Drittel des intrauterinen Lebens. Trypsinähnlich wirkende Enzyme kommen auch in der Pflanzenwelt vor.

Trypsin.

Das bisher am reinsten erhaltene, von KÜHNE⁵⁾ isolirte Trypsin ist löslich in Wasser, aber unlöslich in Alkohol oder Glycerin. Das weniger reine Enzym löst sich dagegen in Glycerin. Wird die Lösung des Enzyms in Wasser unter Zusatz von ein wenig Säure zum Sieden erhitzt, so zerfällt es in geronnenes Eiweiss und Pepton (KÜHNE). Nach den Untersuchungen von BIERNACKI⁶⁾ wird das reine Trypsin in 0,25—0,5 p. c. Sodalösung nach 5 Minuten bei + 50° C. zerstört. In neutraler Lösung wird es bei + 45° C. vernichtet. Gegenwart von Albumosen oder gewissen Ammoniaksalzen wirkt bis zu einem gewissen Grade schützend bei dem Erhitzen einer alkalischen Trypsinlösung. Von Magensaft soll das Trypsin zerstört werden. Wie andere Enzyme wird es durch seine

Eigen-
schaften des
Trypsins.

1) VIRCHOW's Arch. 25.

2) PFLÜGER's Arch. 70.

3) Gaz. hebdomadaire. 1857. Nr. 15, 16, 19. Cit. nach BRUNGE, Lehrbuch. 4. Aufl. S. 185.

4) Vergl. MALY's Jahresber. S. S. 254.

5) Verh. d. naturh.-med. Vereins zu Heidelberg. (N. F.) I. Heft 3.

6) Zeitschr. f. Biologie. 28.

physiologische Wirkung charakterisirt, und diese Wirkung besteht darin, dass es bei alkalischer, neutraler und sogar äusserst schwach saurer Reaktion Eiweiss, besonders leicht Fibrin, zu lösen vermag.

Die Reindarstellung des Trypsins ist von verschiedenen Forschern versucht worden. Am reinsten scheint das von KÜHNE¹⁾ nach einer ziemlich komplizirten Methode dargestellte Präparat gewesen zu sein. Um die Wirkungen des Trypsins zu studiren, kann man sich oft mit einem weniger reinen Präparate begnügen, und zur Darstellung eines solchen sind eine Menge von Methoden, auf die hier nicht näher eingegangen werden kann, vorgeschlagen worden. Zur Darstellung eines Glycerinextraktes soll man nach HEIDENHAIN²⁾ die Drüse mit Glaspulver oder reinem Quarzsand zerreiben, die zerriebene Masse mit 1 prozentiger Essigsäure (1 ccm auf je 1 g Drüse) genau mischen, dann auf je 1 Theil Drüsenmasse 10 Theile Glycerin zusetzen und nach etwa drei Tagen filtriren. Durch Fällung des Glycerinextraktes mit Alkohol und Auflösung des Niederschlages in Wasser erhält man eine kräftig verdauende Lösung. Eine wässrige Infusion der Drüse soll erst dann bereitet werden, wenn die letztere zuvor etwa 24 Stunden an der Luft gelegen hat, und man nimmt passend 5—10 Theile Wasser auf je ein Gewichtstheil der Drüsenmasse. Nach KÜHNE³⁾ kann man auch das unreine Trypsin mit 0,2 p. c. Soda bei Gegenwart von Thymol der Selbstverdauung unterwerfen und dann, nach der Umwandlung der Albumosen in Peptone, das Trypsin mit Ammoniumsulfat ausfällen. Eine kräftig wirkende, aber unreine Infusion erhält man nach einigen Tagen, wenn man die fein zerschnittene Drüse mit Wasser, welches auf je 1 Liter 5—10 ccm Chloroform (SALKOWSKI) enthält, infundirt.

Die Wirkung des *Trypsins auf Eiweiss* ist am leichtesten bei Anwendung von Faserstoff zu demonstrieren. Von diesem Eiweisskörper werden nämlich bei 37—40° C. sehr bedeutende Mengen schon von äusserst wenig Trypsin gelöst. Hierbei ist es jedoch nöthig, stets eine Kontrolleprobe mit Fibrin allein, mit oder ohne Alkalizusatz, zu machen. Das Fibrin wird von dem Trypsin ohne Fäulnisserscheinungen gelöst; die Flüssigkeit riecht nicht unangenehm, etwa nach Bouillon. Um die Fäulniss vollständig auszuschliessen, muss man jedoch der Flüssigkeit etwas Thymol, Chloroform oder Aether zusetzen. Die Trypsinverdauung unterscheidet sich wesentlich von der Pepsinverdauung dadurch, dass jene vorzüglich bei neutraler oder alkalischer Reaktion, dagegen nicht bei den für die Pepsinverdauung günstigen Säuregraden 1—2 p. m. HCl von statten geht, und weiter dadurch, dass das Eiweiss bei der Trypsinverdauung ohne vorheriges Aufquellen gelöst oder gleichsam angefressen wird.

Da das Trypsin nicht bloss Eiweiss, sondern auch andere Proteinstoffen, wie den Leim, verdaut, kann man zum Nachweis des Trypsins auch Leim verwenden. Die Verflüssigung von gehörig desinfizirter Gelatine nach dem Verfahren von FERMI⁴⁾ ist deshalb auch ein sehr empfindliches Reagenz auf Trypsin und tryptische Enzyme.

1) Verh. d. naturh.-med. Vereins zu Heidelberg. (N. F.) 1 Hft 3.

2) PFLÜGER's Arch. 10.

3) Centrabl. f. d. med. Wissensch. 1886 S. 629.

4) Arch. f. Hygiene 12.

Auf die *Geschwindigkeit der Trypsinverdauung* üben mehrere Umstände einen merkbaren Einfluss aus. Mit zunehmendem *Enzymgehalt* wird, wenigstens zu einem gewissen Grade, die Verdauung beschleunigt, und dasselbe gilt von zunehmender *Temperatur*, wenigstens bis etwa $+ 40^{\circ} \text{C.}$, wobei das Eiweiss sehr rasch von dem Trypsin gelöst wird. Die *Reaktion* ist auch von grossem Einfluss. Das Trypsin wirkt kräftig bei neutraler aber noch besser bei alkalischer Reaktion und am besten bei einem Gehalte von 3–4 p. m. Na_2CO_3 . Freie Mineralsäuren, selbst in sehr kleinen Mengen, können die Verdauung gänzlich hemmen. Ist die Säure dagegen nicht wirklich frei, sondern an Eiweiss gebunden, so kann die Verdauung, wenn diese Säureverbindung nicht in grösserer Menge vorhanden ist, rasch von statten gehen (CHITTENDEN und CUMMINS¹⁾). Organische Säuren wirken weniger störend und bei einem Gehalte von 0,2 p. m. Milchsäure bei gleichzeitiger Anwesenheit von Galle und Kochsalz kann die Verdauung nach LINDBERGER sogar rascher als in einer schwach alkalischen Flüssigkeit verlaufen. Die Behauptung von RACHFORD und SOUTHGATE, dass die Galle die schädliche Wirkung der Salzsäure aufheben kann und dass ein Gemenge von Pankreassaft, Galle und Salzsäure besser als irgend ein anderes Pankreassaftgemenge verdaut, haben CHITTENDEN und ALBRO²⁾ dagegen nicht bestätigen können. Die Kohlensäure wirkt nach SCHIERBECK³⁾ bei saurer Reaktion hemmend, in einer alkalischen Flüssigkeit dagegen fördernd auf die Trypsinverdauung ein. *Fremde Stoffe* können theils, wie z. B. Borax und Cyankalium, fördernd und theils, wie Quecksilber, Eisen- und viele andere Salze (CHITTENDEN und CUMMINS) oder wie Salicylsäure in grösserer Menge, störend wirken. Die *Beschaffenheit des Eiweisses* ist auch von Bedeutung. Ungekochtes Fibrin wird im Verhältniss zu den meisten anderen Eiweissstoffen so ausserordentlich rasch gelöst, dass die Verdauungsversuche mit rohem Fibrin fast eine unrichtige Vorstellung von der Fähigkeit des Trypsins, geronnene Eiweisskörper im Allgemeinen zu lösen, geben. Die *Anhäufung von Verdauungsprodukten* wirkt hemmend auf die Trypsinverdauung.

Wirkung
verschie-
dener Um-
stände auf
die Trypsin-
verdauung.

Die *Produkte der Trypsinverdauung*. Bei der Verdauung von ungekochtem Fibrin kann als Zwischenprodukt ein bei $+ 55$ à 60°C. gerinnendes Globulin erhalten werden (HERRMANN⁴⁾). Sonst entstehen aus dem Fibrin, wie aus anderen Eiweissstoffen, *Albumosen* und *Peptone*, *Leucin*, *Tyrosin* und *Asparaginsäure*, ein wenig *Lysin*, *Lysatinin* (HEDIN), *Arginin* und *Histidin* (KUTSCHER⁵⁾), *Ammoniak* (HIRSCHLER⁶⁾) und ferner das sogen. *Proteïnchromogen*

Produkte
der Trypsin-
verdauung.

1) Studies from the Laborat. of Yale College New Haven 1885 **1** S. 100.

2) LINDBERGER, MALY's Jahresber. **13**. RACHFORD und SOUTHGATE, Medical Record **48** 1895. CHITTENDEN und ALBRO, Americ. Journ. of Physiol. **1** 1898.

3) Skand. Arch. f. Physiol. **3**.

4) Zeitschr. f. physiol. Chem. **11**.

5) HEDIN, vergl. DRECHSEL, Abbau der Eiweissstoffe in DU BOIS-REYMOND's Arch. 1891; KUTSCHER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**.

6) Ebenda **10** S. 302.

oder *Tryptophan*. Bei nicht ganz ausgeschlossener Fäulnis treten auch zahlreiche andere Stoffe auf, die erst später im Zusammenhange mit den Fäulnisvorgängen im Darne näher besprochen werden können. Bei der Trypsinverdauung soll, im Gegensatz zu der Pepsinverdauung, verhältnismässig leicht und rasch echtes, von Ammoniumsulfat nicht fällbares Pepton entstehen. Das Pepton soll nach KÜHNE zuletzt nur aus Antipepton bestehen, und die oben genannten Zersetzungsprodukte, Leucin u. a., sollen aus einer Zersetzung des Hemipeptons hervorgehen (vergl. Kap. 2).

Proteinochromogen.

Proteinochromogen¹⁾ oder **Tryptophan**²⁾ hat man ein bei der Trypsinverdauung auftretendes Spaltungsprodukt der Eiweissstoffe genannt, welches mit Chlor oder Brom ein rötlich-violettes Produkt, das sogen. Proteinochrom giebt. Nach NENCKI entstehen nach Bromzusatz mindestens zwei verschiedene Körper von ungleichem Bromgehalt, von denen der eine zu dem Hämatoporphyrin, bezw. dem Bilirubin, und der andere zu den thierischen Melaninen in naher Beziehung zu stehen scheint. Durch Einwirkung von Chlor erhielt BEITLER³⁾ ein rothes Produkt — das Chloroproteinochrom — dessen Zusammensetzung der Formel $C_{95}N_{116}Cl_{3-21}O_{31}S$ entsprach. Dieses Produkt ist wie das Proteinochromogen selbst leicht zersetzlich. Das Proteinochromogen diffundirt durch Membranen und wird von Phosphorwolfransäure, nicht aber von Metallsalzen gefällt.

Wirkung des Trypsins auf andere Stoffe.

Die *Wirkung des Trypsins auf andere Stoffe* ist noch nicht genügend studirt worden. In der Pankreasdrüse vom Schweine und einigen Pflanzenfressern hat man ein mit dem Trypsin gewiss nicht identisches Enzym gefunden, welches neutrale oder alkalische *Milch* zum Gerinnen bringt (KÜHNE und ROBERTS). Nach HALLIBURTON und BRODIE⁴⁾ wird das Casein durch den Pankreassaft des Hundes in „pancreatic Casein“ übergeführt, eine Substanz, die in Bezug auf Löslichkeit gewissermassen zwischen Casein und Parakasein (vgl. Kap. 14) steht und durch Lab in letzteres übergeführt wird. Die *Nukleine* und *Pseudonukleine* werden von dem alkalischen Pankreassaft gelöst und wenigstens zum Theil weiter verdaut. Der *Leim* wird von dem Pankreassaft gelöst und in „Leimpepton“ umgesetzt. Nach KÜHNE und EWALD⁵⁾ entsteht hierbei weder Glykokoll noch Leucin. Die *leimgebende Substanz* des Bindegewebes wird nicht direkt, sondern erst wenn sie zuvor in Säuren gequollen oder durch Wasser von + 70° C. zum Schrumpfen gebracht worden, von dem Trypsin gelöst. Bei der Einwirkung des Trypsins auf hyalinen *Knorpel* lösen sich die Zellen und die Kerne bleiben zurück. Die Grundsubstanz erweicht und zeigt ein undeutlich konturirtes Netzwerk von kollagener Substanz (KÜHNE und EWALD). Die *elastische Substanz*, die *strukturlosen Membrane* und die *Membran der Fettzellen* werden ebenfalls gelöst. *Parenchymatöse Organe*, wie die Leber und die Muskeln, werden bis auf Kernreste, Bindegewebe, Fettkörnchen und Reste des Nervengewebes gelöst. Sind die Muskeln gekocht, so wird das

1) STADELMANN, Zeitschr. f. Biologie 26.

2) NEUMEISTER, ebenda 26 S. 329.

3) NENCKI, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 28; BEITLER, ebenda 31.

4) KÜHNE und ROBERTS, MALY's Jahresber. 9; vergl. auch EDKINS, Journ. of Physiol. 12 (Litteraturangaben). HALLIBURTON und BRODIE, ebenda 20.

5) Verh. d. naturh.-med. Vereins zu Heidelberg. (N. F.) 1.

Bindegewebe ebenfalls gelöst. *Mucin* und wenigstens gewisse Nukleine werden gelöst und gespalten. Auf *Chitin* und *Hornsubstanz* scheint das Trypsin ohne Wirkung zu sein. *Oxyhämoglobin* wird von dem Trypsin unter Abspaltung von Hämatin zersetzt. Das *Hämoglobin* soll dagegen, wenn der Zutritt von Sauerstoff gänzlich verhindert wird, von dem Trypsin nicht zersetzt werden (HOPPE-SEYLER¹⁾). Auf Fett und Kohlehydrate wirkt das Trypsin nicht.

In dem Obigen wurde schon hervorgehoben, dass das Trypsin nicht als solches vorgebildet in der Drüse vorkommt, sondern dass diese vielmehr, wie besonders HEIDENHAIN gezeigt hat, ein entsprechendes Zymogen enthält. Der Maximalgehalt der Drüse an solchem Zymogen kommt 14—16—18 Stunden und der Minimalgehalt 6—10 Stunden nach einer reichlichen Mahlzeit vor. Das Zymogen wird nicht von Glycerin, leicht aber von Wasser und Säuren umgewandelt, so dass aus ihm Trypsin gebildet wird. Sodalösung von 1—1,5 p.c. verhindert dagegen die Umwandlung des Zymogens fast gänzlich. Lässt man die Drüse an der Luft liegen, so wird sie allmählich sauer, und dieses Sauerwerden führt zu einer Enzymbildung, bei welcher, wie überhaupt bei der Umwandlung des Zymogens in Trypsin, der Sauerstoff wirksam zu sein scheint. Dass auch die zwei anderen Enzyme aus entsprechenden Zymogenen entstehen, ist sehr wahrscheinlich, und es ist dies besonders bezüglich des diastatischen Enzymes von LIVERSIDGE²⁾ wahrscheinlich gemacht worden.

Das
Zymogen
des
Trypsins.

V. Die chemischen Vorgänge im Darne.

Die Wirkungen, welche einem jeden Verdauungssekrete an sich zukommen, können unter Umständen durch Beimengung von anderen Verdauungsflüssigkeiten wesentlich verändert werden; und hierzu kommt noch, dass den in den Darm sich ergießenden Verdauungsflüssigkeiten noch eine andere Flüssigkeit, die Galle, sich beimengt. Es ist also im Voraus zu erwarten, dass das Zusammenwirken dieser sämtlichen Flüssigkeiten die im Darne verlaufenden chemischen Vorgänge komplizieren wird.

Da die Säure des Magensaftes auf das Ptyalin zerstörend wirkt, dürfte wohl dieses Enzym, selbst nachdem die Säure des Magensaftes im Darne neutralisirt worden, keine weitere diastatische Wirkung entfalten können. Die Galle hat wenigstens bei einigen Thieren eine schwach diastatische Wirkung, die wohl an und für sich von keiner wesentlichen Bedeutung sein dürfte, die aber jedoch zeigt, dass die Galle nicht einen hinderlichen, sondern eher einen förderlichen Einfluss auf die energische, diastatische Wirkung des Pankreassaftes ausübt. Es haben in der That auch MARTIN und WILLIAMS³⁾ in ihren Ver-

Verhalten
der Kohle-
hydrate im
Darne.

1) Physiologische Chemie, S. 267.

2) Journ. of Physiol. 8.

3) Proceed. of Roy. Soc. 45 u. 48.

suchen eine fördernde Wirkung der Galle auf die diastatische Wirkung von Pankreasinfusen beobachtet. Hierzu kommt noch die Wirkung der im Darne regelmässig und in der Nahrung bisweilen vorkommenden organisirten Fermente, welche theils eine diastatische Wirkung entfalten und theils eine Milchsäure- und Buttersäuregährung hervorrufen können. Die aus der Stärke entstandene Maltose scheint im Darne in Glukose umgesetzt zu werden. Ebenso wird der Rohrzucker und wenigstens bei gewissen Thieren der Milchzucker im Darne invertirt¹⁾. Dass die Cellulose, besonders die feinere und zartere, im Darne zum Theil gelöst wird, ist unzweifelhaft; die Produkte, welche aus ihr entstehen, sind dagegen nicht genügend bekannt. Dass die Cellulose im Darne durch die Einwirkung von Mikroorganismen einer Gährung unter Bildung von Sumpfgas, Essigsäure und Buttersäure unterliegen kann, ist besonders von TAPPEINER gezeigt worden; dagegen weiss man aber nicht, wie gross der in dieser Weise zerfallende Theil der Cellulose ist²⁾.

Die Galle, namentlich die Hundegalle, hat nach MOORE und ROCKWOOD³⁾ in recht hohem Grade die Fähigkeit Fettsäuren zu lösen, und hierdurch kann sie vielleicht die Resorption der durch den Pankreassaft abgespaltenen Fettsäuren befördern. Von grosser Bedeutung dürfte es ebenfalls sein, dass die Galle, wie NENCKI und RACHFORD⁴⁾ gezeigt haben, die fettspaltende Wirkung des Pankreassaftes befördert. Die hierbei freigewordenen Fettsäuren können mit dem Alkali des Darm- und Pankreassaftes und der Galle zu Seifen sich verbinden, welche, wie man annimmt, für die Emulgirung des Fettes von der allergrössten Bedeutung sein sollen.

Setzt man einer Sodalösung von etwa 1—3 p. m. Na_2CO_3 reines, wirklich neutrales Olivenöl in nicht zu grosser Menge zu, so erhält man erst bei kräftigem Schütteln eine, nicht dauerhafte Emulsion. Setzt man dagegen zu einer anderen, gleich grossen Quantität derselben Sodalösung dieselbe Menge von gewöhnlichem käuflichem Olivenöl (welches stets freie Fettsäuren enthält), so braucht man nur das Gefäss vorsichtig umzustülpen, so dass die beiden Flüssigkeiten gemischt werden, um sogleich eine, von einer äusserst feinen und dauerhaften Emulsion milchähnliche Flüssigkeit zu erhalten. Die freien Fettsäuren des stets etwas ranzigen, käuflichen Oeles verbinden sich mit dem Alkali zu Seifen, welche ihrerseits die Emulgirung bewirken (BRÜCKE, GAD, LOEWENTHAL⁵⁾). Diese emulgirende Wirkung der durch den Pankreassaft abge-

1) Vergl. Litteratur Fussnote 1 u. 2 S. 285.

2) Ueber die Verdauung der Cellulose vergl. man HENNEBERG und STOHMANN, *Zeitschr. f. Biologie*, **21**, S. 613. v. KNIEREM, ebenda S. 67. V. HOFMEISTER, *Arch. f. wiss. u. prakt. Thierheilkunde*, **11**. WEISKE, *Zeitschr. f. Biologie*, **22**, S. 373. TAPPEINER, ebenda **20** u. **24** und MALLÈVRE, PFLÜGER's *Arch.*, **49**.

3) *Proceed. of Roy. Soc.*, **60** und *Journ. of Physiol.*, **21**.

4) NENCKI, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, **20**; RACHFORD, *Journ. of Physiol.*, **12**.

5) BRÜCKE, *Wien. Sitzungsber.*, **61** Abth. 2; GAD, *Du Bois-REYMOND's Arch.*, 1878; LOEWENTHAL, ebenda 1897.

Verhalten
der Kohle-
hydrate.

Fett und
Galle.

Emulgirung
des Fettes.

spaltenen Fettsäuren soll durch das regelmässige Vorkommen von freien Fettsäuren in der Nahrung wie auch durch Abspaltung von fetten Säuren aus dem Neutralfette bei der Fäulniss im Darne unterstützt werden. Diese Fettsäuren müssen nämlich ebenfalls mit dem Alkali im Darne zu Seifen sich verbinden.

Da man die Hauptmenge des resorbirten Fettes als Emulsion im Chylus wiederfindet, betrachtet man allgemein eine Emulsionsbildung mit Hilfe der Seifen als etwas für die Resorption des Fettes sehr wichtiges. Zu der Frage, in wie weit eine solche Anschauung berechtigt sei, wie auch zu anderen, die Resorption des Fettes betreffenden Fragen werden wir später, bei Besprechung der Resorption, zurückkommen. Hier mag nur daran erinnert werden, dass nach allen einstimmigen Erfahrungen das Zusammenwirken von Galle und Pankreassaft die Fettresorption begünstigt.

Die Galle kann zwar bei künstlichen Verdauungsversuchen die Pepsinverdauung vollständig verhindern, indem sie dem Aufquellen des Eiweisses hinderlich ist. Ein Eindringen von Galle in den Magen während der Verdauung scheint dagegen, wie mehrere Forscher, namentlich ODDI und DASTRE¹⁾, gezeigt haben, zu keinerlei Störungen Veranlassung zu geben. Die Galle hat bei neutraler oder alkalischer Reaktion keine lösende Wirkung auf das Eiweiss, aber dennoch kann sie auf die Eiweissverdauung im Darne Einfluss üben. Der saure, eiweissreiche Mageninhalt giebt nämlich mit der Galle einen Niederschlag von Eiweiss und Gallensäuren. Dieser Niederschlag reisst das Pepsin theilweise mit und hierdurch, wie auch durch die theilweise oder vollständige Neutralisation der Säure des Magensaftes durch das Alkali der Galle und des Pankreassaftes, kann die Pepsinverdauung im Darne nicht weiter voran gehen. Dagegen stört die Galle hierdurch nicht die Eiweissverdauung mittels des Pankreassaftes im Darne. Die Wirkung dieses Verdauungssekretes wird nämlich, wie oben genannt, von der Galle nicht gestört, selbst nicht bei der von organischen Säuren herrührenden, schwach sauren Reaktion, welche regelmässig in den oberen Theilen des Darmes zu herrschen pflegt. Der gallehaltige, schwach saure Darminhalt von während der Verdauung getödteten Hunden zeigt in der That auch regelmässig eine kräftig verdauende Wirkung auf Eiweiss.

Wirkung der
Galle auf die
Eiweiss-
verdauung.

Der beim Zusammentreffen des sauren Mageninhaltes mit der Galle entstehende Niederschlag löst sich wieder leicht — zum Theil schon bei saurer Reaktion — in einem Ueberschuss von Galle wie auch in dem bei der Neutralisation der Salzsäure des Magensaftes entstandenen NaCl auf. Es ist übrigens zweifelhaft, ob beim Menschen, bei welchem die Ausführungsgänge der Galle und des Pankreassaftes neben einander einmünden und bei welchem in Folge dessen der saure Mageninhalt wahrscheinlich sogleich beim Zutritte der Galle zum grössten Theil neutralisirt wird, überhaupt eine Ausfällung von Eiweiss durch die Galle im Darne vorkommt.

¹⁾ ODDI, Ref. in Centrabl. f. Physiol. I S. 312. DASTRE, Arch. de Physiol. (5) 2. S. 316.

Neben den in dem Vorigen besprochenen, durch Enzyme vermittelten Prozessen verlaufen jedoch in dem Darne auch Prozesse anderer Art, die von Mikroorganismen vermittelten Gährungs- und Fäulnisvorgänge. Diese verlaufen weniger intensiv in den oberen Theilen des Darmes, nehmen aber gegen den unteren Theil desselben an Intensität zu, um endlich in dem Dickdarne und Enddarne in dem Masse, wie das Wasser durch die Resorption entfernt wird, wieder an Stärke abzunehmen. In dem Dünndarme kommen, so lange der Inhalt noch stärker sauer reagirt, zwar Gährungs- aber keine Fäulnisprozesse vor. MACFADYEN, M. NENCKI und N. SIEBER¹⁾ haben einen Fall von Anus praeternaturalis beim Menschen untersucht, in welchem gerade das in das Coecum einmündende Ende des Ileum excidirt worden war, und sie konnten also den aus der Fistel ausfliessenden Inhalt, nachdem er der Einwirkung der ganzen Dünndarmschleimhaut unterworfen war, untersuchen. Der von Bilirubin gelb bis gelbbraun gefärbte Speisebrei reagirte sauer und hatte bei gemischter aber vorwiegend animalischer Kost einen Säuregrad, der, auf Essigsäure bezogen, als Mittel etwa 1 p. m. betrug. Der Inhalt war in der Regel fast geruchlos, von etwas brenzlichem und an flüchtige Fettsäuren erinnerndem, seltener von schwach fauligem, an Indol erinnerndem Geruch. Die wesentlichste Säure war Essigsäure, neben ihr kamen aber auch Gährungsmilchsäure und Paramilchsäure, flüchtige Fettsäuren, Bernsteinsäure und Gallensäuren vor. Koagulables Eiweiss, Peptone, Mucin, Dextrin, Zucker und Alkohol waren vorhanden. Leucin und Tyrosin konnten dagegen nicht aufgefunden werden.

Normaler
Dünndarm-
inhalt.

Nach den genannten Forschern wird im menschlichen Dünndarm das Eiweiss gar nicht oder ausnahmsweise in ganz geringer Menge durch Mikroben zersetzt. Die im Dünndarm vorhandenen Mikroben zersetzen vorzugsweise die Kohlehydrate unter Bildung von Aethylalkohol und den obengenannten organischen Säuren. Freie Salzsäure kommt im Darne nicht vor, und die organischen Säuren sind es, die im Darne die Eiweissfäulnis verhindern.

Gährungs-
vorgänge.

Weitere Untersuchungen von JAKOWSKY²⁾ führten ebenfalls zu dem Schlusse, dass beim Menschen die Eiweissgährung nicht im Dünndarme, sondern im Dickdarne stattfindet. Diese Eiweissfäulnis ist etwas ganz anderes als die Pankreasverdauung, und diese zwei Prozesse sind durch die Produkte, welche sie liefern, wesentlich von einander verschieden. Bei der Pankreasverdauung entstehen, so weit bisher bekannt, neben Albumosen und Peptonen, Basen, Proteinochromogen, Amidosäuren und Ammoniak. Bei der Fäulnis des Eiweisses entstehen zwar anfänglich dieselben Produkte, aber die Zersetzung geht bedeutend weiter und es entstehen eine Menge von Produkten, welche man durch die Untersuchungen zahlreicher Forscher, vor allem NENCKI, BAUMANN, BRIEGER, H. und E. SALKOWSKI und deren Schüler kennen gelernt hat. Die bei der Fäulnis von Eiweiss entstandenen Produkte sind (ausser Albumosen, Peptonen,

Produkte
der Eiweiss-
fäulnis.

¹⁾ Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 28.

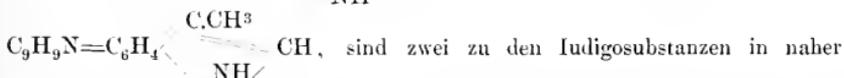
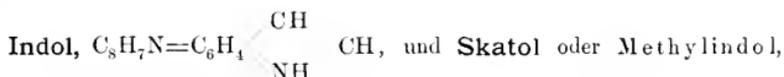
²⁾ Arch. des Scienc. biolog. de St. Pétersbourg. 1.

Amidosäuren und Ammoniak) Indol, Skatol, Parakresol, Phenol, Phenylpropionsäure und Phenylglyoxysäure, ferner Paraoxyphenylglyoxysäure und Hydroparakumarsäure (neben Parakresol durch die Fäulnis von Tyrosin entstanden), flüchtige fette Säuren, Kohlensäure, Wassertoffgas, Sumpfgas, Methylmercaptan und Schwefelwasserstoff. Bei der Fäulnis von Leim entstehen weder Tyrosin noch Indol, wogegen Glykokoll dabei gebildet wird.

Von diesen Zersetzungsprodukten sind einige von besonderem Interesse ihres Verhaltens innerhalb des Organismus wegen, indem sie nämlich nach geschehener Resorption in den Harn übergehen. Einige, wie die Oxyssäuren, gehen hierbei unverändert in den Harn über. Andere, wie die Phenole, gehen direkt und andere wiederum, wie Indol und Skatol, erst nach erfolgter Oxydation durch eine Synthese in Aetherschwefelsäuren über, welche mit dem Harn ausgeschieden werden (vergl. bezüglich der weiteren Details Kap. 15). Die Menge dieser Stoffe im Harn wechselt auch mit dem Umfange der Fäulnisvorgänge im Darne, wenigstens gilt dies von den Aetherschwefelsäuren. Mit stärkerer Fäulnis wächst ihre Menge im Harn, und umgekehrt können sie, wie BAUMANN¹⁾ durch Experimente an Hunden gezeigt hat, wenn der Darm mit Kalomel desinfiziert wird, aus dem Harn verschwinden.

Uebergang-
der Fäulnis-
produkte in
den Harn.

Unter den nun genannten Fäulnisprodukten im Darne dürften hier die folgenden zwei, das Indol und das Skatol, des näheren besprochen werden müssen.



Beziehung stehende Stoffe, welche unter verschiedenen Bedingungen in wechselnden Mengen aus den Eiweissstoffen entstehen. Sie kommen regelmässig im Darmkanale des Menschen vor und gehen, wenigstens zum Theil, nach geschehener Oxydation zu Indoxyl, resp. Skatoxyl als die entsprechenden Aetherschwefelsäuren, aber auch als Glukuronsäuren in den Harn über.

Indol und
Skatol.

Diese zwei Stoffe sind auf mehrfache Weise synthetisch dargestellt worden. Es können beide aus Indigo, durch Reduktion desselben mit Zinn und Salzsäure und Erhitzen des Reduktionsproduktes mit Zinkstaub, gewonnen werden (BAYER²⁾). Das Indol entsteht auch aus dem Skatol beim Durchleiten desselben durch ein glühendes Rohr. In Wasser suspendirtes Indol wird von Ozon zum Theil zu Indigblau oxydirt (NENCKI³⁾).

Indol und Skatol krystallisiren in glänzenden Blättchen, deren Schmelz-

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. 10.

2) Annal. d. Chem. u. Pharm. 140 und Supplbd 7 S 56. Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 1.

3) Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. S S. 727 und ebenda S. 722 u. 1517.

punkte bei $+ 52$, bezw. 95° C. liegen. Das Indol riecht eigenthümlich exkrementählich, das Skatol hat einen intensiven fäkalen Geruch (das Skatol aus Indigo soll jedoch geruchlos sein). Beide Stoffe sind mit Wasserdämpfen leicht flüchtig, das Skatol jedoch leichter als das Indol. Aus dem wässerigen Destillate können beide mit Aether ausgeschüttelt werden. In siedendem Wasser ist das Skatol bedeutend schwerlöslicher. Beide sind in Alkohol leicht löslich. Beide geben mit Pikrinsäure eine in rothen Nadeln krystallisirende Verbindung. Wird ein Gemenge von den zwei Pikraten mit Ammoniak destillirt, so gehen die beiden Stoffe unzersetzt über; destillirt man dagegen mit Natronlauge, so wird das Indol zersetzt, das Skatol nicht. Die wässerige Lösung des Indols giebt mit rauchender Salpetersäure eine rothe Flüssigkeit und dann einen rothen Niederschlag von Nitrosoindolnitrat (NENCKI¹). Man kann noch besser erst ein paar Tropfen Salpetersäure zufügen und dann tropfenweise eine 2 procentige Lösung von Kaliumnitrit zusetzen (SALKOWSKI²). Das Skatol giebt nicht diese Reaktion. Eine mit Salzsäure versetzte alkoholische Lösung von Indol färbt einen Fichtenspan kirschroth. Das Skatol giebt diese Reaktion nicht. Indol giebt mit Nitroprussidnatrium und Alkali eine tief rothviolette Farbe (LEGAL'S Reaktion). Beim Ansäuern mit Salzsäure oder Essigsäure wird die Farbe rein blau. Skatol verhält sich anders. Die alkalische Lösung ist gelb und wird nach dem Ansäuern mit Essigsäure und Sieden violett. In konzentrirter Salzsäure löst sich das Skatol mit violetter Farbe. Beim Erwärmen mit Schwefelsäure giebt Skatol eine prachtvoll purpurothe Färbung (CLARKEAN und MAGNANI³).

Die zum Nachweis und zur Reindarstellung von Indol und Skatol aus Exkrementen oder faulenden Gemengen übliche Methode ist in ihren Hauptzügen folgende. Man destillirt nach dem Ansäuern mit Essigsäure, versetzt das Destillat mit Alkali (um etwa gleichzeitig anwesende Phenole zu binden) und destillirt von Neuem. Aus dem neuen, zweiten Destillate werden die beiden Stoffe mit Pikrinsäure nach Zusatz von Salzsäure ausgefällt. Die Pikratfällung wird dann mit Ammoniak destillirt. Aus dem Destillate werden die beiden Stoffe mit Aether wiederholt ausgeschüttelt und sämmtliche Aetherauszüge verdunstet. Der, Indol und Skatol enthaltende Rückstand wird in sehr wenig absolutem Alkohol gelöst und mit 8—10 Volumen Wasser versetzt. Dabei wird das Skatol gefällt, das Indol dagegen nicht. Bezüglich des zur weiteren Trennung und Reinigung nöthigen Verfahrens wird auf ausführlichere Handbücher verwiesen.

Die bei den Zersetzungs Vorgängen im Darne entstehenden *Gase* werden im Verdauungskanale mit der mit Speichel und Speisen verschluckten atmosphärischen Luft gemischt. Da die Gasentwicklung bei der Zersetzung verschiedener Nährstoffe eine verschiedene ist, so muss das Gasgemenge nach verschiedener Nahrung voraussichtlich eine verschiedenartige Zusammensetzung haben. Dies ist in der That auch der Fall. Von *Sauerstoff* finden sich in den Gedärmen höchstens Spuren, was zum Theil von bei den Gährungsprozessen

1) Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 8. S. 727 und ebenda S. 722 u. 1517.

2) Zeitschr. f. physiol. Chem. 8. S. 447.

3) Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 21. S. 1928.

Eigen-
schaften und
Reaktionen.

Darstellung
und Nach-
weis von
Indol und
Skatol.

entstandenen reduzierenden Substanzen, welche Sauerstoff binden können, und theils und wahrscheinlich hauptsächlich von einer Diffusion des Sauerstoffes durch die Gewebe der Darmwand herrühren dürfte. Dass diese Vorgänge zum grössten Theil schon im Magen stattfinden, dürfte aus dem oben (S. 275) über die Zusammensetzung der Magengase Gesagten ersichtlich sein. *Stickstoff* findet sich dagegen regelmässig im Darne und er dürfte wohl hauptsächlich von der verschluckten Luft herrühren. Die *Kohlensäure* stammt theils von dem Mageninhalt, theils von der Eiweissfäulniss, theils von einer Milch- und Buttersäuregährung der Kohlehydrate und theils von einem Freiwerden von Kohlensäure aus dem Alkalikarbonate des Pankreas- und Darmsaftes, bei deren Neutralisation durch die Salzsäure des Magensaftes und die bei der Gährung entstandene organischen Säuren her. *Wasserstoff* kommt in grösster Menge nach Milchnahrung und in kleinster Menge bei reiner Fleischnahrung vor. Dieses Gas scheidet zum grössten Theil bei der Buttersäuregährung der Kohlehydrate zu entstehen, obgleich es jedoch auch bei der Eiweissfäulniss unter Umständen in reichlicher Menge auftreten kann. Die Abstammung der im Darne normalerweise vorkommenden Spuren von *Methylmercaptan* und *Schwefelwasserstoff* aus dem Eiweiss ist unzweifelhaft. Auch das *Sumpfgas* kann unzweifelhaft von der Eiweissfäulniss herrühren. Hierfür sprechen besonders die grosse Mengen, 26,45 p. c., Sumpfgas, welche von RUGE¹⁾ im Darne des Menschen nach Fleischkost gefunden wurden. Noch grössere Mengen von diesem Gase fand er jedoch nach einer Hülsenfrüchte enthaltenden Nahrung, was gut mit der Beobachtung stimmt, dass das Sumpfgas durch eine Gährung von Kohlehydraten, besonders aber von Cellulose (TAPPEINER²⁾) entstehen kann. Besonders bei den Pflanzenfressern dürfte wohl auch ein solcher Ursprung des Sumpfgases gewöhnlich sein. Ein kleiner Theil des Sumpfgases wie auch der Kohlensäure kann auch von einer Zersetzung des Lecithins herrühren (HASEBRÖCK³⁾.

Darmgase.

Einer Fäulniss im Darne unterliegen indessen nicht nur die Bestandtheile der Nahrung, sondern auch die eiweisshaltigen Sekrete und die Galle. Unter den Bestandtheilen der Galle werden dabei nicht nur die Farbstoffe — aus dem Bilirubin entstehen, wie man allgemein annimmt, Urobilin und braune Farbstoffe — sondern auch die Gallensäuren, vor allem die Taurocholsäure umgewandelt oder zersetzt. Die Glykocholsäure ist beständiger und sie findet sich deshalb bei einigen Thieren in den Exkrementen zum Theil unzersetzt wieder, während die Taurocholsäure der Zersetzung regelmässig so vollständig anheimfällt, dass sie in den Darmausleerungen gänzlich fehlt. Beim Fötus, in dessen Verdauungskanal keine Fäulnissprozesse vorkommen, findet man dagegen im Darminhalte unzersetzte Gallensäuren und Gallenfarbstoffe. Die Umwandlung

Zersetzung
der Galle im
Darne.

1) Wien. Sitzungsber. 44.

2) Zeitschr. f. Biologie 20 u. 24.

3) Zeitschr. f. physiol. Chem. 12.

des Bilirubins zu Urobilin findet nach MACFADYEN, NENCKI, SIEBER und HARLEY¹⁾ beim Menschen nicht im Dünn-, sondern im Dickdarne statt.

Fäulniss der
Sekrete im
Darne.

Dass die eiweissreichen Sekrete ebenfalls der Fäulniss anheimfallen, folgt daraus, dass die Fäulniss auch bei vollständigem Hungern fortbesteht. Bei seinen Beobachtungen an CETTI fand MÜLLER²⁾, dass beim Hungern die Indikanausscheidung rasch abnahm und nach dem 3. Hungertage nicht mehr zu beobachten war, wogegen die Phenolausscheidung, welche erst herabging so dass sie fast minimal wurde, von dem 5. Hungertage ab wieder anstieg und am 8. oder 9. Tage 3—7 mal so gross wie beim Menschen unter gewöhnlichen Verhältnissen war. Bei Hunden ist dagegen während des Hungerns die Indikanausscheidung bedeutend, die Phenolausscheidung dagegen minimal. Unter den im Darne faulenden Sekreten dürfte wohl hierbei der Pankreassaft, welcher sehr leicht in Fäulniss übergeht, den hervorragendsten Platz einnehmen.

Aus dem in dem Vorigen Gesagten ergibt sich, dass die bei der Fäulniss im Darne entstehenden Produkte zum Theil dieselben sind, welche bei der Verdauung entstehen. Insoferne als bei der Fäulniss solche Produkte wie Albumosen und Peptone und vielleicht auch gewisse Amidosäuren gebildet werden, kann also die Fäulniss zum Nutzen des Organismus wirksam sein. Man hat sogar in Frage gestellt (PASTEUR), ob die Verdauung überhaupt bei Abwesenheit von Mikroorganismen möglich sei. NUTTAL und THIERFELDER³⁾ haben aber gezeigt, dass Meersehweinchchen, die aus dem Uterus der Mutter durch Sectio caesarea herausgenommen wurden, in steriler Luft eine sterilisirte Nahrung (Milch oder Cakes) bei vollständigem Fehlen von Bakterien im Darmkanale gut verdauen und assimiliren konnten, wobei sie vollkommen normal gediehen und an Gewicht zunahmen.

Intensität
der Darm-
fäulniss.

Die Bakterienwirkung im Darmkanale ist also wenigstens für gewisse Arten von Nahrung nicht nothwendig. Dass sie im Interesse des Organismus wirken kann, wurde oben hervorgehoben; aber diese Wirkung kann auch durch die Bildung von weiteren Spaltungsprodukten einen Verlust von werthvollem Material für den Organismus bedingen. Es ist darum auch von Wichtigkeit, dass die Fäulniss im Darne innerhalb gebührender Grenzen gehalten wird. Tödtet man ein Thier, während die Verdauung im Darne im Gange ist, so hat der Inhalt der Dünndärme einen eigenthümlichen, aber nicht fauligen Geruch. Auch der Geruch des im Dickdarne befindlichen Inhaltes ist lange nicht so stinkend wie der einer faulenden Pankreasinfusion oder eines eiweissreichen, faulenden Gemenges. Schon hieraus kann man schliessen, dass die Fäulniss im Darne gewöhnlichenfalls lange nicht so intensiv wie ausserhalb des Organismus wird.

Unter physiologischen Verhältnissen scheint also dafür gesorgt zu sein, dass die Darmfäulniss nicht zu weit geht, und diejenigen Faktoren, die hier in

1) HARLEY, Brit. med. Journ. 1896.

2) Berlin. klin. Wochenschr. 1887.

3) Zeitschr. f. physiol. Chem. 21 u. 22.

Betracht kommen können, dürften verschiedeuer Art sein. Die Resorption ist unzweifelhaft von grosser Bedeutung und es ist durch direkte Beobachtungen sichergestellt, dass die Fäulniss stärker zunimmt in dem Masse, wie die Resorption gehemmt ist und flüssige Massen in dem Darne sich anhäufen. Die Beschaffenheit der Nahrung übt auch einen unverkennbaren Einfluss aus, und es scheint, als ob eine grössere Menge von Kohlehydraten in der Nahrung der Fäulniss entgegenwirken würde (HIRSCHLER¹⁾). Eine besonders stark fäulniss-hemmende Wirkung üben nach den Erfahrungen von PÖHL, BIERNACKI, ROVIGHI, WINTERNITZ und SCHMITZ²⁾ auch Milch und Kefir aus. Diese Wirkung rührt nach SCHMITZ nicht von dem Kasein her und sie dürfte hauptsächlich durch den Milchzucker, zum Theil auch durch die Milchsäure bedingt sein.

Fäulniss-hemmende Momente im Darne.

Eine besonders stark fäulniss-hemmende Wirkung hat man auch schon längst der Galle zuschreiben wollen. Diese antiputride Wirkung kommt jedoch nicht der neutralen oder schwach alkalischen Galle, welche selbst bald in Fäulniss übergeht, sondern den freien Gallensäuren, besonders der Taurocholsäure zu (MALY und EMICH, LINDBERGER³⁾). Dass die freien Gallensäuren eine stark fäulniss-hemmende Wirkung ausserhalb des Organismus ausüben können, unterliegt keinem Zweifel, und es dürfte deshalb auch schwierig sein, ihnen eine solche Wirkung in dem sauer reagirenden Darminhalte abzusprechen. Nichtsdestoweniger wird die antiputride Wirkung der Galle im Darne von mehreren Forschern (VOIT, RÖHMANN, HIRSCHLER und TERRAY⁴⁾) in Abrede gestellt.

Antiseptische Wirkung der Galle.

Um die Bedeutung der Galle für die Verdauung kennen zu lernen, hat man sie durch Anlegen von Gallen fisteln nach aussen abgeleitet (SCHWANN, BLONDLOT, BIDDER und SCHMIDT⁵⁾ u. A.). Als Folgen eines solchen Eingriffes hat man regelmässig bei fetthaltiger Nahrung eine mangelhafte Resorption des Fettes und eine von dem grösseren Fettgehalte der Exkremente bedingte, hellgraue oder blasse Farbe derselben beobachtet. In wie weit sonstige Abweichungen von dem Normalen nach der Gallen fisteloperation auftreten oder nicht, hängt wesentlich von der Beschaffenheit der Nahrung ab. Füttert man die Thiere mit Fleisch und Fett, so muss man gewöhnlich nach der Operation die Menge des Futters bedeutend vermehren, weil die Thiere sonst stark abmagern und sogar unter den Symptomen des Verhungerns zu Grunde gehen. In diesem Falle werden auch die Exkremente regelmässig aashaft stinkend, was man früher

Verhalten der Gallen fistelthiere.

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. **10**.

2) Ebenda **17**. S. 401, wo man auch ältere Litteraturangaben findet, und **19**. Vergl. auch SALKOWSKI, Centrallbl. f. d. med. Wiss. 1893. S. 467 und SEELIG, VIRCHOW'S Arch. **146** (Litteraturangaben).

3) MALY und EMICH, Monatshefte f. Chem. **4**. LINDBERGER l. c.

4) VOIT, Beitr. zur Biologie. Jubiläumsschrift. Stuttgart (Cotta) 1882; RÖHMANN, PFLÜGER'S Arch. **29**. HIRSCHLER und TERRAY, MALY'S Jahresber. **26**.

5) SCHWANN, MÜLLER'S Arch. f. Anat. u. Physiol. 1844. BLONDLOT, cit. nach BIDDER und SCHMIDT, Verdauungssäfte etc. S. 98.

Gallenfistel-
thiere.

als einen Beweis für die fäulnisshemmende Wirkung der Galle angeführt hat. Die Abmagerung und das gesteigerte Nahrungsbedürfniss rühren selbstverständlich von der mangelhaften Resorption des Fettes her, dessen hoher Verbrennungswerth hierbei wegfällt und durch Aufnahme von grösseren Mengen anderer Nährstoffe ersetzt werden muss. Vermehrt man die Menge des Eiweisses und des Fettes, so muss das letztere, welches ja nur sehr unvollständig resorbirt werden kann, in dem Darne sich anhäufen. Dieses Anhäufen des Fettes im Darne soll seinerseits die Eiwirkung der Verdauungssäfte auf das Eiweiss erschweren, und dieses letztere fällt nun in grösserer Menge als sonst der Fäulnis anheim. Hierdurch erklärt man das Auftreten von stinkenden Fäces, welche ihre blasse Farbe eigentlich nicht dem Mangel an Gallenfarbstoffen, sondern dem Reichthume an Fett zu verdanken haben sollen (RÖHMANN, VOIT). Füttert man dagegen die Thiere mit Fleisch und Kohlehydraten, so können sie sich ganz normal verhalten, und das Ableiten der Galle hat keine gesteigerte Fäulnis zur Folge. Die Kohlehydrate können nämlich ungehindert in so grossen Mengen resorbirt werden, dass sie das Fett der Nahrung ersetzen, und dies ist der Grund, warum die Thiere bei einer solchen Diät nicht abmagern. Da nun ferner bei dieser Nahrung die Fäulnis im Darne trotz der Abwesenheit der Galle nicht stärker als unter normalen Verhältnissen ist, sieht man hierin einen Beweis dafür, dass die Galle im Darne keine fäulnisshemmende Wirkung ausübt.

Gegen diese Schlussfolgerung könnte man einwenden, dass die Kohlehydrate an und für sich fäulnisshemmend wirken und folglich sozusagen die fäulnisshemmende Wirkung der Galle übernehmen könnten. Da es aber auch Fälle giebt, in welchen beim Gallenfistelhunde die Darmfäulnis bei ausschliesslicher Fleischnahrung nicht gesteigert wurde¹⁾, so steht es also fest, dass die Abwesenheit von Galle im Darne selbst bei fast kohlehydratfreier Nahrung nicht immer eine gesteigerte Fäulnis zur Folge hat.

Darmfäul-
niss.

Die Frage, wie die Fäulnisvorgänge im Darne unter physiologischen Verhältnissen innerhalb gebührender Grenzen gehalten werden, ist also noch nicht sicher zu beantworten. Dass in den oberen Theilen der Gedärme die saure Reaktion und in den unteren die Resorption von Wasser dabei von grossem Belange ist, lässt sich aber wohl nicht läugnen.

Dass namentlich die saure Reaktion in dem Darne einen wesentlich hemmenden Einfluss auf die Fäulnisvorgänge ausübt, geht auch aus den zwischen dem Säuregrade des Magensaftes und der Darmfäulnis bestehenden Beziehungen hervor. Nachdem nämlich durch die Untersuchungen und Beobachtungen von KAST, STADELMANN, WASBUTZKI, BIERNACKI und MESTER das Auftreten einer gesteigerten Darmfäulnis bei verringertem Salzsäuregehalt des Magensaftes oder bei Mangel an Salzsäure festgestellt worden war, hat ferner SCHMITZ²⁾ gezeigt, dass die beim Menschen durch Salzsäureeinnahme erzeugte Hyperacidität des

1) Vergl. HIRSCHLER und TERRAY.

2) Zeitschr. f. physiol. Chem. 19, wo man auch die einschlägige Litteratur findet.

Magensaftes umgekehrt die Darmfäulniss einschränken kann. Wie aber die Fäulniss bei solchen Thieren geregelt wird, bei denen der Darminhalt überall im Darne alkalisch ist (MOORE und ROCKWOOD¹⁾), bleibt vorläufig unklar.

Die Exkremente. Es ist einleuchtend, dass der Rückstand, welcher nach beendeter Verdauung und Resorption im Darne zurückbleibt, je nach der Art und Menge der Nahrung qualitativ und quantitativ ein verschiedener sein muss. Während die Menge der Exkremente beim Menschen bei gemischter Kost gewöhnlich 120—150 g, mit 30—37 g festen Stoffen, pro 24 Stunden beträgt, war nach VORR²⁾ dagegen bei einem Vegetarier ihre Menge 333 g mit 75 g festen Stoffen. Bei einseitiger Fleischnahrung sind die Exkremente spärlich, pechähnlich, fast schwarz gefärbt. Ein ähnliches Aussehen haben die spärlichen Exkremente beim Hungern. Eine reichliche Menge von größerem Brod liefert eine reichliche Menge hellgefärbter Exkremente. Bei einem grösseren Fettgehalte nehmen sie ein helleres, thonfarbiges Aussehen an. Zu der normalen Farbe der Fäces scheinen die Zersetzungsprodukte der Gallenfarbstoffe nur wenig beizutragen.

Menge und Aussehen der Exkremente.

Die Bestandtheile der Exkremente können verschiedener Art sein. Es kommen also in den Exkrementen verdauliche oder resorbirbare Bestandtheile der Nahrung, wie Muskelfasern, Bindegewebe, Kaseinklumpchen, Stärkekörner und Fett vor, welche während des Aufenthaltes im Darmkanale die zur vollständigen Verdauung oder Resorption nöthige Zeit nicht gefunden haben. Es enthalten die Exkremente ausserdem unverdauliche Stoffe, wie Pflanzenreste, Keratinsubstanzen u. A.; ferner Formelemente, von der Schleimhaut und den Drüsen stammend; Bestandtheile der verschiedenen Sekrete, wie Mucin, Cholalsäure, Dyslysin und Cholesterin (Koprosterin); Mineralstoffe der Nahrung und der Sekrete und endlich Produkte der Fäulniss oder der Verdauung, wie Skatol, Indol, flüchtige fette Säuren, Kalk- und Magnesiaseifen. Bisweilen kommen auch Parasiten verschiedener Art vor, und endlich enthalten die Exkremente in reichlicher Menge Mikroorganismen verschiedener Art.

Bestandtheile der Exkremente.

Dass die Darmschleimhaut selbst durch ihr Sekret und die in reichlicher Menge abgestossenen Epithelzellen sehr wesentlich zur Bildung der Exkremente beiträgt, geht aus der zuerst von L. HERMANN gemachten, von anderen³⁾ bestätigten Beobachtung hervor, dass in reingespülten, isolirten, vollständig geschlossenen Darmschlingen kothähnliche Massen sich ansammeln. Der menschliche Koth scheint übrigens grösstentheils aus Darmsekreten und nur zum geringeren Theil aus Nahrungsresten zu bestehen. Dementsprechend scheinen

1) Journ. of Physiol. 21.

2) Zeitschr. f. Biologie 25 S. 264.

3) HERMANN, PFLÜGER's Arch. 46. Vergl. ferner EHRENTHAL, ebenda 48; BERENSTEIN, ebenda 53. KLECKI, Centralbl. f. Physiol. 7. S. 736 und F. VOIT, Zeitschr. f. Biologie 29; v. MORACZEWSKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. 25.

auch manche Nahrungsmittel eine grössere Menge Koth hauptsächlich dadurch zu erzeugen, dass sie eine reichlichere Sekretion hervorrufen¹⁾.

Die Reaktion der Exkremeute ist sehr wechselnd, beim Menschen aber regelmässig alkalisch. Die inneren Theile können allerdings sauer sein, während die an der Schleimhaut liegenden äusseren Schichten alkalisch reagiren. Bei Säuglingen soll die Reaktion regelmässig sauer sein (WEGSCHEIDER²⁾. Der Geruch wird wohl hauptsächlich von dem Skatol bedingt, welches zuerst von BRIEGER in Exkrementen gefunden wurde und nach ihnen seinen Namen erhalten hat. An dem Geruche haben jedoch auch Indol und andere Substanzen Theil. Die Farbe ist gewöhnlich heller oder dunkler braun und hängt vor allem von Menge und Natur der Nahrung ab. Medikamentöse Stoffe können den Fäces eine abnorme Farbe geben. Die Exkremeute werden also von Wismuthsalzen schwarz, von Rhabarber gelb und von Kalomel grün. Diese letztgenannte Farbe erklärte man früher durch die Entstehung von ein wenig Schwefelquecksilber. Nunmehr erklärt man sie dagegen allgemein dadurch, dass das Kalomel die Darmfäulniss und die davon abhängige Zersetzung der Gallenfarbstoffe hemmt, so dass ein Theil des Gallenfarbstoffes als Biliverdin in die Fäces übergeht. Eine grüne Farbe der Exkremeute bei Kindern soll ausserdem nach LESAGE³⁾ theils von Biliverdin und theils von einem anderen, von einem Bacillus erzeugten Pigmente herrühren können. In den eigelben oder grün-gelben Exkrementen der Säuglinge kann man Bilirubin nachweisen. Bei Erwachsenen dagegen scheint unter normalen Verhältnissen in den Exkrementen weder Bilirubin noch Biliverdin vorzukommen. Dagegen findet man das Stercobilin (MASIUS und VANLAIR), welches mit dem Urobilin (JAFFÉ) identisch sein soll⁴⁾. In pathologischen Fällen kann auch bei Erwachsenen Bilirubin in den Fäces vorkommen. Krystallisirt (als Hämatöidin) ist es in den Fäces sowohl bei Kindern wie bei Erwachsenen beobachtet worden (UFFELMANN), v. JAKSCH⁵⁾.

Bei Abwesenheit von Galle (sog. acholischen Darmentleerungen) haben die Exkremeute, wie oben gesagt, eine von dem grossen Fettgehalte herrührende graue Farbe, welche jedoch wohl auch zum Theil von der Abwesenheit von Gallenfarbstoff herrühren dürfte. In diesen Fällen hat man auch in den Exkrementen eine reichliche Menge von Krystallen beobachtet (GERHARDT, v. JAKSCH), welche überwiegend aus Magnesiaseifen (OESTERLEN) oder Natrouseifen (STADELMANN) bestehen⁶⁾. Blutungen in den oberen Abschnitten des

Reaktion u.
Farbe der
Exkre-
mente.

Acholische
Darmaus-
leerungen.

1) Ueber die Beschaffenheit des Kothes nach verschiedener Nahrung vergl. man HAMMERL, KERMAUNER, MOELLER und PRAUSNITZ in Zeitschr. f. Biologie 35

2) Vergl. MALY's Jahresber. 6 S. 182.

3) Vergl. ebenda 18 S. 336.

4) Vergl. Gallenfarbstoffe Kap. 8 und Urobilin Kap. 15.

5) UFFELMANN, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 28; v. JAKSCH, Klinische Diagnostik. 4. Aufl. S. 273.

6) Die Litteratur über Fettkrystalle in den Fäces findet man bei v. JAKSCH l. c. S. 274

Verdauungskanales liefern, wenn sie nicht zu reichlich waren, von Hämatin schwarzbraune Exkremeute.

Exkretin hat MARCET¹⁾ einen in Menschenexkrementen vorkommenden krystallisirenden Stoff genannt, welcher jedoch nach HOPPE-SEYLER vielleicht nichts Anderes als unreines Cholesterin (Koprosterin?) ist. Exkretolinsäure hat MARCET einen ölähnlichen Stoff von exkrementiellem Geruche genannt.

In Anbetracht der sehr wechselnden Zusammensetzung der Exkremeute, sind quantitative Analysen derselben von geringem Interesse und sie können deshalb hier bei Seite gelassen werden.

Das Mekonium oder Kindspech ist eine dunkel braungrüne, pechähnliche, meistens sauer reagirende Masse ohne stärkeren Geruch. Es enthält grüugefärbte Epithelzellen, Zeldetritus, zahlreiche Fettkörnchen und Cholesterintäfelchen. Der Gehalt an Wasser und festen Stoffen ist resp. 720—800 und 280—200 p. m. Unter den festen Stoffen hat man Mucin, Gallenfarbstoffe und Gallensäuren, Cholesterin, Fett, Seifen, Calcium- und Magnesiumphosphat gefunden. Zucker und Milchsäure, Eiweißstoffe (?) und Peptone wie auch Leucin und Tyrosin und die sonst im Darne vorkommenden Fäulnisprodukte sollen darin fehlen. Das Mekonium kann unzersetzte Taurocholsäure, Bilirubin und Biliverdin enthalten, enthält aber kein Sterkobilin, was als ein Beweis für das Nichtvorhandensein von Fäulnisprozessen in dem Verdauungskanale des Fötus betrachtet wird.

Mekonium

In gerichtlich-chemischen Fällen handelt es sich bisweilen darum, zu entscheiden, ob Flecken auf Leinwand oder anderem Stoff von Mekonium herrühren oder nicht. Für einen solchen Fall hat man folgende Anhaltspunkte. Die von Mekonium herrührenden Flecken haben eine braungrüne Farbe und lösen sich leicht von dem Stoffe ab, welchen sie auf Grund der zähen Beschaffenheit des Mekoniums kaum durchnässen. Mit Wasser angefeuchtet, entwickeln sie keinen besonderen Geruch, beim Erwärmen mit verdünnter Schwefelsäure riechen sie dagegen etwas fäkal. Mit Wasser geben sie eine schleimige, grünlich gelbe Flüssigkeit mit braunen Flöckchen. Die Lösung giebt mit überschüssiger Essigsäure eine unlösliche Fällung von Mucin; beim Sieden gerinnt sie aber nicht. Der filtrirte, wässrige Auszug giebt die GMELIN'sche, aber noch besser die HUPPERT'sche Reaction auf Gallenfarbstoffe. Die mit überschüssiger Kalkmilch gefällte Flüssigkeit giebt ein fast entfärbtes Filtrat, welches nach der Konzentration eine recht schöne PETENKOFER'sche Reaction geben kann.

Nachweis
des
Mekoniums.

Der Darminhalt unter abnormen Verhältnissen wird wohl gewöhnlich weniger Gegenstand einer chemischen Analyse als einer Inspektion und einer mikroskopischen oder bakteriologischen Untersuchung. Aus diesem Grunde kann auch die Frage von der Beschaffenheit des Darminhaltes bei den verschiedenen Krankheiten hier nicht des Näheren abgehandelt werden.

Anhang. Darmkonkremente.

Im Darne des Menschen oder der Fleischfresser kommen Konkremeute weniger oft vor; bei den Pflanzenfressern dagegen sind sie gewöhnlicher. Fremde

1) Annal. de chim. et de phys. 59.

Darmkonkremente
bei
Menschen.

Stoffe oder unverdaute Reste der Nahrung können, wenn sie aus irgend einer Ursache im Darne längere Zeit zurückbleiben, mit Salzen, besonders mit Ammoniummagnesiumphosphat oder Magnesiumphosphat sich inkrustiren, und diese Salze stellen in der That auch oft den eigentlichen Hauptbestandtheil der Konkremeute dar. Beim Menschen kommen bisweilen rundliche oder ovale, gelbe, gelbgraue oder braungraue Konkremeute von wechselnder Grösse vor, welche aus konzentrischen Schichten bestehen und welche hauptsächlich Ammoniummagnesiumphosphat und Calciumphosphat nebst ein wenig Fett oder Pigment enthalten. Der Kern ist gewöhnlich ein fremder Körper, z. B. Kerne von Steinobst, ein Knochenfragment oder ähnliches. In den Gegenden, in welchen Brod aus Haferkleie ein wichtiges Nahrungsmittel ist, findet man nicht selten im Dickdarm des Menschen Ballen, die den sogen. Haarballen ähnlich sind (vergl. unten). Solche Konkremeute enthalten Calcium- und Magnesiumphosphat (gegen 70 p. c.), Haferkleie (15—18 p. c.), Seifen und Fett (etwa 10 p. c.). Konkremeute, welche sehr viel (gegen 74 p. c.) Fett enthalten, kommen selten vor und ebenso sind Konkremeute, die aus mit Phosphaten inkrustirten Fibringerinnseln, Sehnen oder Fleischstückchen bestehen, weniger gewöhnlich.

Darmkonkremente
bei Thieren

Bei Thieren, besonders bei mit Kleie gefütterten Pferden, kommen Darmkonkremente öfter vor. Diese Konkremeute, welche eine sehr bedeutende Grösse erreichen können, sind sehr hart und schwer (bis zu 8 Kilo) und bestehen zum grössten Theil aus konzentrischen Schichten von Ammoniummagnesiumphosphat. Eine andere Art von Konkrementen, welche bei Pferden und Rindern vorkommen, besteht aus graugefärbten, oft sehr grossen aber verhältnissmässig leichten Steinen, welche Pflanzenreste und Erdphosphate enthalten. Eine dritte Art von Darmsteinen sind endlich die bisweilen mehr cylindrischen, bisweilen sphärischen, glatten, glänzenden, an der Oberfläche braungefärbten, von zusammengefilzten Haaren und Pflanzenfasern bestehenden *Haarballen*. Zu dieser Gruppe gehören auch die sogenannten „Aegagropilae“, welche angeblich von Antilope rupicapra stammen sollen, am öftesten aber wohl nichts anderes als Haarballen von Rindern sein dürften.

Bezoarsteine.

Zu den Darmkonkrementen gehören endlich auch die sogenannten *orientalischen Bezoarsteine*, welche wahrscheinlich aus dem Darmkanale von Capra Aegagrus und Antilope Dorcas stammen. Die Bezoarsteine können zweierlei Art sein. Die einen sind olivengrün, schwach glänzend mit konzentrischen Schichten. Beim Erhitzen schmelzen sie unter Entwicklung von aromatischen Dämpfen. Sie enthalten als Hauptbestandtheil eine der Cholsäure verwandte Säure, die Lithofellinsäure, $C_{20}H_{36}O_4$, und daneben auch eine andere Gallensäure, die Lithobilinsäure. Die anderen dagegen sind fast schwarzbraun oder schwarzgrün, stark glänzend mit konzentrischen Schichten und schmelzen beim Erhitzen nicht. Sie enthalten als Hauptbestandtheil die Ellagsäure, ein Derivat der Gerbsäure von der Formel $C_{14}H_6O_8$, welche mit einer Lösung von Eisenchlorid in Alkohol eine tiefblaue Farbe giebt. Diese letzt-

genannten Bezoarsteine stammen allem Anscheine nach von der Nahrung der Thiere her.

Die *Ambra* ist nach der allgemeinen Ansicht ein Darmkonkrement des Pottwalles. Ihr Hauptbestandtheil ist das *Ambrain*, welches eine stickstofffreie, dem Cholesterin vielleicht verwandte Substanz ist. Das *Ambrain* ist unlöslich in Wasser und wird von siedender Alkalilauge nicht verändert. In Alkohol, Aether und Oelen löst es sich.

Ambra.

VI. Die Resorption

Die Aufgabe der Verdauung bestand zum Theil darin, die für den Organismus werthvollen Bestandtheile der Nahrung von den werthlosen zu trennen und jene zu lösen oder überhaupt derart umzuwandeln, dass sie den Aufsaugungsvorgängen zugänglich werden. Bei einer Besprechung der Resorptionsvorgänge handelt es sich also hauptsächlich theils um die Form, in welcher die verschiedenen Nährstoffe zur Aufsaugung gelangen, theils um die Wege, welche die zu resorbirenden Stoffe einschlagen, und endlich um die Kräfte, welche bei diesen Prozessen wirksam sind.

Das Eiweiss kann nicht nur als Albumosen und Peptone, sondern auch, wie die älteren Beobachtungen von BRÜCKE, BAUER und VOIT, EICHHORST, CZERNY und LATSCHENBERGER und die neueren von VOIT und FRIEDLÄNDER zeigen, als nicht peptonisirtes Eiweiss aus dem Darne aufgesaugt werden. In den Versuchen der letztgenannten zwei Forscher wurde zwar weder Kasein (als Milch) noch salzsaures Myosin oder Acidalbuminat (in saurer Lösung) aufgesaugt; dagegen wurden von Eiereiweiss und Serumalbumin etwa 21 und von Alkalialbuminat (in Alkali gelöst) 69 p. c. resorbirt. Unter solchen Verhältnissen fragt es sich also, inwieweit das Eiweiss überwiegend als Pepton, bezw. Albumose oder in anderer Form resorbirt wird.

Resorption
des Ei-
weisses.

Diese Frage kann man nicht sicher beantworten, denn die Beobachtungen hierüber sind einander widersprechend. Bei Untersuchungen des Magen- und Darminhaltes von Hunden fand SCHMIDT-MÜLHEIM die Menge des Peptons (Albumose) im Darmkanale bedeutend grösser als die des einfach gelösten Eiweisses. Andere Forscher, wie ELLENBERGER und HOFMEISTER (Versuche an Schweinen), EWALD und GÜMLICH²⁾ (Beobachtungen an Menschen) fanden dagegen nur sehr geringfügige Mengen Albumosen und Peptone im Darmkanale oder Magen. Wenn aber die Albumosen und Peptone leichter als anderes Eiweiss resorbirt werden, und wenn ferner die Aufsaugung der Verdauung im Magen ziemlich gleichen Schritt hält (SCHMIDT-MÜLHEIM), dürfte es schwierig sein, aus den gefundenen kleinen Albumosemengen bestimmte Schlüsse zu ziehen.

Resorption
des Ei-
weisses.

1) BRÜCKE, Wien, Sitzungsber. 59; BAUER und VOIT, Zeitschr. f. Biologie 5; EICHHORST, PFLÜGER'S Arch. 4; CZERNY und LATSCHENBERGER, VIRCHOW'S Arch. 59; VOIT und FRIEDLÄNDER, Zeitschr. f. Biologie 33.

2) SCHMIDT-MÜLHEIM, DU BOIS-REYMOND'S Arch. 1879; ELLENBERGER und HOFMEISTER, ebenda 1890; EWALD und GÜMLICH, Berlin. klin. Wochenschr. 1890.

Auf welchem Wege werden die Albumosen und Peptone resorbirt und den Geweben zugeführt? Der allgemein herrschenden Ansicht gemäss sollen sie nicht durch die Lymphgefässe, sondern durch die Darmkapillaren ins Blut gelangen, und diese Ansicht fusst wesentlich auf den folgenden zwei Verhältnissen. Bei vollkommener Absperrung des Chylus von der Blutbahn wird die Eiweissresorption aus dem Darne nicht beeinträchtigt (LUDWIG und SCHMIDT-MÜLHEIM) und nach einer eiweissreichen Mahlzeit wird der Eiweissgehalt des Chylus (beim Menschen) nicht merkbar gesteigert (MUNK und ROSENSTEIN). Es haben allerdings neulich ASCHER und BARBÉRA¹⁾ über einen Versuch an einem Hunde berichtet, in welchem nach reichlicher Eiweissaufnahme der Eiweissgehalt der Lymphe ein wenig stieg. Dieser Versuch widerlegt aber, wie MUNK gezeigt hat, nicht die Ansicht, dass die Blutgefässe fast die ausschliesslichen Abzugswege des Eiweisses aus der Darmhöhle darstellen.

Nach einer eiweissreichen Mahlzeit findet man indessen Albumosen oder Peptone weder im Blute noch im Chylus. Ebenso wenig findet man sie im Harn, und die Abwesenheit dieser Stoffe im Blute nach der Verdauung lässt sich also nicht durch die Annahme erklären, dass sie, wie das subkutan injizierte oder direkt in das Blut eingeführte Pepton (Albumosen) rasch durch die Nieren eliminiert worden sind (PLÓZ und GYERGYAI, HOFMEISTER, SCHMIDT-MÜLHEIM²⁾. Man könnte nun daran denken, dass die bei der Verdauung gebildeten Peptone (Albumosen) in der Leber zurückgehalten werden und dass hierin der Grund läge, warum man sie in dem Blute nicht findet. Auch diese Erklärung scheint indessen unhaltbar zu sein. NEUMEISTER hat das Pfortaderblut eines Kaninchens, in dessen Magen reichliche Mengen von Albumosen und Peptonen eingeführt worden, untersucht, ohne Spuren der fraglichen Stoffe darin zu finden. Andererseits hat er auch gezeigt, dass, wenn man der Leber eines Hundes mit dem Pfortaderblute Pepton (Amphopepton) zuführt, dieses von der Leber nicht zurückgehalten wird. Zu ähnlichen Resultaten hinsichtlich der Bedeutung der Leber ist auch SHORE gelangt und er fand ferner, dass auch die Milz nicht das Pepton umzuwandeln vermag. Das Pepton scheint also als solches weder in die Blut- noch in die Chylusgefässe überzugehen, und diese Anschauung steht auch mit der folgenden Beobachtung von LUDWIG und SALVIOLI³⁾ im Einklange. Die genannten Forscher brachten nämlich in eine doppelt abgebundene, herausgeschnittene Dünndarmschlinge, welche mittels Durchleitens von defibrinirtem Blute am Leben erhalten wurde, eine Peptonlösung hinein, und beobachteten dann, dass das Pepton zwar aus der Darmschlinge verschwand, dass aber in dem durchgeleiteten Blute kein Pepton sich vorfand.

1) SCHMIDT-MÜLHEIM, DU BOIS-REYMOND's Arch. 1877; MUNK und ROSENSTEIN, VIRCHOW's Arch. 123; ASCHER und BARBÉRA, Centralbl. f. Physiol. 11. S. 403; MUNK, ebenda S. 585.

2) PLÓZ und GYERGYAI, PFLÜGER's Arch. 10; HOFMEISTER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 5; SCHMIDT-MÜLHEIM, DU BOIS-REYMOND's Arch. 1880.

3) NEUMEISTER, Sitzungsber. d. phys.-med. Gesellsch. zu Würzburg 1889 u. Zeitschr. f. Biologie 24; SHORE, Journ. of Physiol. 11; SALVIOLI, DU BOIS-REYMOND's Arch. 1880. Suppl.

Resorp-
tionswege
des Ei-
weisses.

Resorption
des Peptons.

Alle Beobachtungen sprechen also dafür, dass die Albumosen und Peptone schon im Darne oder in der Darmwand in irgend einer Weise umgewandelt werden, und da wenigstens die Albumosen anderes Eiweiss in der Nahrung vertreten können (vergl. Kap. 18), muss man eine Umwandlung derselben in gewöhnliches Eiweiss schon im Darne oder in der Darmwand annehmen.

Einige Forscher, v. OTT, NADINE POPOFF und JULIA BRINCK¹⁾ sind der Ansicht, dass die Albumosen und Peptone der Magenverdauung noch vor ihrem Eintritt in die Wand des Verdauungskanales in Serumalbumin umgewandelt werden. Diese Umwandlung soll sowohl durch die Vermittelung der Epithelzellen, wie auch durch die Lebensthätigkeit eines Pilzes, den JULIA BRINCK *Micrococcus restituens* genannt hat, zu Stande kommen. Für diese Ansicht sind indessen strenge bindende Beweise nicht beigebracht worden.

Regenera-
tion des
Eiweisses.

Besser begründet ist die Ansicht, dass die Umwandlung der Albumosen und Peptone erst nach deren Aufnahme in die Schleimhaut geschieht. Hierfür spricht die Beobachtung von HOFMEISTER²⁾, dass die Magen- und die Darmwand die einzigen Körpertheile sind, in welchen Peptone (Albumosen) während der Verdauung konstant vorkommen, und dass ferner das Pepton (Albumose) bei Körpertemperatur in der ausgeschnittenen, anscheinend noch lebenden Schleimhaut des Magens nach einiger Zeit verschwindet.

Resorption
des Peptons.

Nach HOFMEISTER²⁾ sollen bei dieser Umwandlung die Leukocyten des adenoiden Gewebes, welche während der Verdauung vermehrt werden, eine wichtige Rolle spielen. Sie können nämlich einerseits das Pepton, (die Albumosen) aufnehmen und das Transportmittel desselben im Blute sein, und andererseits können sie durch ihr Wachsthum, ihre Neubildung und Vermehrung in inniger Beziehung zu der Umwandlung und Assimilation des Peptons stehen. HEIDENHAIN dagegen, welcher gleichfalls eine Umwandlung des Peptons in Eiweiss schon in der Schleimhaut als sichergestellt betrachtet, will indessen, hauptsächlich auf Grund einer vergleichenden Schätzung der Menge des resorbirten Peptons und der Leukocyten, den letzteren keine so grosse Bedeutung für die Resorption des Peptons, wie HOFMEISTER beimessen. Er findet es am wahrscheinlichsten, dass die Rückverwandlung des Peptons in Eiweiss wenigstens zum Theil schon in der Epithelschicht stattfindet. Diese Anschauung ist durch die Untersuchungen von SHORE³⁾ weiter erhärtet worden.

Leukocyten
und Pepton-
resorption.

Die Ausgiebigkeit der Eiweissresorption hängt wesentlich von der Art der eingeführten Nahrung ab, indem nämlich mit einigen Ausnahmen die Protein-substanzen aus animalischen Nahrungsmitteln vollständiger als aus den vegetabilischen resorbirt werden. Als Belege hierfür mögen folgende Beobachtungen angeführt werden. In seinen Versuchen über die Ausnutzung einiger Nahrungs-

1) v. OTT, DU BOIS-REYMOND's Arch. 1883; POPOFF, Zeitschr. f. Biologie 25; BRINCK, ebenda S. 453.

2) Zeitschr. f. physiol. Chem. 6 und Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 19, 20, 22.

3) HEIDENHAIN, PFLÜGER's Arch. 43; SHORE l. c.

Ausgiebigkeit der Eiweissresorption.

mittel im Darmkanale des Menschen fand RUBNER bei ausschliesslich animalischer Kost bei Aufnahme von als Mittel 738—884 g gebratenem Fleisch oder 948 g Eier pro Tag einen Stickstoffverlust mit den Exkrementen, der nur 2,5—2,8 p. c. von dem gesammten, eingeführten Stickstoff betrug. Bei ausschliesslicher Milchnahrung war das Resultat etwas ungünstiger, indem nach Aufnahme von 4100 g Milch der Stickstoffverlust sogar auf 12 p. c. anstieg. Ganz anders liegen die Verhältnisse bei vegetabilischer Nahrung, indem in den Versuchen von MEYER, RUBNER, HULTGREN und LANDERGREN bei Ernährungsversuchen mit verschiedenen Arten von Roggenbrod der Verlust an Stickstoff durch die Fäces 22—48 p. c. betrug. Zu ähnlichen Ergebnissen haben auch die Versuche mit einigen anderen vegetabilischen Nahrungsmitteln wie auch die Untersuchungen von SCHUSTER, T. CRAMER, MEINERT, MORI¹⁾ u. A. über die Ausnutzung der Nahrungsstoffe bei gemischter Kost geführt. Mit Ausnahme von Reis, Weizenbrod und einigen sehr fein zerteilten vegetabilischen Nahrungsmitteln zeigt es sich, wie oben gesagt, im Allgemeinen, dass der Stickstoffverlust durch die Exkremente mit einem reichlicheren Gehalte der Nahrung an vegetabilischen Nahrungsmitteln steigt.

Der Grund hierzu ist ein vielfacher. Der oft recht grosse Gehalt der vegetabilischen Nahrungsmittel an Cellulose erschwert die Resorption des Eiweisses. Der stärkere Reiz, den die vegetabilische Nahrung an sich und durch die bei den Gährungen im Darmkanale entstehenden organischen Säuren ausübt, regt eine stärkere peristaltische Bewegung an, durch welche der Darminhalt rascher als sonst durch den Darmkanal getrieben wird. Endlich kommt noch als wichtiger Grund hierzu der Umstand, dass ein Theil der stickstoffhaltigen pflanzlichen Proteïnsubstanzen unverdaulich zu sein scheint.

Bedeutung des Pankreas für die Eiweissresorption.

Bei Besprechung der Funktionen des Magens wurde hervorgehoben, dass nach Entfernung oder Aussehaltung dieses Organs eine hinreichend ausgiebige Verdauung und Resorption des Eiweisses noch bestehen kann. Es ist deshalb von Interesse, zu erfahren, wie die Verdauung und Resorption des Eiweisses nach der Ausrottung des zweiten und, wie man annimmt, wichtigsten eiweissverdauenden Organes, des Pankreas, sich verhält. In dieser Hinsicht liegen Beobachtungen an Thieren nach vollständiger oder partieller Exstirpation (MINKOWSKI und ABELMANN, SANDMEYER, V. HARLEY) wie nach Verödung der Drüse (ROSENBERG) und auch an Menschen bei Verschluss des Ductus pancreaticus (HARLEY, DEUCHER²⁾) vor. In diesen verschiedenen Fällen hat

1) RUENER, Zeitschr. f. Biologie 15; MEYER, ebenda 7; HULTGREN und LANDERGREN, Nord. med. Arch. 21; SCHUSTER bei VOIT: Untersuch. d. Kost etc. S. 142; CRAMER, Zeitschrift f. physiol. Chem. 6; MEINERT, Ueber Massenernährung. Berlin 1885; KELLNER und MORI, Zeitschr. f. Biologie 25.

2) ABELMANN, Ueber die Ausnützung der Nahrungsstoffe nach Pankreasexstirp. etc. Inaug.-Diss. Dorpat 1890. cit. nach MALY's Jahresber. 20; SANDMEYER, Zeitschr. f. Biologie 31; ROSENBERG, PFLÜGER's Arch. 70; HARLEY, Journ. of Pathol. u. Bacteriol. 1895; DEUCHER, Correspond. Blatt f. Schweiz. Aerzte 28

man so verschiedene Zahlen für die Ausnutzung des Eiweisses — zwischen 80 p. c. bei angeblich vollständigem Ausschluss des Pankreassaftes beim Menschen (DEUCHER) und 18 p. c. nach Exstirpation der Drüse beim Hunde (HARLEY) gefunden — dass man hieraus keine klare Vorstellung von dem Umfange und der Bedeutung der Trypsinverdauung im Darne gewinnen kann.

Die Kohlehydrate werden, wie es scheint, hauptsächlich als Monosaccharide aufgesaugt. Die Glukose, Lävulose und Galaktose werden wohl als solche resorbirt. Die zwei Disaccharide, der Rohrzucker und die Maltose, erliegen dagegen in dem Darmkanale einer Inversion, durch welche Glukose und Lävulose gebildet werden. Der Milchzucker wird ebenfalls, wenigstens bei gewissen Thieren, im Darne invertirt. Beim Kaninchen wird er nach VOIT und LUSK ¹⁾ im Darne nicht invertirt und er dürfte wohl folglich, insoferne als er nicht in Milchsäuregährung übergeht, bei diesem Thiere als solcher zur Resorption gelangen. Eine Resorption von nicht invertirten Kohlehydraten ist nämlich nicht ausgeschlossen, und nach den Beobachtungen von OTTO und v. MERING ²⁾ kann das Pfortaderblut nach einer kohlehydratreichen Mahlzeit neben Zucker auch dextrinähnliche Kohlehydrate enthalten. Ein Theil der Kohlehydrate fällt endlich im Darne einer Gährung anheim, durch welche Essigsäure, Milchsäure und andere Stoffe gebildet werden.

Resorption
der Kohle-
hydrate

Die verschiedenen Zuckerarten werden mit verschiedener Schnelligkeit resorbirt, die Resorption ist aber im Allgemeinen eine sehr rasche. Bei Versuchen an Hunden fand ALBERTONI ³⁾, dass im Laufe der ersten Stunde von 100 g eingeführten Zuckers resorbirt wurden: von Glukose 60, von Maltose und Rohrzucker 70—80 und von Milchzucker nur 20—40 g. Aus verdünnten Lösungen wird nach ihm der Milchzucker relativ leichter als aus konzentrierteren resorbirt.

Resorption
verschiede-
ner Zucker-
arten.

Beim Einführen von Stärke, selbst in bedeutend grossen Mengen, in den Darmkanal geht kein Zucker in den Harn über, was wohl daher rührt, dass in diesem Falle die Resorption und die Assimilation der langsamen Verzuckerung gleichen Schritt halten. Werden dagegen auf einmal grössere Zuckermengen eingenommen, so findet leicht eine Zuckerausscheidung durch den Harn statt, und man bezeichnet diese Zuckerausscheidung als alimentäre Glykosurie. In diesem Falle hält die Assimilation des Zuckers der Resorption desselben nicht gleichen Schritt, was daher rühren kann, dass die Leber und die übrigen Organe nicht die zur Fixirung oder Verwertung des Zuckers nöthige Zeit finden. Zum Theil kann diese Glykosurie wohl auch daher rühren, dass bei Zufuhr von reichlicheren Zuckermengen der Zucker bei der Resorption nicht allein den gewöhnlichen Weg durch die Blutgefässe zur Leber (vergl. unten) einschlägt, sondern auch zum Theil mit Umgehung der Leber durch die Lymphgefässe in die Blutbahn gelangt.

Alimentäre
Glykosurie.

1) Zeitschr. f. Biologie 25.

2) OTTO, vergl. MALY's Jahresber. 17; v. MERING, DU BOIS-REYMOND's Arch. 1877.

3) Manière de se comporter des sucres etc., Arch. ital. de Biol. 15.

Assimila-
tionsgrenze.

Diejenige Zuckermenge, bis zu welcher man die Aufnahme steigern muss, damit alimentäre Glykosurie erfolge, giebt nach HOFMEISTER¹⁾ die Assimilationsgrenze für denselben Zucker an. Diese Grenze ist für verschiedene Zuckerarten eine verschiedene; sie wechselt aber für einen und denselben Zucker nicht nur bei verschiedenen Thieren, sondern auch für verschiedene Individuen derselben Art wie auch für dasselbe Individuum unter verschiedenen Umständen. Im Allgemeinen dürfte man indessen sagen können, dass bezüglich der gewöhnlichsten Zuckerarten, Glukose, Lävulose, Rohrzucker, Maltose und Milchzucker, die Assimilationsgrenze am höchsten für die Glukose und am tiefsten für den Milchzucker liegt. Dass bei einem überreichen Gehalt an Zuckerarten in dem Darminhalte die Disaccharide die zur vollständigen Invertirung nöthige Zeit nicht finden können, ist anzunehmen, und dementsprechend kann es nicht auffallen, dass man in Fällen von alimentärer Glykosurie mehrmals auch Disaccharide im Harn gefunden hat²⁾.

Resorp-
tionsweg.

Bezüglich der Wege, auf welchen die Zuckerarten in den Blutstrom hineingelangen, weiss man durch die Untersuchungen von LUDWIG, v. MERING u. A., dass die Zuckerarten ebenso wie die wasserlöslichen Stoffe überhaupt gewöhnlichenfalls nicht in nennenswerther Menge in die Chylusgefässe übertreten, sondern zum allgrössten Theil von dem Blute in den Kapillaren der Villi aufgenommen werden und auf diesem Wege in die Blutmasse hineingelangen. Diese an Thieren gewonnene Erfahrung ist auch für den Menschen durch die Beobachtungen von J. MUNK und ROSENSTEIN³⁾ bestätigt worden.

Der Grund, warum der Zucker wie andere gelöste Stoffe nicht in nennenswerther Menge in die Chylusgefässe übergeht, ist nach HEIDENHAIN⁴⁾ in den anatomischen Verhältnissen, in der Anordnung der Kapillaren dicht unter der Epithelschicht zu suchen. Gewöhnlichenfalls finden diese Kapillaren die zur Aufnahme des Wassers und der in ihm gelösten Stoffe nöthige Zeit. Wenn aber auf einmal grössere Mengen von Flüssigkeit, z. B. von einer Zuckerlösung, in den Darm eingeführt werden, ist dies nicht mehr möglich und in diesem Falle geht auch ein Theil der gelösten Stoffe in die Chylusgefässe und den Ductus thoracicus über (GINSBERG und RÖHMANN⁵⁾).

Ausgiebig-
keit der Resorption der
Kohle-
hydrate.

Die Einführung von grösseren Zuckermengen auf einmal in den Darmkanal kann leicht zu Störungen mit diarrhöischen Darmentleerungen führen. Wenn man aber die Kohlehydrate in der Form von Stärke einführt, so können sehr grosse Mengen davon ohne Störungen resorbirt werden, und die Ansammlung kann eine sehr vollständige sein. So fand z. B. RUBNER Folgendes. Bei

1) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **25** u. **26**.

2) Hinsichtlich der Litteratur über den Uebergang verschiedener Zuckerarten in den Harn kann auf den Aufsatz von C. VOIT über die Glykogenbildung in Zeitschr. f. Biologie, Bd. **28** und von F. VOIT, Fussnote 3 S. 217 verwiesen werden.

3) v. MERING. Du Bois-REYMOND's Arch. 1877; MUNK und ROSENSTEIN l. c.

4) PFLÜGER's Arch. **43**, Suppl.

5) GINSBERG, PFLÜGER's Arch. **44**; RÖHMANN, ebenda **41**.

Aufnahme von 508—670 g Kohlehydrate, als Weizenbrod, pro Tag betrug der nicht resorbierte Anteil derselben nur 0,8—2,6 p. c. Für Erbsen in einer Menge von 357—588 g verzehrt, war der Verlust 3,6—7 p. c. und für Kartoffeln (718 g) 7,6 p. c. CONSTANTINIDI fand bei Aufnahme von 367—380 g Kohlehydrat, hauptsächlich als Kartoffeln, einen Verlust an Kohlehydraten von nur 0,4—0,7 p. c. In den Versuchen von RUBNER wie von HULTGREN und LANDERGREN¹⁾ mit Roggenbrod war die Ausnutzung der Kohlehydrate weniger vollständig, indem nämlich der Verlust in einigen Fällen sogar auf 10,4—10,9 p. c. stieg. Aus den bisherigen Erfahrungen folgt aber jedenfalls, dass der Mensch ohne Schwierigkeit mehr als 500 g Kohlehydrate pro Tag resorbieren kann.

Für die Verdauung und Resorption der Amylaceen betrachtet man allgemein das Pankreas als das wichtigste Organ und es fragt sich also, wie die Resorption dieser Stoffe nach der Ausrottung des Pankreas sich verhält. Wie für die Resorption des Eiweisses, so haben auch die bisherigen Beobachtungen wechselnde Zahlen für die Resorption der Stärke ergeben. In einigen Fällen war die Resorption fast nicht, in anderen wiederum ziemlich beeinträchtigt, und bei pankreaslosen Hunden hat man sie sogar bis auf 50 p. c. der eingenommenen Stärke herabgesetzt gefunden (ROSENBERG, CAVAZZANI²⁾.

Pankreas u.
Resorption
der Kohle-
hydrate.

Als die unvergleichlich wichtigste Form für die Resorption des Fettes betrachtet man allgemein die Emulsion, und eine solche findet man im Chylus nach Einführung nicht nur von Neutralfett, sondern auch von Fettsäuren in den Darm. Die Fettsäuren sind indessen nicht als solche in dem emulgierten Chylusfette enthalten. Durch Untersuchungen von J. MUNK, deren Richtigkeit später von Anderen konstatiert wurde³⁾, ist es nämlich festgestellt worden, dass die Fettsäuren vor ihrem Uebergange in den Chylus zum allergrössten Theil durch eine Synthese in Neutralfett übergeführt und als solche mit dem Chylusstromen dem Blute zugeführt werden.

Die Annahme, dass das Fett hauptsächlich als Emulsion resorbiert werde, ist theils in dem reichlichen Vorkommen von emulgiertem Fette im Chylus nach Fettnahrung und theils darin begründet, dass man nach einer solchen Nahrung oft eine Fettemulsion im Darne findet. Da indessen im Darmkanale eine reichliche Spaltung von Neutralfett vorkommt, und da ferner die Fettsäuren nicht als solche sondern erst nach einer Synthese mit Glycerin zu Neutralfett als emulgiertes Fett im Chylus vorkommen, kann man in Zweifel darüber sein, in wie weit das emulgierte Chylusfett von einer Aufnahme schon im Darne emulgierten Fettes herrührt oder von einer nachfolgenden Emulgierung des synthetisch regenerierten Neutralfettes herzuleiten ist. Ein solcher Zweifel ist um so mehr

Emulgierung
und Resorption
des
Fettes.

1) RUBNER, Zeitschr. f. Biologie **15** u. **19**; CONSTANTINIDI, ebenda **23**; HULTGREN und LANDERGREN l. c.

2) CAVAZZANI, Centralbl. f. Physiol. **7**. Siehe im Uebrigen Fussnote 2 S. 312.

3) MUNK, VIRCHOW's Arch. **80**; vergl. ferner v. WALTER, DU BOIS-REYMOND's Arch. **1890**; MINKOWSKI, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **21**; FRANK, Zeitschr. f. Biologie **36**

berechtigt als, wie FRANK¹⁾ gezeigt hat, die Fettsäureäthylester zwar vom Darne aus reichlich ins Chylus aufgenommen werden, aber nicht als solche, sondern als abgespaltene Fettsäuren, aus denen dann das neutrale, emulgierte Chylusfett regeneriert worden ist.

Resorption
des Fettes.

Die Annahme einer Resorption des Fettes als Emulsion stösst übrigens auf die Schwierigkeit, dass die, wie oben (S. 296) gesagt, mit Hilfe von Seifen zu Stande gebrachten Emulsionen nur in einer alkalischen Flüssigkeit beständig sind, in Folge wovon wohl auch eine solche Emulsion in dem Darminhalte, so lange er noch sauer ist, kaum vorkommen dürfte. Es ist allerdings möglich, dass der Pankreassaft auch bei saurer Reaktion durch seinen Eiweissgehalt emulgierend wirken könne (KÜHNE²⁾); man kennt aber andererseits auch Fälle (LUDWIG und CASH³⁾ u. A.), in welchen bei Hunden nach fettreicher Nahrung eine Resorption des Fettes aus dem sauren Darminhalte trotz der Abwesenheit einer Emulsion im Darne von Statten ging. Um solche Fälle zu erklären, hat man die Annahme gemacht, dass die Emulgierung erst an der Oberfläche der Darmschleimhaut durch die Einwirkung deren alkalischen Sekretes stattgefunden hätte; nach MOORE und ROCKWOOD⁴⁾ ist aber die Erklärung eine andere. Nach ihnen wird die Resorption des Fettes aus dem sauren Darminhalte wesentlich durch die Lösungsfähigkeit der Galle für freie Fettsäuren bedingt. Das Neutralfett wird gespalten und die freien Fettsäuren werden theils als solche von der Galle gelöst, theils werden sie an Alkali gebunden als Seifen resorbirt. Aus den Fettsäuren wird darauf Neutralfett regeneriert, und es wird hierbei das freigewordene Alkali der Seifen in den Darm zurück secernirt und zu neuer Seifenbildung wieder disponibel gemacht. Diese Ansicht, welche mit mehreren Beobachtungen in gutem Einklange sich befindet, ist in hohem Grade der Beachtung werth. Auf alle Fälle ist es aber sicher, dass ein recht grosser Theil des Fettes — nach einigen Forschern alles Neutralfett — im Darne vor der Resorption gespalten wird und dass auch die Seifenbildung eine Form für die Aufsaugung des Fettes darstellt.

Resorp-
tionswege
des Fettes.

Die nächste Frage ist die, ob alles Fett oder die Hauptmasse desselben den Weg durch die Lymphgefässe und den Ductus thoracicus zum Blute einschlägt. Nach einigen Beobachtungen von WALTHER und FRANK⁵⁾ an Hunden scheint es, als würde nur ein geringer Theil des Fettes oder jedenfalls der verfütterten Fettsäuren in die Chylusgefässe übergeben; aber diese Beobachtungen scheinen kaum auf die Resorption der Neutralfette oder auf die Resorption beim Menschen unter normalen Verhältnissen übertragbar zu sein. MUNK und ROSENSTEIN⁶⁾ konnten nämlich bei ihren Untersuchungen an einem Mädchen

1) Zeitschr. f. Biologie **36**.

2) Lehrb. d. physiol. Chem. S. 122.

3) Dr BOIS-REYMOND's Arch. 1880.

4) Journ. of Physiol. **21**

5) WALTHER l. c.; FRANK. DU BOIS-REYMOND's Arch. 1892.

6) VIRCHOW's Arch. **123**.

mit Lymphfistel reichlich 60 p. c. von dem eingeführten Fette in dem Chylus wiederfinden und von der ganzen Fettmenge im Chylus waren hierbei nur 4—5 p. c. als Seifen vorhanden. Aber selbst nach Verfütterung von einer fremden Fettsäure, der Erukasäure, fanden sie 37 p. c. der eingeführten Menge als Neutralfett in dem Chylus wieder.

Die Vollständigkeit, mit welcher das Fett resorbirt wird, hängt unter normalen Verhältnissen wesentlich von der Art des Fettes ab. In dieser Hinsicht weiss man, besonders durch die Untersuchungen von MUNK und ARNSCHINK¹⁾, dass die Fettarten mit höherem Schmelzpunkt, wie z. B. der Hammeltalg und besonders das Stearin, weniger vollständig als die leicht schmelzbaren Fette, wie Schweine- und Gänsefett, Olivenöl u. dergl., resorbirt werden. Auch auf die Geschwindigkeit der Resorption übt die Art des Fettes Einfluss aus, indem nämlich, wie MUNK und ROSENSTEIN fanden, das feste Hammelfett langsamer als das flüssige Lipanin aufgesaugt wurde. Die Ausgiebigkeit der Fettresorption im Darmkanale ist übrigens unter physiologischen Verhältnissen eine sehr bedeutende. Ein von VOIT untersuchter Hund nahm von 350 g verzehrtem Fett (Butterschmalz) im Tag 346 g aus dem Darmkanale auf, und nach den Versuchen von RUBNER²⁾ können im Darne des Menschen bis über 300 g Fett pro Tag zur Aufsaugung gelangen. Das Fett wird, wie die Versuche von RUBNER lehren, weit vollständiger resorbirt wenn es frei, in der Form von Butter oder Schmalz, als wenn es als Speck, in den Zellen des Fettgewebes eingeschlossen, mit der Nahrung zugeführt wird.

Schon längst hat CLAUDE BERNARD bei Versuchen an Kaninchen, bei welchen Thieren der Ductus choledochus in den Dünndarm oberhalb des Pankreasganges einmündet, gefunden, dass nach fettreicher Nahrung die Chylusgefäße des Darmes oberhalb des Pankreasganges durchsichtig, unterhalb desselben aber milchig weiss sind und dass also die Galle allein ohne den Pankreassaft eine Resorption von emulgirtem Fett nicht bewirkt. DASTRE³⁾ hat an Hunden den umgekehrten Versuch ausgeführt, indem er nämlich den Ductus choledochus unterband und eine Gallenfistel anlegte, durch welche die Galle in den Darm unterhalb der Mündung des pankreatischen Ganges einfließen konnte. Da die Versuchsthiere nach einer fettreichen Mahlzeit getödtet wurden, waren die Chylusgefäße erst unterhalb der Einmündung der Gallenfistel milchig weiss. Hieraus zieht DASTRE den Schluss, dass für die Resorption des Fettes ein Zusammenwirken von Galle und Pankreassaft von Wichtigkeit sei, eine Annahme, welche mit vielen anderen Erfahrungen im besten Einklange ist.

Durch zahlreiche Beobachtungen ist es von vielen Forschern, wie BIDDER und SCHMIDT, VOIT, RÖHMANN, FR. MÜLLER, J. MUNK⁴⁾ u. A. sicher fest-

1) MUNK, VIRCHOW's Arch. 80 u. 95; ARNSCHINK, Zeitschr. f. Biologie 26.

2) VOIT, ebenda 9; RUBNER, ebenda 15.

3) Arch. de physiol. (5) 2.

4) F. MÜLLER, Sitzungsber. d. phys.-med. Gesellsch. zu Würzburg 1885; J. MUNK, VIRCHOW's Arch. 122; vergl. im Uebrigen die Fussnoten 4 u. 5 S. 303.

Resorption
verschiede-
ner Fette.

Wirkung
von Galle
u Pankreas-
saft auf die
Emulgirung
des Fettes.

Galle und
Fett-
resorption.

gestellt worden, dass bei Ausschluss der Galle vom Darmkanale die Fettresorption dermassen herabgesetzt werden kann, dass nur $\frac{1}{7}$ bis etwa $\frac{1}{2}$ des bei Gallenzutritt resorbirten Fettquantums zur Resorption gelangt. Auch bei Ikterischen ist eine beträchtliche Herabsetzung der Fettresorption bei vollständigem Ausschluss der Galle sicher nachgewiesen worden. Wie unter normalen Verhältnissen, so werden auch bei Abwesenheit der Galle im Darne die leichter schmelzenden Antheile eines Fettgemenges vollständiger resorbirt als die schwer schmelzenden. So fand J. MUNK bei Versuchen mit Schweineschmalz und Hammeltalg an Hunden, dass nach Ausschluss der Galle vom Darne die Resorption von hoch schmelzendem Talg fast um das Doppelte stärker Noth leidet als die Aufnahme von Schmalz.

Galle und
Fett-
resorption.

Durch die Untersuchungen von RÖHMANN und J. MUNK weiss man ferner, dass bei Abwesenheit der Galle die Relation zwischen Fettsäuren und Neutralfett derart verändert wird, dass etwa 80—90 p. c. des mit dem Kothe unbenutzt ausgestossenen Fettes aus Fettsäuren bestehen, während unter normalen Verhältnissen in den Fäces auf je 1 Theil Neutralfett etwa 2—2 $\frac{1}{2}$ Theile freie Fettsäuren kommen. Wie der relativ grössere Gehalt des Kothfettes an freien Fettsäuren nach Ausschluss der Galle vom Darne zu Stande kommt, lässt sich noch nicht mit Sicherheit sagen. Nach den Untersuchungen von MUNK kann er aber nicht, wie man erwarten könnte, daher rühren, dass unter diesen Verhältnissen die Fettsäuren weniger gut als das Neutralfett resorbirt werden, denn es verhält sich eher umgekehrt.

Dass die Galle von grosser Bedeutung für die Fettresorption ist, steht also jedenfalls fest. Ebenso sicher ist es aber, dass auch bei Abwesenheit von Galle recht bedeutende Fettmengen aus dem Darne resorbirt werden können. Wie steht es aber in dieser Hinsicht mit der Bedeutung des Pankreassaftes?

Pankreas
und Fett-
resorption.

Es liegen hierüber recht zahlreiche Beobachtungen an Thieren (ABELMANN und MINKOWSKI, SANDMEYER, HARLEY, ROSENBERG, HÉDON und VILLE) und auch an Menschen (von FR. MÜLLER und DEUCHER¹) vor. Gemeinsam für alle diese Beobachtungen ist eine nach der Exstirpation, bezw. Verödung der Drüse oder dem Ausschlusse des Saftes vom Darne eintretende, mehr oder weniger hochgradige Herabsetzung der Fettresorption. Ueber die Grösse dieser Herabsetzung gehen aber die Erfahrungen weit auseinander, indem man nämlich in einigen Fällen keine, in anderen dagegen eine noch recht bedeutende Fettresorption bei derselben Thierart (Hund) und sogar demselben Thiere beobachtet hat. Nach MINKOWSKI und ABELMANN sollen nach vollständiger Pankresexstirpation die mit der Nahrung eingeführten Fette überhaupt nicht mehr resorbirt werden, und eine Ausnahme macht nur die Milch, von deren Fettgehalte stets ein mehr oder weniger grosser Theil, 28—53 p. c., zur

¹) MÜLLER, Unters. über den Icterus. Zeitschr. f. klin. Med. **12**; HÉDON und VILLE, Arch. de physiol. (5) **9**; HARLEY, Journ. of Physiol. **18**, Journ. of Pathol. and Bacteriol. 1895 und Proceed. Roy. Soc. **61**; bezüglich der anderen Autoren vergl. man Fussnote 2 S. 312.

Resorption gelangen soll. Andere Forscher sind indessen zu anderen Resultaten gelangt und HARLEY hat Fälle beobachtet, wo bei Hunden von dem MilCHFette nur 4 p. c. oder, bei möglichst vollständigem Ausschluss der Darmbakterien, überhaupt gar nichts resorbirt wurde. Die Verhältnisse können also in den verschiedenen Fällen etwas verschiedenartig sich gestalten; sicher ist es aber, dass bei Abwesenheit vom Pankreassaft im Darne die Fettresorption wesentlich beeinträchtigt ist. Ebenso sicher ist es ferner, dass die Resorption des Fettes am reichlichsten bei gleichzeitiger Anwesenheit von sowohl Galle wie Pankreassaft im Darne von statten geht; aber selbst bei gleichzeitiger Abwesenheit von diesen zwei Flüssigkeiten kann noch ein wenig Fett resorbirt werden (HÉDON und VILLE).

Der Grund, warum die Fettresorption bei Abwesenheit von Galle oder Pankreassaft oder von beiden im Darne darniederliegt, ist nicht klar. Die gewöhnlichste Annahme ist die, dass zur Bildung einer Emulsion des Fettes ein Theil desselben vorher durch die Wirkung des Pankreassaftes gespalten werden müsse und dass diese Wirkung durch die Galle befördert werde. Hierzu kommt dann noch, dass die Galle ein gutes Lösungsmittel für die abgespaltenen Fettsäuren ist. Der Grund der mangelhaften Fettresorption kann indessen schwerlich in einer verminderten Spaltung des Neutralfettes zu suchen sein, denn das nicht resorbirte Kothfett besteht bei Ausschluss sowohl der Galle wie des Pankreassaftes (MINKOWSKI und ABELMANN, HARLEY, HÉDON und VILLE, DEUCHER) zum allergrössten Theil aus freien Fettsäuren. Es muss also auch in diesen Fällen eine, durch Mikroorganismen oder durch andere, noch unbekanntere Momente bewirkte ergiebige Fettspaltung stattgefunden haben. Zum Theil könnte man vielleicht die mangelhafte Fettresorption nach der Pankreasexstirpation durch den Wegfall eines bedeutenden Theiles des zur Emulsionsbildung wie zur Lösung der Fettsäuren erforderlichen Alkalis erklären wollen; da aber nach SANDMEYER bei pankreaslosen Hunden die Fettresorption durch Zugabe von fein zerhacktem Pankreas zu dem Fette wesentlich erhöht wird, kann dies jedenfalls keine genügende Erklärung sein. Man hat auch die Annahme gemacht, dass es hauptsächlich das Eiweiss des Pankreassaftes sein sollte, welches die Emulgirung bewirkt, und dass hierdurch die herabgesetzte Fettresorption nach Pankreasexstirpation erklärt werden könnte. Die hierfür angeführten Gründe sind indessen nicht beweisend, und man darf nicht übersehen, dass eine reichliche Fettresorption auch bei Abwesenheit von einer Emulsion im Darne möglich ist.

Mit dem Wasser werden auch die löslichen Salze resorbirt. Für die Resorption solcher Salze, welche, wie z. B. die Erdphosphate, bei alkalischer Reaktion in Wasser unlöslich sind, scheint das Eiweiss, welches nicht unerhebliche Mengen solcher Salze lösen kann, von grosser Bedeutung zu sein.

Wie andere gelöste Stoffe können auch die löslichen Bestandtheile der Verdauungssekrete und, wie der Uebergang von Pepsin in den Harn zeigt, unter diesen auch die Enzyme resorbirt werden. Für eine Resorption von Gallenbestandtheilen unter physiologischen Verhältnissen spricht nach der gewöhn-

Wirkungsart der Galle und des Pankreassaftes bei der Fettresorption.

Resorption der Salze

Resorption
von Gallen-
bestand-
theilen.

lichen Ansicht das Vorkommen von Urobilin im Harne, während die Frage nach dem Vorkommen von sehr kleinen Spuren von Gallensäuren im normalen Harne etwas streitig ist. Besser scheint eine Resorption von Gallensäuren aus dem Darne durch andere Beobachtungen sichergestellt zu sein. So hat TAPEINER¹⁾ Lösungen von gallensauren Salzen bekannter Konzentration in eine abgebundene Darmschlinge eingeführt und nach einiger Zeit den Inhalt untersucht. Er beobachtete hierbei, dass in dem Jejunum und dem Ileum, nicht aber in dem Duodenum, eine Resorption von Gallensäuren stattfindet, und er fand ferner, dass in dem Jejunum von den zwei Gallensäuren nur die Glykocholsäure resorbiert wird. Es ist ferner längst von SCHIFF die Ansicht ausgesprochen worden, dass die Galle einen intermediären Kreislauf derart durchmacht, dass sie aus dem Darne resorbiert, dann mit dem Blute der Leber zugeführt und endlich durch dieses Organ aus dem Blute eliminiert wird. Gegen diese Angabe sind zwar von einigen Seiten Einwände erhoben worden, aber ihre Richtigkeit scheint jedoch durch die Beobachtungen mehrerer Forscher, in neuerer Zeit von PREVOST und BINET wie auch und besonders von STADELMANN und seinen Schülern²⁾ bewiesen zu sein. Nach Einführung von fremder Galle in den Darm eines Thieres können auch die fremden Gallensäuren in der secernirten Galle des Versuchstieres wieder erscheinen.

Resorp-
tionskräfte.

Die bei der Aufsaugung beteiligten Kräfte sind nur wenig bekannt. Früher wollte man in der Osmose und der Filtration die einzigen Faktoren bei der Aufsaugung sehen. Später hatte man sich aber immer mehr der Ansicht von HOPPE-SEYLER³⁾ zugeneigt, derzufolge die Resorption zum grossen Theil ein an den vitalen Eigenschaften der Zellen gebundener Vorgang sein sollte. Diese Ansicht ist besonders scharf von HEIDENHAIN, auf Grund besonderer Untersuchungen von ihm und seinen Schülern, ausgesprochen worden. Nach HEIDENHAIN giebt es nämlich in den Zellen eine besondere physiologische Triebkraft, neben welcher zwar unter Umständen auch die Osmose wirksam sein kann, die aber unter anderen Umständen bei völligem Ausschluss der Osmose die Resorption vermittelt. Es würde uns zu weit führen, diese Lehre näher zu entwickeln und auf die für und gegen dieselbe beigebrachten Beweise hier des Näheren einzugehen. Bezüglich dieser Streitfragen muss auf die Spezialarbeiten⁴⁾ und die Lehrbücher der Physiologie hingewiesen werden.

1) Wien. Sitzungsber. 77.

2) SCHIFF, PFLÜGER's Arch. 3; PREVOST und BINET, Compt. rend. 106; STADELMANN, vergl. Fussnote 1 S. 227.

3) Physiol. Chem. S. 348 u. f.

4) HEIDENHAIN, PFLÜGER's Arch. 43 u. 56; mit seinen Schülern: RÖHMANN, ebenda 41, GUMILEWSKI, ebenda 39. Vergl. ferner HAMBURGER, DU BOIS-REYMOND's Arch. 1896 und O. COHNHEIM, Zeitschr. f. Biologie 36.

Zehntes Kapitel.

Gewebe der Bindesubstanzgruppe.

I. Das Bindegewebe.

Die Formelemente des typischen Bindegewebes sind Zellen verschiedener Art von nicht näher erforschter Zusammensetzung und leimgebende Fibrillen, welche wie die Zellen in einer Grund- oder Interzellularsubstanz eingebettet liegen. Die Fibrillen bestehen aus *Kollagen*. Die Grundsubstanz enthält hauptsächlich *Mucin* und daneben die in der Parenchymflüssigkeit vorkommenden Eiweissstoffe, *Serumglobulin* und *Serumalbumin* (LOEBISCH¹⁾).

Das Bindegewebe enthält auch oft aus *Elastin* bestehende Fasern oder Bildungen in wechselnder, bisweilen so vorherrschender Menge, dass das Bindegewebe fast in elastisches Gewebe übergeht. Endlich kommt auch eine dritte Art von Fasern, die retikulirten Fasern, welche nach SIEGFRIED aus *Retikulin* bestehen, in dem retikulirten Gewebe vor.

Werden fein zerschnittene Sehnen mit kaltem Wasser oder Kochsalzlösung extrahirt, so werden die in der Nahrungsflüssigkeit gelösten Eiweissstoffe nebst ein wenig *Mucin* herausgelöst. Extrahirt man dann den Rückstand mit halb gesättigtem Kalkwasser, so löst sich das *Mucin* und kann mit überschüssiger Essigsäure aus dem filtrirten Auszuge gefällt werden. Der ausgelagte Rückstand enthält die Bindegewebsfibrillen nebst Zellen und elastischer Substanz.

Chemische
Bestand-
theile.

Die Bindegewebsfibrillen sind elastisch und quellen etwas im Wasser, stärker in verdünntem Alkali oder in Essigsäure auf. Sie schrumpfen dagegen durch Einwirkung von einigen Metallsalzen (wie Ferrosulfat oder Quecksilberchlorid) und von Gerbsäure, welche Stoffe mit dem *Kollagen* unlösliche Verbindungen eingehen. Unter diesen Verbindungen, welche die Fäulniss des *Kollagens* verhindern, hat die Verbindung mit Gerbsäure grosse technische Verwendung zur Herstellung des Leders gefunden. Bezüglich des Sehnenmucins

¹⁾ Zeitschr. f. physiol. Chem. 10.

vergl. oben p. 44 und bezüglich des Kollagens, des Glutins, des Elastins und des Retikulins p. 52—57.

Die unter dem Namen *Schleim-* oder *Gallertgewebe* beschriebenen Gewebe sind mehr durch ihre physikalischen als durch ihre chemischen Eigenschaften charakterisirt und sie sind überhaupt wenig studirt. So viel ist jedenfalls sicher, dass das Schleim- oder Gallertgewebe wenigstens in gewissen Fällen, wie bei den Akalephen, kein Mucin enthält.

Das zur Untersuchung der chemischen Bestandtheile des Gallertgewebes am leichtesten zugängliche Material ist der Nabelstrang. Das darin vorkommende Mucin ist schon oben, p. 45—46, besprochen worden. In dem Glaskörper hat C. TH. MÖRNER¹⁾ ein *Mukoid*, welches 12,27 p. c. Stickstoff und 1,19 p. c. Schwefel enthält, gefunden.

Junges Bindegewebe ist reicher an Mucin als älteres. Nach HALLIBURTON²⁾ enthält die Haut von sehr jungen Kindern als Mittel 7,66 und die von Erwachsenen nur 3,85 p. m. Mucin. Bei dem sogen. Myxoedem, bei welchem eine Neubildung von Bindegewebe in der Haut stattfindet, nimmt auch der Gehalt an Muciu zu.

II. Das Knorpelgewebe.

Dieses Gewebe besteht aus Zellen und einer ursprünglich hyalinen Grundsubstanz, die jedoch derart verändert werden kann, dass in ihr ein Netzwerk von elastischen Fasern oder auch Bindegewebsfibrillen auftreten.

Die Zellen, welche Alkalien und Säuren gegenüber als sehr widerstandsfähig sich erweisen, sind nicht näher untersucht. Die Grundsubstanz sollte der älteren Anschauung gemäss aus einem dem Kollagen analogen Stoff, dem *Chondrigen*, bestehen. Die Untersuchungen von MOROCHOWETZ u. A., besonders aber von C. TH. MÖRNER³⁾ haben jedoch dargethan, dass die Grundsubstanz des Knorpels aus einem Gemenge von Kollagen mit anderen Stoffen besteht.

Die Tracheal-, Thyreoideal-, Cricoideal- und Arytenoidealknorpel erwachsener Rinder enthalten nach MÖRNER in der Grundsubstanz vier Bestandtheile, nämlich das *Chondromukoid*, die *Chondroitinschwefelsäure*, das *Kollagen* und das *Albumoid*.

Chondromukoid. Dieser Stoff hat nach C. MÖRNER die Zusammensetzung **C** 47,30, **H** 6,42, **N** 12,58, **S** 2,42, **O** 31,28 p. c. Der Schwefel ist zum Theil locker gebunden und kann durch Einwirkung von Alkali abgespalten werden, zum Theil scheidet er sich beim Sieden mit Salzsäure als Schwefel-

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. **18**. S. 250.

2) Mucin in Myxoedema. Further Analyses. Kings College. Collect. Papers Nr. 1. 1893.

3) MOROCHOWETZ, Verhandl. d. naturh.-med. Vereins zu Heidelberg. **1** Hft. 5; MÖRNER, Skand. Arch. f. Physiol. **1**.

säure ab. Von verdünnten Alkalien wird das Chondromuköid zersetzt und liefert dabei Alkalialbuminat, Peptonsubstanzen, Chondroitinschwefelsäure, Schwefelalkali und etwas Alkalisulfat. Beim Sieden mit Säuren liefert es Acidalbuminat, Peptonsubstanzen, Chondroitinschwefelsäure und, in Folge der weiteren Zersetzung der letzteren, Schwefelsäure und eine reduzierende Substanz.

Zusammen-
setzung und
Spaltungs-
produkte.

Das Chondromuköid ist ein weisses, amorphes, sauer reagirendes Pulver, welches in Wasser unlöslich ist, nach Zusatz von wenig Alkali sich aber leicht löst. Diese Lösung wird von Essigsäure in grossem Ueberschuss und schon von kleinen Mengen Mineralsäure gefällt. Die Ausfällung kann von Neutralsalzen und von Chondroitinschwefelsäure verhindert werden. Die NaCl-haltige, mit HCl angesäuerte Lösung wird von Ferrocyankalium nicht gefällt. Fällungsmittel für das Chondromuköid sind dagegen: Alaun, Eisenchlorid, Bleizucker oder Bleiessig. Von Gerbsäure wird das Chondromuköid nicht gefällt und dasselbe kann sogar im Gegentheil die Ausfällung des Leimes durch Gerbsäure verhindern. Das Chondromuköid giebt die gewöhnlichen Farbenreaktionen der Eiweisskörper: mit Salpetersäure, Kupfersulfat und Alkali, dem MILLON'schen und dem ADAMKIEWICZ'schen Reagenze.

Eigen-
schaften des
Chondro-
muköides.

Chondroitinschwefelsäure, Chondroitinsäure. Diese Säure, welche in reinem Zustande aus dem Knorpel zuerst von C. MÖRNER dargestellt und von ihm als eine Aetherschwefelsäure erkannt wurde, kommt nach ihm, ausser in allen Arten von Knorpel, in der Tunica intima Aortae und spurenweise in der Knochensubstanz vor. K. MÖRNER hat sie in der Rinderniere und auch regelmässig im Menschenharn gefunden. Nach KRAWKOW, welcher sie im Ligamentum nuchae vom Rinde fand, stellt sie, mit Eiweiss verbunden, das Amyloid dar (vergl. S. 47), was ihr von ODDI¹⁾ beobachtetes Vorkommen in amyloiddegenerirten Lebern erklärt. Nach SCHMEDEBERG²⁾ hat die Säure die Formel $C_{18}H_{27}NSO_{17}$. Hinsichtlich der chemischen Konstitution dieser Säure haben die Untersuchungen von SCHMEDEBERG Folgendes ergeben.

Als nächste Spaltungsprodukte liefert die Säure Schwefelsäure und eine stickstoffhaltige Substanz, das Chondroitin, nach folgender Gleichung: $C_{18}H_{27}NSO_{17} + H_2O = H_2SO_4 + C_{18}H_{27}NO_{14}$. Aus dem Chondroitin, welches dem arabischen Gummi ähnelt und eine einbasische Säure ist, entstehen bei der Zerlegung mit verdünnten Mineralsäuren als Spaltungsprodukte Essigsäure und eine neue stickstoffhaltige Substanz, das Chondrosin, nach der Gleichung $C_{18}H_{27}NO_{14} + 3H_2O = 3C_2H_4O_2 + C_{12}H_{21}NO_{11}$. Das Chondrosin, welches ebenfalls eine gummiähnliche, in Wasser lösliche, einbasische Säure ist, reduziert Kupferoxyd in alkalischer Lösung etwas stärker als Glukose, ist dextrogyr und repräsentirt die von früheren Forschern im unreinen Zustande beim Sieden des Knorpels mit einer Säure erhaltene reduzierende Substanz. Die bei der

Chondroitin-
schwefel-
säure.

1) C. MÖRNER l. c. und Zeitschr. f. physiol. Chem. **20** u. **23**; K. MÖRNER, Skand. Arch. f. Physiol. **6**; KRAWKOW, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **40**; ODDI, ebenda **33**.

2) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **28**.

Zerlegung des Chondrosins mit Barythydrat entstehenden Produkte machen es wahrscheinlich, dass das Chondrosin die Atomgruppen der Glukuronsäure und des Glukosamins enthält.

Die Chondroitinschwefelsäure stellt ein weisses, amorphes Pulver dar, welches sehr leicht in Wasser zu einer sauren, bei genügender Konzentration klebrigen, einer Gummilösung ähnlichen Flüssigkeit sich löst. Fast sämtliche Salze sind in Wasser löslich. Die neutralisirte Lösung wird von Zinnchlorür, basischem Bleiacetat, neutralem Eisenchlorid und von Alkohol, bei Gegenwart von wenig Neutralsalz, gefällt. Dagegen wird die Lösung nicht von Essigsäure, Gerbsäure, Blutlaugensalz und Säure, Bleizucker, Quecksilberchlorid oder Silbernitrat gefällt. In Lösungen von Leim oder Eiweiss rufen angesäuerte Lösungen der chondroitinschwefelsauren Alkalisalze Niederschläge hervor.

Zur Reindarstellung des Chondromukoïds und der Chondroitinschwefelsäure extrahirt man nach MÖRNER den sehr fein zerhackten Knorpel mit Wasser, wobei die präformirte Chondroitinschwefelsäure nebst etwas Chondromukoïd gelöst wird. In diesem Wasserextrakte hindert die Chondroitinschwefelsäure die Ausfällung des Chondromukoïds mit einer Säure; setzt man aber dem Wasserauszuge 2—4 p. m. HCl zu und erwärmt darauf im Wasserbade, so scheidet sich nach und nach das Chondromukoïd aus, während in dem Filtrate die Chondroitinschwefelsäure und der Rest des Chondromukoïds zurückbleiben. Extrahirt man dann den mit Wasser ausgelaugten Knorpel bei Körpertemperatur mit Salzsäure von 2—3 p. m., bis das Kollagen in Leim umgesetzt und gelöst worden ist, so kann aus dem ungelösten Rückstande noch ein Rest des Chondromukoïds mit sehr verdünntem Alkali ausgezogen und aus dem alkalischen Extrakte mit einer Säure ausgefällt werden. Durch wiederholtes Auflösen in Wasser mit Hilfe von wenig Alkali, Ausfällung mit einer Säure und zuletzt Alkohol-Aetherbehandlung kann das Chondromukoïd gereinigt werden.

Die Chondroitinschwefelsäure, die präformirte Säure ebenso wie die, welche durch Zersetzung des Chondromukoïds entsteht, erhält man durch Auslaugen des Knorpels mit Kalilauge von 5 p. c. Aus der Lösung entfernt man das durch Zersetzung des Chondromukoïds entstandene Alkalialbuminat durch Neutralisation, fällt dann das Pepton mit Gerbsäure, entfernt den Ueberschuss der letzteren mit Bleizucker und entbleit dann das Filtrat mit Schwefelwasserstoff. Behufs der weiteren Reinigung fällt man die Säure mit Alkohol, löst den Niederschlag in Wasser, dialysirt diese Lösung energisch, fällt dann wieder mit Alkohol, wiederholt das Lösen in Wasser und Ausfällen mit Alkohol noch einige Male und behandelt zuletzt die Säure mit Alkohol-Aether.

SCHMIEDEBERG stellt die Säure aus dem Knorpel der Nasenscheidewand des Schweines nach folgendem Prinzip dar. Der fein zertheilte Knorpel wird erst der künstlichen Pepsinverdauung unterworfen und darauf wird er mit Wasser sorgfältig ausgewaschene, ungelöste Rückstand mit Salzsäure von 2—3 p. c. behandelt. Die salzsäurehaltige, trübe Flüssigkeit wird mit Alkohol (etwa $\frac{1}{4}$ Vol.) gefällt und das klare Filtrat mit reichlichen Mengen absoluten Alkohols und etwas Aether versetzt. Der hierbei entstehende, erst mit Alkohol behandelte und dann mit Wasser genau ausgewaschene Niederschlag, welcher hauptsächlich eine Verbindung oder ein Gemenge von Chondroitinschwefelsäure und Leimpepton („Peptochondrin“) enthält, wird nun in alkalihaltigem Wasser gelöst. Aus dieser alkalischen Lösung kann man die basische Alkaliverbindung durch

Eigen-
schaften.

Darstellung
des
Chondro-
mukoïds.

Darstellung
der
Chondroitin-
schwefel-
säure.

Alkoholzusatz ausscheiden (wobei das Leimpeptonalkali gelöst bleibt) und durch wiederholtes Auflösen in alkalibaltigem Wasser und Ausfällen mit Alkohol reinigen. Um ganz chondroitinfreie Präparate zu erhalten, stellt man jedoch vortheilhafter aus der alkalischen Lösung die Kalium-Kupferverbindung der Säure dar durch abwechselnden Zusatz von Kupferacetat und Kali und Ausfällung mit Alkohol. Bezüglich der näheren Details muss auf die Originalabhandlung verwiesen werden.

Das *Kollagen* des Knorpels giebt nach MÖRNER einen Leim, welcher nur 16,4 p. c. N enthält und welcher wohl kaum mit dem gewöhnlichen Glutin identisch sein dürfte.

Kollagen
des
Knorpels.

In den obengenannten Knorpeln erwachsener Thiere finden sich die Chondroitinschwefelsäure und das Chondromukoïd, vielleicht auch das Kollagen, um die Zellen herum gelagert als rundliche Ballen oder Klümpchen, welche die Zellen umschliessen. Diese Ballen (*Chondrinballen* MÖRNER's), welche von Methylviolett blau gefärbt werden, liegen ihrerseits in den Maschen eines Balkenwerkes, welches aus Albumoïd besteht und von Tropäolin gefärbt wird.

Chondrin-
ballen.

Das *Albumoïd* ist eine stickstoffhaltige Substanz, welche lose gebundenen Schwefel enthält. Das Albumoïd ist schwer löslich in Säuren und Alkalien und ist in vieler Hinsicht dem Keratin ähnlich, von dem es indessen durch Löslichkeit in Magensaft sich unterscheidet. In anderer Hinsicht wiederum ähnelt es mehr dem Elastin, unterscheidet sich aber von diesem durch den Gehalt an Schwefel. Das Albumoïd giebt die Farbenreaktionen des Eiweisses.

Albumoïd

Zur Darstellung des Knorpelleimes und des Albumoïds kann man auf folgende Weise verfahren (MÖRNER). Man entfernt zuerst das Chondromukoïd und die Chondroitinschwefelsäure durch Extraktion mit schwacher Kalilauge (0,2—0,5 p. c.), wäscht aus den Knorpelresten das Alkali mit Wasser weg und kocht dann mit Wasser im PAPIN's Digestor. Das Kollagen geht dabei als Leim in Lösung, während das Albumoïd ungelöst (von Knorpelzellen jedoch verunreinigt) zurückbleibt. Der Leim kann durch Ausfällung mit Natriumsulfat, bis zur Sättigung in die schwach angesäuerte Lösung eingetragen, Auflösung des Niederschlages in Wasser, energische Dialyse und Ausfällung mit Alkohol gereinigt werden.

Darstellung
des Knorpel-
leimes u. des
Albumoïds.

In dem jungen Knorpel findet sich nach MÖRNER kein Albumoïd, sondern nur die drei erstgenannten Bestandtheile. Trotzdem enthält der junge Knorpel etwa dieselbe Menge von Stickstoff und Mineralstoffen wie der ältere. Der Knorpel einer Roche (*Raja batias* Lin.), welcher von LÖNNBERG¹⁾ untersucht wurde, enthielt kein Albumoïd, nur wenig Chondromukoïd aber viel Chondroitinschwefelsäure und Kollagen.

In frischem Rippenknorpel vom Menschen fand HOPPE-SEYLER 676,7 p. m. Wasser, 301,3 p. m. organische und 22 p. m. anorganische, im Kniegelenkknorpel, dagegen 735,9 p. m. Wasser, 248,7 p. m. organische und 15,4 p. m. anorganische Substanz. Im Kehlkopfknorpel vom Rind fand PICKARDT²⁾

1) Vergl. MALY's Jahresber. 19 S. 325.

2) HOPPE-SEYLER, cit. nach KÜHNE's Lehrb. d. physiol. Chem. S. 387; PICKARDT, Centralbl. f. Physiol. 6. S. 735.

Zusammensetzung des Knorpels.

402—574 p. m. Wasser und 72,86 p. m. Asche, darunter kein Eisen. Die Asche des Knorpels enthält bedeutende Mengen (sogar 800 p. m.) Alkalisulfat, welches indessen nicht als präformirt anzusehen ist, sondern wenigstens zum allergrössten Theil aus der Chondroitinschwefelsäure und dem Chondromukoid beim Einäschern entstanden ist. Die Analysen der Knorpelasche können in Folge hiervon keine richtige Vorstellung von dem Gehalte des Knorpels an Mineralstoffen liefern.

Kornea.

Die **Kornea**. Das Kornealgewebe, welches von mehreren Forschern in chemischer Hinsicht als dem Knorpel verwandt angesehen worden ist, enthält Spuren von Eiweiss und, als Hauptbestandtheil, ein *Kollagen*, welches nach C. TH. MÖRNER¹⁾ 16,95 p. c. N enthält. Daneben kommt nach MÖRNER auch ein *Mukoid* von der Zusammensetzung C 50,16; H 6,97; N 12,79 und S 2,07 p. c. vor. Beim Sieden mit einer verdünnten Mineralsäure wird aus diesem Mukoid eine reduzierende Substanz erhalten. Die von anderen Forschern in der Kornea gefundenen Globuline rühren nach MÖRNER nicht von der Grundsubstanz, sondern von der Epithelialschicht her. Die DESCOMET'sche Haut besteht nach MÖRNER aus einem *Membranin* (vergl. Kap. 2 S. 46), welches 14,77 p. c. N und 0,90 p. c. S enthält.

In der Kornea des Ochsens fand Hts²⁾ 758,3 p. m. Wasser, 203,8 p. m. leimgebende Substanz, 28,4 p. m. andere organische Substanz nebst 8,1 p. m. löslichen und 1,1 p. m. unlöslichen Salzen.

III. Das Knochengewebe.

Das eigentliche Knochengewebe, wenn es von anderen in den Knochen vorkommenden Bildungen, wie Knochenmark, Nerven und Blutgefässen frei ist, besteht aus Zellen und Grundsubstanz.

Knochenzellen.

Die *Zellen* sind hinsichtlich ihrer chemischen Zusammensetzung nicht näher untersucht. Beim Sieden mit Wasser liefern sie keinen Leim. Sie enthalten kein Keratin, welches überhaupt in der Knochensubstanz nicht vorkommen soll (HERBERT SMITH³⁾), enthalten aber vielleicht eine elastinähnliche Substanz.

Osseïn.

Die *Grundsubstanz* des Knochengewebes enthält zwei Hauptbestandtheile, nämlich eine organische Substanz, das *Osseïn*, und die in ihr eingelagerten oder mit ihr verbundenen Kalksalze, die sog. *Knochenerde*. Behandelt man Knochen bei Zimmertemperatur mit verdünnter Salzsäure, so werden die Kalksalze herausgelöst und das Osseïn bleibt als eine elastische Masse von der Form der Knochen zurück. Dieses Osseïn betrachtet man allgemein als mit dem Kollagen des Bindegewebes identisch.

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. 18.

2) Cit. nach GAMGEE: Physiol. Chemistry 1880. S. 451.

3) Zeitschr. f. Biologie 19.

Der anorganische Bestandtheil des Knochengewebes, die sog. *Knochenerde*, welche nach dem vollständigen Verbrennen der organischen Substanz als eine weisse, spröde Masse zurückbleibt, besteht überwiegend aus Calcium und Phosphorsäure, enthält aber auch Kohlensäure nebst untergeordneten Mengen Magnesium, Chlor und Fluor. Das Eisen, welches man in der Knochenasche gefunden hat, gehört, wie es scheint, nicht der eigentlichen Knochen-Knochen-
erde.substanz, sondern der Ernährungsflüssigkeit oder den übrigen Bestandtheilen der Knochen an. Das in Spuren vorkommende Sulfat rührt von der Chondroitinschwefelsäure her (MÖRNER¹). Nach GABRIEL²) sind Kalium und Natrium wesentliche Bestandtheile der Knochenerde.

Bezüglich der Art und Weise, wie die Mineralstoffe des Knochengewebes an einander gebunden sind, geben die Ansichten etwas auseinander. Das Chlor soll in apatitähnlicher Bindung vorkommen ($\text{CaCl}_2, 3\text{Ca}_3\text{P}_2\text{O}_8$). Sieht man von dem Magnesium, dem Chlor und dem nach GABRIEL nur spurenweise vorkommenden Fluor ab, so kann man sich denken, dass die übrigen Mineralstoffe die Verbindung $3(\text{Ca}_3\text{P}_2\text{O}_8)\text{CaCO}_3$ darstellen. Nach GABRIEL findet die Zusammensetzung der Knochen- und Zahnasche ihren einfachsten Ausdruck in der Formel $(\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 + \text{Ca}_3\text{HP}_3\text{O}_{13} + \text{aqu})$, in welcher 2—3 p. c. Kalk durch Magnesia, Kali und Natron und 4—6 p. c. Phosphorsäure durch Kohlensäure, Chlor und Fluor vertreten sind.

Analysen der Knochenerde haben gelehrt, dass die Mineralbestandtheile in einem ziemlich konstanten Mengenverhältniss, welches auch bei verschiedenen Thieren ziemlich dasselbe ist, zu einander stehen. Als Beispiele von der Zusammensetzung der Knochenerde werden hier folgende Analysen von ZALESKY³) angeführt. 1000 Theile Knochenerde enthielten:

	Menschen	Ochsen	Schildkröten	Meerschweinchen	
Calciumphosphat $\text{Ca}_3\text{P}_2\text{O}_8$	838,9	860,9	859,8	873,8	Zusammensetzung der Knochen-erde.
Magnesiumphosphat $\text{Mg}_3\text{P}_2\text{O}_8$	10,4	10,2	13,6	10,5	
Calcium, an CO_2 , Fl und Cl gebunden	76,5	73,6	63,2	70,3	
CO_2	57,3	62,0	52,7	—	
Chlor	1,8	2,0	—	1,3	
Fluor	2,3	3,0	2,0	—	

Bei dem Veraschen entweicht jedoch stets etwas CO_2 , so dass die Knochenasche nicht die gesammte CO_2 der Knochensubstanz enthält.

AD. CARNOT⁴) fand für die Asche der Knochen von Mensch, Ochs und Elephant folgende Zusammensetzung:

	Mensch	Ochs	Elephant
	Femur (Körper)	Femur (Kopf)	Femur
Calciumphosphat	874,5	878,7	900,3
Magnesiumphosphat	15,7	17,5	19,6
Calciumfluorid	3,5	3,7	4,7
Calciumchlorid	2,3	3,0	2,0
Calciumkarbonat	101,8	92,3	72,7
Eisenoxyd	1,0	1,3	1,5

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. 23.

2) Ebenda 18, wo auch die einschlägige Litteratur sich findet.

3) HOPPE-SEYLER, Med. chem. Untersuch., S. 19.

4) Compt. rend. 114

Die Menge der organischen Substanz der Knochen, als Gewichtsverlust beim Glühen berechnet, schwankt etwa zwischen 300—520 p. m. Diese Schwankungen erklären sich theils aus der Schwierigkeit, die Knochen-Substanz durch Trocknen ganz wasserfrei zu erhalten, und theils durch den sehr wechselnden Gehalt verschiedener Knochen an Blutgefässen, Nerven, Marksubstanz u. dgl. Von einem wechselnden Gehalte an diesen Bildungen hängt wahrscheinlich auch der ungleiche Gehalt an organischer Substanz, welchen man in den kompakten und spongiosen Theilen desselben Knochens, wie auch in Knochen von verschiedenen Entwicklungsperioden derselben Thierart gefunden hat, ab. Das Dentin, welches verhältnissmässig reines Knochengewebe ist, enthält nur 260 bis 280 p. m. organische Substanz und nach HOPPE-SEYLER¹⁾ ist es deshalb wahrscheinlich, dass die ganz reine Knochen-Substanz eine konstante Zusammensetzung hat und nur etwa 250 p. m. organische Substanz enthält. Die Frage, ob diese Substanz mit der Knochen-erde chemisch verbunden oder nur innig gemengt vorkomme, ist nicht entschieden.

Menge der organischen Substanz des Knochen-gewebes.

Knochen-mark.

Die Ernährungsfähigkeit, welche die Masse des Knochens durchtränkt, hat man nicht isoliren können und man weiss nur, dass sie etwas Eiweiss und ausserdem auch etwas NaCl und Alkalisulfat enthält. Das gelbe Knochenmark enthält überwiegend Fett, welches aus Olein, Palmitin und Stearin besteht und welches nach ZINK²⁾ von dem Fette anderer Körpertheile desselben Thieres durch eine höhere Acetylzahl sich unterscheidet. Eiweiss hat man besonders in dem sogenannten rothen Marke der spongiosen Knochen gefunden. Das Eiweiss besteht aus einem bei 47 bis 50° C. gerinnenden Globulin (FORREST) und einem Nukleoprotein mit 1,6 p. e. Phosphor (HALLIBURTON³⁾) nebst Spuren von Albumin. Ausserdem enthält das Knochenmark sogen. Extraktivstoffe, wie Milchsäure, Hypoxanthin und Cholesterin, meistens aber Stoffe unbekannter Art.

Die verschiedene quantitative Zusammensetzung der verschiedenen Knochen des Skelets rührt wahrscheinlich von einem verschiedenen Gehalte derselben an anderen Bildungen, wie Knochenmark, Blutgefässen u. a. her. Derselbe Umstand bedingt auch allem Anscheine nach den grösseren Gehalt der spongiosen Knochenpartien an organischer Substanz, den kompakten gegenüber. SCHRODT⁴⁾ hat an einem und demselben Thiere (Hund) vergleichende Analysen der verschiedenen Theile des Skelets ausgeführt und dabei wesentliche Unterschiede gefunden. Der Wassergehalt der frischen Knochen schwankte zwischen 138 und 443 p. m. Die Knochen der Extremitäten und des Schädels enthielten 138 bis 222, die Rückenwirbel 168—443 und die Rippen 324—356 p. m. Wasser. Der Fettgehalt schwankte zwischen 13 und 269 p. m. Die grösste Fettmenge, 256—269 p. m., wurde in den langen, rohrförmigen Knochen gefunden, während in den kleinen, kurzen Knochen nur 13—175 p. m. Fett gefunden wurden. Die Menge der organischen Substanz, auf die frischen Knochen berechnet, war 150—300 p. m und die Menge der Mineralbestandtheile 290—563 p. m. Die grösste Menge Knochen-erde wurde nicht, wie sonst

Zusammensetzung der verschiedenen Knochen des Skelets.

1) *Physiol. Chem.* 8. 102—104.

2) *Vergl. Chem. Centralbl.* 1897, I. S. 296

3) *FORREST, Journ. of Physiol.* 17. *HALLIBURTON, ebenda* 18.

4) *Cit. nach MALY's Jahresber.* 6.

allgemein angenommen worden ist, in dem Femur, sondern in den drei ersten Halswirbeln gefunden. Bei den Vögeln sind die Röhrenknochen reicher an Mineralsubstanzen als die platten Knochen (DÜRING) und den höchsten Gehalt daran hat man in dem Humerus gefunden (HILLER, DÜRING¹⁾.

Ueber die Zusammensetzung der Knochen in verschiedenen Altern liegen nur spärliche Angaben vor. Durch Analysen von E. VOLT an Knochen von Hunden und von BRUBACHER an Knochen von Kindern weiss man indessen, dass das Skelet mit zunehmendem Alter ärmer an Wasser und reicher an Asche wird. GRAFFENBERGER²⁾ fand, dass bei Kaninchen höheren Alters, nämlich von 6¹/₂ bis 7¹/₂ Jahren, die Knochen nur 140—170 p. m. Wasser enthalten, während der Gehalt an Wasser in den Knochen ausgewachsener Kaninchen im Alter von 2—4 Jahren 200—240 p. m. beträgt. Die Knochen älterer Kaninchen sollen auch mehr kohlen-saures und weniger phosphorsaures Calcium enthalten.

Zusammen-
setzung der
Knochen.

Die Zusammensetzung der Knochen verschiedener Thierklassen ist nur wenig bekannt. Die Knochen der Vögel sollen im Allgemeinen etwas mehr Wasser als die der Säugthiere enthalten und die Knochen der Fische sollen die wasserreichsten sein. Die Knochen der Fische und Amphibien enthalten umgekehrt eine grössere Menge organische Substanz. Die Knochen der Pachydermen und der Cetaceen sollen viel Calciumkarbonat enthalten; die der körnerfressenden Vögel enthalten stets Kieselsäure. Die Knochenasche der Amphibien und Fische enthält Natriumsulfat. Die Knochen der Fische scheinen im Allgemeinen mehr lösliche Salze als die anderer Thiere zu enthalten.

Knochen
verschiede-
ner Thiere.

Um den Stoffwechsel der Knochen zu studiren, hat man eine Menge Fütterungsversuche mit kalkreicher, bezw. kalkarmer Nahrung ausgeführt. Die Ergebnisse sind aber oft zweideutig oder widersprechend gewesen. Auch die Versuche, den Kalk der Knochen durch andere alkalische Erden oder durch Thonerde zu substituiren, haben nicht eindeutige Resultate geliefert³⁾. Nach dem Eingeben von Krapp hat man die Knochen der Versuchsthiere nach einigen Tagen oder Wochen roth gefärbt gefunden; aber auch diese Versuche haben zu keinen sicheren Aufschlüssen über das Wachstum der Knochen oder den Stoffwechsel derselben geführt.

Stoff-
wechsel der
Knochen.

Unter pathologischen Verhältnissen, wie bei der Rachitis und der Knochen-erweichung, hat man angeblich in den Knochen ein Ossein gefunden, welches beim Sieden mit Wasser keinen typischen Leim gab. Sonst scheinen die pathologischen Verhältnisse hauptsächlich auf die quantitative Zusammensetzung der Knochen und besonders auf das Verhältniss zwischen organischer und anorganischer Substanz einzuwirken. Bei Exostosen und Osteosklerosen ist der Gehalt an organischer Substanz gewöhnlich vermehrt. In der Rachitis und der Osteomalacie ist die Menge der Knochenerde bedeutend vermindert. Durch Fütterung mit kalkarmer Nahrung hat man versucht, die Thiere rachitisch zu machen. Bei Versuchen an erwachsenen Thieren hat man hierbei einander widersprechende

Patholo-
gische Ver-
änderungen.

1) HILLER, cit. nach MALY's Jahresber. 14. DÜRING, Zeitschr. f. physiol. Chem. 23.

2) VOLT, Zeitschr. f. Biologie 16; BRUBACHER, ebenda 27; GRAFFENBERGER in MALY's Jahresber. 21.

3) Vergl. H. WEISKE, Zeitschr. f. Biologie 31.

Wirkung
kalksalz-
armer Nahr-
ung.

Versuchsergebnisse erhalten. Bei jungen, noch im Wachstum begriffenen Thieren hat ERWIN VÖRT¹⁾ dagegen durch Mangel an Kalksalzen in der Nahrung rachitisähnliche Veränderungen hervorrufen können. Bei erwachsenen Thieren wurden die Knochen zwar auch in Folge des Mangels an Kalksalzen nach längerer Zeit verändert, aber sie wurden nicht weich, sondern nur dünner, osteoporotisch. Die Versuche, durch Zusatz von Milchsäure zu der Nahrung die Kalksalzen aus den Knochen zu entfernen (HEITZMANN, HEISS, BAGINSKY²⁾), haben ebenfalls zu nicht ganz eindeutigen Resultaten geführt. Dagegen hat WEISKE durch Beigabe von verdünnter Schwefelsäure oder von Mononatriumphosphat zu dem Futter (vorausgesetzt, dass dieses selbst nicht eine alkalische Asche liefert) beim Schafe und Kaninchen den Mineralstoffgehalt der Knochen herabsetzen können. Bei längerer und ausschliesslicher Verabreichung von Futtermitteln, welche eine Asche von saurer Reaktion liefern (Cerealienkörner) hat WEISKE ferner selbst bei ausgewachsenen Herbivoren eine Verarmung der Knochen an Mineralsubstanzen beobachtet³⁾. Einige Forscher sind übrigens der Ansicht, dass in der Rachitis und ebenso in der Osteomalacie eine Auflösung der Kalksalze durch Milchsäure in den Knochen geschehe. Man beruft sich hierbei auf den Umstand, dass O. WEBER und C. SCHMIDT⁴⁾ in der cystenartig veränderten Knochensubstanz der osteomalacischen Knochen Milchsäure gefunden haben.

Osteo-
malacie.

Gegen die Möglichkeit, dass bei der Osteomalacie Kalksalze von der Milchsäure gelöst und aus den Knochen weggeführt werden, haben hervorragende Forscher sich ausgesprochen. Sie haben nämlich hervorgehoben, dass die von der Milchsäure gelösten Kalksalze bei der Neutralisation der Säure durch das alkalische Blut sich wieder ausscheiden müssen. Ein solcher Einwand ist jedoch von keiner grösseren Bedeutung, weil das alkalische Blutserum in nicht geringem Grade die Fähigkeit Erdphosphate in Lösung zu halten hat. Gegen die Annahme einer Lösung der Kalksalze durch Milchsäure bei der Osteomalacie sprechen dagegen entschieden die Untersuchungen von LEVY⁵⁾. Er hat nämlich gefunden, dass das normale Verhältniss $6\text{PO}_4 : 10 \text{Ca}$ auch bei der Osteomalacie in allen Theilen der Knochen erhalten geblieben ist, was natürlich nicht der Fall sein könnte, wenn eine Lösung der Knochenerde durch eine Säure stattfände. Die Abnahme der Phosphate erfolgt in demselben quantitativen Verhältnisse wie die der Karbonate, und bei der Osteomalacie geschieht also nach LEVY der Knochenabbau nach Art einer wirklichen Entkalkung, indem ein Molekül des Phosphatkarbonates nach dem anderen entfernt wird.

1) Zeitschr. f. Biologie **16**.

2) HEITZMANN, MALY's Jahresber. **3**, S. 229; HEISS, Zeitschr. f. Biologie **12**; BAGINSKY, VIRCHOW's Arch. **87**.

3) Vergl. MALY's Jahresber. **22**; ferner WEISKE, Zeitschr. f. physiol. Chem. **20** und Zeitschr. f. Biologie **31**.

4) Cit. nach v. GORUP-BESANEZ: Lehrb. d. physiol. Chem. 4. Aufl.

5) Zeitschr. f. physiol. Chem. **19**.

In der Rachitis hat man eine zwischen 664 und 811 p. m. schwankende Menge organischer Substanz gefunden. Die Menge der anorganischen Stoffe war 189—336 p. m. Diese Zahlen beziehen sich, wie leicht ersichtlich, auf wasserfreie Substanz. Nach BRUBACHER sind rachitische Knochen reicher an Wasser und ärmer an Mineralstoffen, insbesondere Calciumphosphat, als die Knochen gesunder Kinder. Der Rachitis gegenüber zeichnet sich die Osteomalacie nicht selten durch einen bedeutenden Fettgehalt der Knochen, 230—290 p. m., aus; im Uebrigen scheint aber die Zusammensetzung so sehr zu schwanken, dass die Analysen nur wenig belehrend sind. In einem Falle von Osteomalacie fand CHABRIÉ¹⁾ in einem Knochen einen grösseren Gehalt an Magnesium wie an Calcium. Die Asche enthielt nämlich 417 p. m. Phosphorsäure, 222 p. m. Kalk, 269 p. m. Magnesia und 86 p. m. Kohlensäure.

Rachitis.

Das **Zahngewebe** schliesst sich in chemischer Hinsicht an das Knochengewebe nahe an.

Von den drei Hauptbestandtheilen der Zähne, dem Dentin, dem Schmelze und dem Cement ist der letztgenannte Bestandtheil, das *Cement*, als echtes Knochengewebe zu betrachten und als solches gewissermassen schon besprochen worden. Das *Dentin* hat, der Hauptsache nach, dieselbe Zusammensetzung wie das Knochengewebe, ist aber etwas ärmer an Wasser. Die organische Substanz giebt beim Kochen Leim, dabei werden aber die Zahnrohren nicht gelöst und sie können demnach nicht aus Kollagen bestehen. In dem Dentin hat man 260—280 p. m. organische Substanz gefunden. Der *Schmelz* ist eine Epithelialbildung mit grossem Reichthum an Kalksalzen. Der Natur und Abstammung des Schmelzes entsprechend liefert die organische Substanz desselben keinen Leim. Der vollständig ausgebildete Schmelz ist das wasserärmste, härteste und an Mineralstoffen reichste Gewebe des Körpers. Bei erwachsenen Thieren enthält er fast kein Wasser, und der Gehalt an organischer Substanz beträgt nach den gewöhnlichen Angaben 20—40 p. m. Nach TOMES²⁾ soll indessen der Schmelz keine wägbare Menge organischer Substanz enthalten und was man früher als organische Substanz (Gewichtsverlust beim Glühen) betrachtet hat, soll nach ihm nur Wasser sein. Das Mengenverhältniss des Calciums und der Phosphorsäure ist nach HOPPE-SEYLER'S Analysen etwa dasselbe wie in der Knochenerde. Der Gehalt an Chlor ist nach HOPPE-SEYLER³⁾ ein auffallend hoher, 0,3—0,5 p. c.

Das Zahngewebe.

CARNOT⁴⁾, welcher das Dentin des Elefanten untersucht hat, fand in der Asche desselben 4,3 p. m. Calciumfluorid. In dem Elfenbein fand er nur 2,0 p. m. Das Dentin des Elefanten ist reich an Magnesiumphosphat, was in noch höherem Grade von dem Elfenbein gilt.

Der Gehalt an Fluor ist nach GABRIEL sehr gering und beträgt in Rinderzähnen höchstens 1 p. m. Er ist weder in den Zähnen überhaupt noch in dem Schmelze grösser als in den Knochen. Nach GABRIEL ist ferner in dem Phosphate im Schmelze eine auffällig geringe, im Zahnbein eine auffällig grosse Menge von Kalk durch Magnesia ersetzt.

1) CHABRIÉ, Les phénomènes chim. de l'ossification. Paris 1895. S. 65.

2) Journ. of Physiol. 19.

3) Physiol. Chem. S. 180.

4) Compt. rend. 114.

IV. Das Fettgewebe.

Die Membran der Fettzellen widersteht der Einwirkung von Alkohol und Aether. Sie wird weder von Essigsäure noch von verdünnten Mineralsäuren gelöst, löst sich aber in künstlichem Magensaft. Vielleicht besteht sie aus einer dem Elastin nahe verwandten Substanz. Der Inhalt der Fettzellen besteht ausser von Fett von einem gelben Farbstoff, welcher beim Abmagern weniger rasch als das Fett schwindet, weshalb auch das Unterhautzellgewebe sehr magerer Leichen eine dunkelorange-rothe Farbe hat. Die nach vollständigem Verschwinden des Fettes zurückbleibenden fettarmen oder fast fettfreien Zellen, die „serumhaltigen Fettzellen“, haben wie es scheint ein eiweisshaltiges, wasserreiches Protoplasma.

Das Fettgewebe enthält um so weniger Wasser je reicher an Fett es ist. SCHULZE und REINECKE¹⁾ fanden in 100 Theilen

Fettgewebe.	Fettgewebe von	Wasser	Membrane	Fett
	Ochsen	99,7	16,6	883,7
	„ „ Schaf	104,8	16,4	878,8
	„ „ Schwein	64,4	13,6	922,0

Das in den Fettzellen enthaltene Fett besteht hauptsächlich aus Triglyceriden der Stearin-, Palmitin- und Oelsäure. Ausserdem kommen besonders in gewissen Fetten auch Glyceride anderer Fettsäuren vor (vergl. Kap. 4). In allem Thierfett sind übrigens, wie zuerst von FR. HOFMANN²⁾ besonders gezeigt wurde, auch freie, nicht flüchtige Fettsäuren in geringer Menge vorhanden.

Das Menschenfett soll im Allgemeinen reich an Olein, gegen 70 p. c. beim Erwachsenen, sein. Beim Neugeborenen ist nach KNÖPFELMACHER³⁾ das Fett ärmer an Oelsäure als beim Erwachsenen, indem die Menge dieser Säure bei jenem nur etwa 43,3 p. c. sämmtlicher Fettsäuren beträgt. Der Gehalt an Oelsäure nimmt dann bis gegen Ende des ersten Jahres zu, wo er derselbe wie beim Erwachsenen (65 p. c.) ist. Bei den Hausthieren hat das Fett nach AMTHOR und ZINK⁴⁾ eine weniger örlartige Konsistenz und eine niedrigere Jod- und Acetylzahl als bei den entsprechenden, wild lebenden Thieren. Das Fett der kaltblütigen Thiere ist besonders reich an Olein.

Die Eigenschaften des Fettes im Allgemeinen und der drei wichtigsten Fettarten insbesondere sind schon in einem vorigen Kapitel abgehandelt worden, weshalb auch das Hauptinteresse hier an die Entstehung des Gewebefettes sich anknüpft.

Die Abstammung des Fettes im Organismus kann eine verschiedene sein. Das Fett des Thierkörpers kann nämlich theils aus resorbirtem, in den

1) Annal. d. Chem. u. Pharm. **142**,

2) LUDWIG-Festschrift 1874. Leipzig (Vogel).

3) Vergl. Fussnote 1 S. 93.

4) Zeitschr. f. analyt. Chem. **36**.

Gewebe deponirtem Nahrungsfett und theils aus in dem Organismus aus anderen Stoffen, Eiweisskörpern oder Kohlehydraten, entstandenem Fett bestehen.

Dass das im Darmkanale resorbirte Fett der Nahrung von den Geweben zurückgehalten werden kann, ist auf verschiedene Weise gezeigt worden. RADZIEJEWSKI, LEBEDEFF und MUNK¹⁾ haben Hunde mit fremdem Fett, wie Leinöl Hammeltalg und Rüböl gefüttert und darnach das verfütterte Fett in den Geweben wiedergefunden. HOFMANN liess Hunde so lange hungern, bis sie anscheinend ihr eigenes Körperfett verloren hatten, und fütterte sie dann mit grossen Mengen Fett und nur wenig Eiweiss. Da die Thiere später getödtet wurden, fand er in ihnen eine so grosse Menge Fett, dass sie, eine Fettbildung von Eiweiss angenommen, lange nicht von dem aufgenommenen Eiweiss hätte gebildet sein können, sondern zum wesentlichen Theil von dem mit der Nahrung aufgenommenen Fette herrühren musste. Zu ähnlichen Resultaten bezüglich des Verhaltens des resorbirten Fettes im Organismus gelangten auch PETTENKOFER und VOIT²⁾ in ihren nach einer anderen Methode ausgeführten Versuchen. Endlich hat auch MUNK³⁾ gefunden, dass bei Verfütterung von freien Fettsäuren diese ebenfalls in den Geweben abgelagert werden, aber nicht als solche, sondern erst nachdem sie auf dem Wege vom Darne zum Ductus thoracicus eine Synthese mit Glycerin zu Neutralfett erfahren haben. In der letzten Zeit haben endlich CORONEDI und MARCHETTI und besonders WINTERNITZ⁴⁾ gezeigt, dass auch jodirtes Fett aus dem Darmkanale aufgenommen wird und in den verschiedenen Organen zum Ansatz gelangen kann.

Ursprung
des Fettes
in Thier-
körper.

Als Mutterstoffe des im Organismus gebildeten Fettes können die Eiweissstoffe und die Kohlehydrate in Betracht kommen.

Einen Beweis für die *Fettbildung aus Eiweiss* hat man in der Entstehung des sogen. Leichenwachses, Adipocire, einer aus reichlichen Mengen Fettsäuren, Ammoniak- und Kalkseifen bestehenden Masse, in welche eiweissreiche Leichentheile bisweilen umgewandelt werden, sehen wollen. Die Beweiskraft dieser Beobachtung ist jedoch vielfach angezweifelt worden und man hat die Entstehung des Leichenwachses in verschiedener Weise zu erklären versucht. Nach den Untersuchungen von KRATTER und K. B. LEHMANN will es jedoch scheinen, als wäre es auf experimentellem Wege gelungen, eiweissreiche thierische Gewebe (Muskeln) durch anhaltende Einwirkung von Wasser in Leichenwachs umzuwandeln. Abgesehen davon, dass, wie SALKOWSKI⁵⁾ gezeigt hat, bei der Entstehung des Leichenwachses das Fett selbst in der Weise sich betheiligen kann, dass das Olein unter Bildung von festen Fettsäuren sich

Leichen-
wachs.

1) RADZIEJEWSKI, VIRCHOW's Arch. **43**; MUNK, ebenda **95**; LEBEDEFF, PFLÜGEE's Arch. **31**.

2) HOFMANN, Zeitschr. f. Biologie **8**. PETTENKOFER und VOIT, ebenda **9**.

3) VIRCHOW's Arch. **80**.

4) CORONEDI und MARCHETTI cit. bei WINTERNITZ, Zeitschr. f. physiol. Chem. **24**.

5) KRATTER, Zeitschr. f. Biologie **16**; LEHMANN, Sitzungsber. d. Würzb. phys.-med. Gesellsch. 1888. SALKOWSKI, VIRCHOW-Festschrift 1891.

zersetzt, ist hierbei aber zu bedenken, dass bei der Leichenwachsbildung niedere Organismen unzweifelhaft mitbetheiligt sind. Aus diesem und anderen Gründen ist auch die Beweiskraft des Leichenwachses für eine Fettbildung aus Eiweiss von mehreren Forschern bestritten worden.

Ein anderer, der pathologischen Chemie entlehnter Beweis für eine Fettbildung aus Eiweiss ist die Fettdegeneration. Besonders auf Grund der Untersuchungen von BAUER an Hunden und LEO an Frösehen hatte man nämlich angenommen, dass wenigstens bei der akuten Phosphorvergiftung eine Fettdegeneration mit Fettbildung auf Kosten des Eiweisses geschieht. Sowohl gegen diese älteren wie gegen die neuen, von POLIMANTI ausgeführten Untersuchungen, welche eine Fettbildung aus Eiweiss bei der Phosphorvergiftung beweisen sollen, sind indessen von PFLÜGER¹⁾ so schwer wiegende Einwendungen erhoben worden, dass man eine solche Fettbildung nicht als bewiesen betrachten kann

Einen anderen, mehr direkten Beweis für eine Fettbildung aus Eiweiss hat HOFMANN²⁾ zu liefern versucht. Er experimentirte mit Fliegenmaden. Einen Theil derselben tödtete er und bestimmte deren Gehalt an Fett. Den Rest liess er in Blut, dessen Gehalt an Fett ebenfalls bestimmt worden, sich entwickeln, tödtete sie nach kurzer Zeit und analysirte sie dann. Er fand dabei in ihnen 7 bis 11 Mal so viel Fett als die anfangs analysirten Maden und das Blut zusammen enthalten hatten. Gegen die Beweiskraft dieser Versuche hat indessen PFLÜGER¹⁾, wie es scheint mit Recht, die Einwendung gemacht, dass in dem Blute unter diesen Verhältnissen ungeheurere Mengen von niederen Pilzen sich entwickeln, welche den Maden als Nahrung dienen und welche in ihren Zellenleibern Fette und Kohlehydrate aus den verschiedenen Bestandtheilen des Blutes und dessen Zersetzungsstoffen gebildet haben können.

Als ein schwerwiegender Beweis für eine Fettbildung aus Eiweiss sind die Untersuchungen von PETTENKOFER und VOIT³⁾ oft angeführt worden. Diese Forscher fütterten Hunde mit grossen Mengen möglichst fettarmen Fleisches und fanden dabei in den Exkreten sämmtlichen Stickstoff, aber nur einen Theil des Kohlenstoffes wieder. Zur Erklärung von diesem Verhalten hat man die Annahme gemacht, dass das Eiweiss im Organismus in einen stickstoffhaltigen und einen stickstofffreien Theil sich spalte, von denen jener zuletzt in die stickstoffhaltigen Endprodukte, Harnstoff u. a. zerfallen, dieser dagegen im Organismus als Fett zurückgehalten werden soll (PETTENKOFER und VOIT).

Durch eine eingehende Kritik der von PETTENKOFER und VOIT ausgeführten Versuche und eine sorgfältige Umrechnung ihrer Bilanzrechnungen ist indessen PFLÜGER⁴⁾ zu der Ansicht gelangt, dass diese, vor einer langen Reihe

1) BAUER, Zeitschr. f. Biologie 7; LEO, Zeitschr. f. physiol. Chem. 9; POLIMANTI, PFLÜGER'S Arch. 70; PFLÜGER, ebenda 51 (Litteratur über Fettbildung aus Eiweiss) und 71.

2) Zeitschr. f. Biologie 8.

3) LIEBIG'S Annal. Suppl. 2 und Zeitschr. f. Biologie 5 u. 7.

4) PFLÜGER'S Arch. 51.

Fettdegeneration

Fettbildung aus Eiweiss.

Fettbildung aus Eiweiss.

von Jahren ausgeführten und für die damalige Zeit gewiss sehr verdienstvollen Untersuchungen mit gewissen Mängeln behaftet sind und eine Fettbildung aus Eiweiss nicht beweisen. Gegen diese Untersuchungen macht er besonders geltend, dass die genannten Forscher von einer falschen Annahme über die Elementarzusammensetzung des Fleisches ausgegangen sind und dass der Gehalt an Stickstoff von ihnen zu niedrig, der Gehalt an Kohlenstoff dagegen zu hoch angenommen wurde. Das Verhältniss von Stickstoff zu Kohlenstoff im fettarmen Fleische wurde nämlich von VOIT gleich 1 : 3,68 angenommen, während es nach PFLÜGER für fettfreies Fleisch nach Abzug des Glykogens gleich 1 : 3,22 und nach RUBNER ohne Abzug des Glykogens gleich 1 : 3,28 ist. Durch Umrechnung der Versuche mit diesen Koeffizienten kommt PFLÜGER zu dem Schluss, dass die Annahme einer Fettbildung aus Eiweiss in ihnen keine Stütze findet.

Fettbildung
aus Eiweiss.

Diesen Einwendungen gegenüber haben allerdings E. VOIT und M. CREMER durch neue Fütterungsversuche eine Fettbildung aus Eiweiss zu beweisen versucht, aber auch die Beweiskraft dieser neuen Untersuchungen wird von PFLÜGER¹⁾ in Abrede gestellt. In einem von KUMAGAWA²⁾ an einem Hunde ausgeführten Fütterungsversuch mit fettarmem Fleisch (von bekanntem Gehalt an Aetherextrakt, Glykogen, Stickstoff, Wasser und Asche) konnte ebenfalls eine Fettbildung aus Eiweiss nicht konstatiert werden. Nach KUMAGAWA hat der Thierkörper unter normalen Verhältnissen keine Fähigkeit, Fett aus Eiweiss zu bilden.

Von mehreren französischen Forschern, unter denen besonders CHAUVEAU, GAUTIER und KAUFMANN³⁾ zu nennen sind, wird indessen eine Fettbildung aus Eiweiss als etwas fast sicher Bewiesenes angenommen. In neuerer Zeit hat namentlich KAUFMANN nach einer, in einem folgenden Kapitel (18) näher zu besprechenden Methode, welche das Studium der Stickstoffausscheidung und des respiratorischen Gaswechsels mit Berücksichtigung der gleichzeitigen Wärmebildung gestattet, neue Beweise für diese Ansicht zu liefern versucht.

Fettbildung
aus Eiweiss.

Da man darüber einig ist, dass Kohlehydrate, sowohl Glykogen wie Zucker, aus Eiweiss entstehen können, kann die Möglichkeit einer indirekten Fettbildung aus Eiweiss mit einem Kohlehydrate als Zwischenstufe selbstverständlich nicht in Abrede gestellt werden. Die Möglichkeit einer direkten Fettbildung aus Eiweiss, ohne Kohlehydrate als Zwischenstufe, dürfte wohl auch allgemein zugegeben werden, wenn man auch die für eine solche bisher erbrachten Beweise nicht als strenge bindend ansieht.

1) E. VOIT, Münch. med. Wochenschr. 1892, cit. nach MALY's Jahresber. 22; CREMER, Münch. med. Wochenschr. 1897, PFLÜGER in seinem Archiv 68.

2) Zur Frage der Fettbildung aus Eiweiss im Thierkörper. Aus den Mittheil. der med. Fakultät der kaiserl. japan. Universität zu Tokio. 3. Nr. 1. 1894.

3) KAUFMANN, Arch. de Physiologie (5) S. wo auch die Arbeiten von CHAUVEAU und GAUTIER citirt sind.

Fettbildung
aus Eiweiss

Nach CHAUVEAU und KAUFMANN soll bei der direkten Fettbildung aus Eiweiss das Fett neben Harnstoff, Kohlensäure und Wasser als ein Zwischenprodukt bei der Oxydation des Eiweisses entstehen, während GAUTIER dagegen eine Fettbildung aus Eiweiss durch Spaltung ohne Sauerstoffaufnahme annimmt. DRECHSEL¹⁾ hat die Aufmerksamkeit darauf gelenkt, dass im Eiweissmoleküle ursprünglich wahrscheinlich keine Radikale mit mehr als sechs oder neun Kohlenstoffatomen enthalten sind. Wenn überhaupt Fett aus Eiweiss im Thierkörper entsteht, muss es also in Folge hiervon nach DRECHSEL bei der Fettbildung nicht um eine Abspaltung von Fett aus Eiweiss, sondern vielmehr um eine Synthese aus primär entstandenen, kohlenstoffärmeren Spaltungsprodukten des Eiweisses sich handeln.

Fettbildung
aus Kohle-
hydraten.

Eine *Fettbildung aus Kohlehydraten* im Thierkörper wurde zuerst von LIEBIG angenommen. Diese Ansicht wurde aber eine Zeit lang bekämpft, und man war bis vor einiger Zeit allgemein der Meinung, dass eine direkte Fettbildung aus Kohlehydraten nicht nur unbewiesen, sondern auch unwahrscheinlich sei. Den von LIEBIG beobachteten und bewiesenen, unzweifelhaft grossen Einfluss der Kohlehydrate auf die Fettbildung suchte man durch die Annahme zu erklären, dass die letzteren statt des resorbirten oder aus dem Eiweiss gebildeten Fettes verbrannt wurden und also eine das Fett ersparende Wirkung haben würden. Durch eine Menge von Fütterungsversuchen mit einseitig kohlehydratreicher Nahrung, von LAWES und GILBERT, SOXHLET, TSCHERWINSKY, MESSL und STROMER (an Schweiden), B. SCHULTZE, CHANIEWSKI, E. VOIT und C. LEHMANN (an Gänsen), J. MUNK, RUEBER und LUMMERT²⁾ (an Hunden), scheint es indessen nunmehr ganz sicher bewiesen zu sein, dass eine direkte Fettbildung aus Kohlehydraten wirklich vorkommt. Die Art und Weise, wie diese Fettbildung zu Stande kommt, ist jedoch unbekannt. Da in den Kohlehydraten keine so vielgliederigen Kohlenstoffketten wie in den Fettarten enthalten sind, muss die Fettbildung aus den Kohlehydraten eine Synthese sein, bei welcher, da die Gruppe CHOH hierbei in CH_2 übergeführt wird, auch eine Reduktion stattfinden muss.

Respiratori-
scher
Quotient.

Nach Verfütterung von sehr grossen Kohlehydratmengen hat man in einzelnen Fällen die Relation zwischen eingeathmetem Sauerstoff und ausgeathmeter Kohlensäure, d. h. den respiratorischen Quotienten $\frac{\text{CO}_2}{\text{O}}$, grösser als 1 gefunden (HANRIOT und RICHER, BLEIBTRETU, KAUFMANN, LAULANIÉ³⁾).

¹⁾ Artikel Eiweisskörper in LADENEURG's Handwörterb. d. Chem. **3**, S. 543.

²⁾ LAWES und GILBERT, Philos. Transact. 1859, Part. 2; SOXHLET, vergl. MALY's Jahresber. **11**; TSCHERWINSKY, ebenda **13**; MESSL und STROMER, Wien. Sitzungsber. **88**, Abth. 3; SCHULTZE, MALY's Jahresber. **11**; CHANIEWSKI, Zeitschr. f. Biologie **20**; VOIT und LEDMANN, vergl. C. VOIT, Sitzungsber. d. k. bayr. Akad. d. Wissensch. 1885; J. MUNK, VIECHOW's Arch. **101**; RUEBER, Zeitschr. f. Biologie **22**; LUMMERT, PFLÜGER's Arch. **71**.

³⁾ HANRIOT und RICHER, Annal. de chim. et de Phys. (6) **22**; BLEIBTRETU, PFLÜGER's Arch. **56**; KAUFMANN, Arch. de Physiol. (5) **8**; LAULANIÉ, ebenda S. 791.

Man erklärt dies durch die Annahme, dass hierbei unter Abspaltung von Kohlensäure und Wasser, ohne Aufnahme von Sauerstoff, Fett aus dem Kohlehydrate gebildet wird. Dieses Ansteigen des respiratorischen Quotienten rührt übrigens z. Theil auch von der gesteigerten Verbrennung der Kohlehydrate her (vergl. Kap. 18).

Bei sehr fettreicher Nahrung werden reichliche Mengen Fett in das Fettgewebe abgelagert, um bei unzureichender Nahrung rasch verbraucht zu werden. Es giebt wohl auch kaum irgend eines der verschiedenen Gewebe, welches während des Hungerns so rasch abnimmt wie das Fettgewebe. In diesem Gewebe hat also der Organismus ein Depot, in welches ein für die Entwicklung von Wärme und lebendiger Kraft überhaupt äusserst wichtiger Nährstoff bei reichlicher Nahrungszufuhr abgelagert und von welchem er bei unzureichender Nahrung, in dem Masse wie es nöthig wird, wieder abgegeben wird. Dass das Fettgewebe, abgesehen von dieser Bedeutung, auch als schlechter Wärmeleiter ein wichtiges Mittel zur Regulirung der Wärmeverluste des Körpers darstellt, ist ebenso einleuchtend, wie es offenbar ist, dass das Fettgewebe als Ausfüllungsmittel gewisser Höhlen und als Schutzmittel gewisser innerer Organe von der grössten Bedeutung sein muss.

Aufgaben
des Fett-
gewebes.

Elftes Kapitel.

Die Muskeln.

Quergestreifte Muskeln.

Beim Studium der Muskeln muss die Hauptaufgabe der physiologischen Chemie die sein, die verschiedenen morphologischen Elemente des Muskels zu isoliren und jedes Element für sich zu untersuchen. Des komplizirten Baues des Muskels wegen ist dies jedoch bisher fast gar nicht möglich gewesen, und bis auf einige wenige mikrochemische Reaktionen hat man sich bisher mit der Untersuchung der chemischen Zusammensetzung der Muskelfaser als Ganzes begnügen müssen.

Jedes Muskelrohr oder jede Muskelfaser besteht aus einer Hülle, dem Sarkolemma, welches aus einer elastinähnlichen Substanz zu bestehen scheint, und einem eiweissreichen Inhalt. Dieser letztere, welcher im Leben kontraktionsfähig ist, reagirt bei dem lebenden, ruhenden Muskel alkalisch oder richtiger amphoter mit vorherrschender Wirkung auf rothes Lackmuspapier. RÖHMANN hat gefunden, dass der frische, ruhende Muskel für rothes Lackmuid eine alkalische und für braunes Curcupapier eine saure Reaction zeigt. Aus dem Verhalten dieser Farbstoffe zu verschiedenen Säuren und Salzen zieht er ferner den Schluss, dass in dem frischen Muskel die Alkalescenz für Lackmuid durch saures kohlen-saures Natrium, Diphosphat und wahrscheinlich auch durch die Alkaliverbindungen von Eiweisskörpern, die saure Reaction für Curcuma dagegen hauptsächlich durch Monophosphat bedingt ist. Der todte Muskel reagirt sauer, oder richtiger; die Acidität für Curcuma nimmt beim Absterben des Muskels zu, die Alkalescenz für Lackmuid dagegen ab. Der Unterschied rührt von einem grösseren Gehalte des todten Muskels an Monophosphat her, und nach RÖHMANN findet sich weder in dem einen noch in dem anderen Falle freie Milchsäure vor¹⁾.

Inhalt der
Muskel-
röhren.

1) Die Angaben über die Reaction des Muskels und die Ursache derselben sind streitig. Man vergl. hierüber: RÖHMANN, PFLÜGER'S Arch. 50 u. 55, und HEFFTER, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 31 u. 38. In diesen Aufsätzen findet man auch die einschlägige Litteratur.

Sieht man von den noch etwas streitigen Angaben über die feinere Struktur des Muskels ab, so kann man in den quergestreiften Muskelröhren zwischen zwei Hauptbestandtheilen unterscheiden, der doppeltbrechenden, anisotropen, und der einfach brechenden, isotropen, Substanz. Behandelt man die Muskelfaser mit eiweisslösenden Reagenzien, wie verdünnter Salzsäure, Sodalösung oder Magensaft, so quillt sie stark und zerfällt in Querscheibehen „BOWMANS *Discs*.“ Verhalten der Muskelfasern zu Reagenzien. Bei der Einwirkung von Alkohol, Chromsäure, siedendem Wasser oder im Allgemeinen von solchen Reagenzien, welche eine Schrumpfung hervorrufen, zerfällt die Faser der Länge nach in Fibrillen; und diese Verhältnisse zeigen also, dass in den Bau der Muskelfasern mehrere, chemisch differente Substanzen verschiedener Löslichkeit eingehen.

Als Hauptbestandtheil der aus doppeltbrechender Substanz bestehenden Querscheibehen giebt man gewöhnlich einen Eiweisskörper, das Myosin, an, während die isotrope Substanz die Hauptmasse der übrigen Eiweissstoffe des Muskels wie auch wenigstens die Hauptmasse der Extraktivstoffe desselben enthalten soll. Nach einer Beobachtung DANILEWSKY's, die von J. HOLMGREN¹⁾ bestätigt wurde, kann man indessen mit einer 5 procentigen Salmiaklösung das Myosin vollständig aus dem Muskel extrahiren, ohne die Struktur desselben zu verändern, was der obigen Annahme widerspricht. Nach DANILEWSKY soll die Struktur des Muskels wesentlich an die Gegenwart einer anderen, eiweissartigen, in Salmiaklösung nur quellenden aber nicht löslichen Substanz gebunden sein. Beziehungen der Eiweissstoffe zu der Struktur des Muskels. Für den Bau des Muskels dürften jedenfalls unter allen Umständen die Eiweisskörper desselben, welche auch die Hauptmasse seiner festen Stoffe darstellen, von der grössten Bedeutung sein.

Eiweisskörper des Muskels.

Wie das Blut eine spontan gerinnende Flüssigkeit, das Blutplasma, enthält, welches unter Abscheidung von Fibrin eine nicht gerinnbare Flüssigkeit, das Blutserum, liefert, so enthält auch der lebende Muskel, wie dies zuerst von KÜHNE gezeigt worden, eine spontan gerinnende Flüssigkeit, das Muskelplasma, welches unter Abscheidung eines Eiweisskörpers, des Myosins, rasch gerinnt und dann ebenfalls ein Serum liefert. Diejenige Flüssigkeit, welche durch Auspressen aus dem noch lebenden Muskel erhalten wird, nennt man *Muskelplasma*, diejenige dagegen, welche man aus dem todtten Muskel erhält, wird *Muskelserum* genannt. Muskelplasma und Muskelserum. Diese zwei Flüssigkeiten enthalten also wenigstens z. Theil verschiedene Eiweisskörper.

Das Muskelplasma wurde zuerst von KÜHNE aus Frostmuskeln und später nach derselben Methode von HALLIBURTON aus Muskeln warmblütiger Thiere, besonders Kaninchen, dargestellt. Das Prinzip der Methode ist folgen-

1) DANILEWSKY, Zeitschr. f. physiol. Chem. 7: J. HOLMGREN. MALY's Jahresber. 23.

des. Unmittelbar nach dem Töden des Thieres wird aus den Muskeln das Blut mittels Durchleitens einer stark abgekühlten Kochsalzlösung von 5 bis 6 p. m. ausgewaschen. Dann lässt man die schleunigst zerschnittenen Muskeln schnell durchfrieren, so dass sie in gefrorenem Zustande zu einer feinen Masse, „Muskelschnee“ zerrieben werden können. Diese Masse wird nun in der Kälte stark gepresst, und die dabei abtropfende Flüssigkeit wird als Muskelplasma bezeichnet. Nach v. FÜRTH¹⁾ ist indessen das Abkühlen oder Gefrierenlassen nicht nothwendig. Es ist genügend, die wie oben blutfrei gemachten Muskeln, auch von Warmblütern, mit Kochsalzlösung von 6 p. m. zu extrahiren.

Muskelplasma.

Das Muskelplasma stellt eine, bei verschiedenen Thieren etwas verschieden, gelblich bis bräunlich gefärbte Flüssigkeit von alkalischer Reaktion dar. Das Muskelplasma des Frosches gerinnt langsam spontan bei etwas über 0° C., rasch dagegen bei Körpertemperatur. Das Muskelplasma der Säugethiere gerinnt dagegen nach v. FÜRTH selbst bei Zimmertemperatur sehr langsam. Nach KÜHNE und v. FÜRTH bleibt bei der Gerinnung die Reaktion alkalisch, während sie nach HALLIBURTON dagegen sauer wird. Nach der älteren Ansicht besteht das Gerinnsel aus einem Globulin, dem Myosin, nach v. FÜRTH besteht es dagegen aus zwei geronnenen Eiweissstoffen, dem Myosinfibrin und dem Myogenfibrin.

Muskelplasma.

Da die Lehre von den Eiweissstoffen des Muskels wie auch die Nomenklatur derselben in der letzten Zeit etwas verwickelt worden sind, dürfte es nothwendig sein, die Eiweissstoffe des toten Muskels und diejenigen des Muskelplasmas gesondert zu besprechen.

Die *Eiweissstoffe des toten Muskels* sind theils löslich in Wasser oder verdünnten Salzlösungen, theils sind sie darin unlöslich. Zu der ersten Gruppe gehören Myosin, Muskulin, Myoglobulin und Myoalbumin; zu der zweiten die Stromasubstanzen des Muskelrohres.

Myosin.

Das **Myosin**, welches von KÜHNE entdeckt wurde, bildet die Hauptmasse der löslichen Eiweisskörper des toten Muskels und man hat es bisher allgemein als das wesentlichste Gerinnungsprodukt des Muskelplasmas betrachtet. Mit dem Namen Myosin bezeichnete aber KÜHNE auch die Muttersubstanz des Plasma-gerinnsels, und diese Muttersubstanz stellt nach einigen Forschern die Hauptmasse des kontraktilen Protoplasmas überhaupt dar. Die Angaben über das Vorkommen von Myosin in anderen Organen als den Muskeln scheinen indessen einer weiteren Prüfung bedürftig zu sein. Die Menge des Myosins in den Muskeln verschiedener Thiere soll nach DANILEWSKY²⁾ zwischen 30—110 p. m. schwanken.

Das Myosin, wie man es aus toten Muskeln erhält, ist ein Globulin, dessen elementäre Zusammensetzung nach CHITTENDEN und CUMMINS³⁾ im

1) Vergl. KÜHNE, Untersuchungen über das Protoplasma. Leipzig 1864 S. 2; HALLIBURTON, Journ. of Physiol. 8; v. FÜRTH, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 36.

2) Zeitschr. f. physiol. Chem. 7.

3) Studies from Yale College, New Haven 3 1889. S. 115.

Mittel die folgende ist: **C** 52,28; **H** 7,11; **N** 16,77; **S** 1,27 und **O** 22,03 p. c. Scheidet sich das Myosin in Fasern aus oder lässt man eine mit einer minimalen Alkalimenge bereitete Myosinlösung auf dem Objektglase zu einer Gallerte eintrocknen, so kann das Myosin doppeltbrechend erhalten weren. Es hat die allgemeinen Eigenschaften der Globuline und ist dementsprechend unlöslich in Wasser aber löslich in verdünnten Salzlösungen wie auch in sehr verdünnten Säuren oder Alkalien, durch welche es leicht in Albuminat verwandelt wird. Es wird von NaCl, bis zur Sättigung eingetragen, wie auch von MgSO₄, bei einem Gehalte der Lösung von 94 p. c. krystallwasserhaltigem Salz, vollständig gefällt (HALLIBURTON). Wie das Fibrinogen gerinnt es in kochsalzhaltiger Lösung bei etwa + 56° C., unterscheidet sich aber von jenem dadurch, dass es unter keinen Umständen in Faserstoff übergeht. Die Gerinnungstemperatur soll übrigens nach CHITTENDEN und CUMMINS nicht nur für Myosin verschiedener Abstammung, sondern auch für ein und das-selbe Myosin in verschiedenen Salzlösungen eine etwas verschiedene sein.

Eigen-
schaften.

Die Darstelluog des Myosins kann (nach HALLIBURTON) in der Weise geschehen, dass der Muskel erst mit einer 5prozentigen Lösung von Magnesiumsulfat extrahirt wird. Das filtrirte Extrakt versetzt man dann mit so viel Magnesiumsulfat in Substanz, dass auf je 100 cem Flüssigkeit etwa 50 g Salz kommen. Hierbei scheidet sich das sogenannte Paramyosinogen oder Muskulin aus. Die hiervon abfiltrirte Flüssigkeit wird nun mit so viel Magnesiumsulfat ^{Darstellung des Myosins.} versetzt, dass in je 100 cem Flüssigkeit 94 g Salz gelöst sind. Das nun sich ausscheidende Myosin wird abfiltrirt, in Wasser mit Hilfe des rückständigen Salzes gelöst, durch Verdünnung mit Wasser gefällt und, wenn nöthig, durch Auflösung in verdünnter Salzlösung und Ausfällung mit Wasser gereinigt.

Die ältere, vielleicht gewöhnlichste Darstellungsmethode besteht darin, dass man nach DANILEWSKY¹⁾ den Muskel mit Salmiaklösung von 5—10 p. c. extrahirt, durch starkes Verdünnen mit Wasser das Myosin aus dem Filtrate fällt, den Niederschlag wieder in Salmiaklösung auflöst und das Myosin aus dieser Lösung entweder durch Verdünnung mit Wasser oder durch Entfernung des Salzes mittels Dialyse fällt.

Das **Muskulin**²⁾, von HALLIBURTON Paramyosinogen, von v. FÜRTH Myosin genannt, ist ein Globulin, welches durch seine niedrige Gerinnungstemperatur, etwa + 47° C., welche jedoch bei verschiedenen Thiergattungen etwas wechseln kann (+ 45° bei Fröschen, + 51° C. bei Vögeln), charakterisirt ist. Es wird leichter als das Myosin von NaCl oder MgSO₄ (50 p. c. krystallwasserhaltigem Salz) vollständig gefällt. Nach v. FÜRTH wird es durch Ammoniumsulfat bei einer Konzentration von 12—24 p. c. Salz gefällt. Extrahirt man den toden Muskel mit Wasser, so geht das Muskulin zum ^{Muskulin.} Theil auch in Lösung über und kann durch vorsichtiges Ansäuern gefällt

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. 5. S. 158.

2) Da noch keine überzeugenden Gründe für die Identität des bisher als Myosin bezeichneten Globulins und des Paramyosinogens vorliegen, und da ferner die Anwendung des Namens Myosin für letztere Substanz leicht Verwirrung hervorrufen kann, hat VERF. keinen Grund gefunden, den ältesten Namen Muskulin (NASSE) zu verlassen.

werden. Aus einer verdünnten Salzlösung scheidet es sich durch Dialyse aus. Das Muskulin geht leicht in eine unlösliche Modifikation über, die v. FÜRTH „*Myosinfibrin*“ genannt hat. Das Muskulin wird von v. FÜRTH Myosin genannt, weil es nach ihm nichts anderes als Myosin sein soll. Da indessen das Muskulin eine niedrigere Gerinnungstemperatur und eine andere Fällbarkeit für Neutralsalze als die seit Alters her Myosin genannte Substanz hat, ist es schwer, einer solchen Ansicht beizupflichten.

Sonstige Eiweissstoffe des Muskels.

Myoglobulin. Nach dem Entfernen des Muskulins und des Myosins aus dem salzhaltigen Auszuge der Muskeln mittels $MgSO_4$ kann das Myoglobulin durch Sättigung des Filtrates mit dem Salze ausgefällt werden. Es ist dem Serumglobulin ähnlich, gerinnt aber bei $+ 63^{\circ} C.$ (HALLIBURTON). Das *Myoalbumin* oder Muskelalbumin scheint mit dem Serumalbumin (Serumalbumin *a* nach HALLIBURTON) identisch zu sein und stammt vielleicht nur von dem Blute oder der Lymphe her. Albumosen und Peptone scheinen nicht in dem frischen Muskel vorhanden zu sein.

Muskelstroma.

Nach dem vollständigen Entfernen sämtlicher in Wasser und Salmiaklösung löslichen Eiweisskörper des Muskels bleibt ein unlöslicher, in Salmiaklösung nur aufquellender Eiweisskörper zurück, welcher sammt den übrigen unlöslichen Bestandtheilen der Muskelfaser das „*Muskelstroma*“ darstellt. Die Menge solcher Stromasubstanz wird von DANILEWSKY mit der Art und Weise, wie die Muskeln arbeiten, in Verbindung gebracht. Er glaubt nämlich gefunden zu haben, dass die Muskeln eine grössere Menge dieser Substanz, der Menge des Myosins gegenüber, enthalten in dem Masse, wie ihre Kontraktion und Wiederausdehnung rascher geschieht.

Stromasubstanzen.

Nach den Untersuchungen von J. HOLMGREN¹⁾ gehört die Stromasubstanz weder der Nukleoalbumin- noch der Nukleoproteidgruppe an. Ebenso wenig ist sie als ein Glykoproteid anzusehen, denn sie giebt beim Sieden mit verdünnten Mineralsäuren keine reduzierende Substanz. Sie ähnelt am meisten den geronnenen Eiweissstoffen und löst sich in verdünntem Alkali zu Albuminat auf. Die elementäre Zusammensetzung ist fast dieselbe wie die des Myosins. Dass auch die nach v. FÜRTH bei der Gerinnung des Plasmas entstehenden unlöslichen Stoffe, das Myofibrin und das Myosinfibrin, unter den Stromasubstanzen sich vorfinden, unterliegt wohl keinem Zweifel. Wenn der Muskel vorher mit Wasser ausgelaugt worden ist, enthält die Stromasubstanz auch einen Theil des hierbei unlöslich gewordenen Myosins. Zu den in Wasser und Neutralsalz nicht löslichen Eiweissstoffen gehört auch ein von PEKELHARING²⁾ nachgewiesenes, spurenweise vorkommendes, in schwach alkalihaltigem Wasser lösliches Nukleoproteid, welches wahrscheinlich von den spärlichen Muskelkernen stammt.

Das *Muskelsyntonin*, welches durch Extraktion von Muskeln mit Salzsäure von 1 p. m. HCl gewonnen wird und welches nach K. MÖRNER eine geringere Löslichkeit, bzw. grössere Fällbarkeit als anderes Acidalbuminat zeigt, scheint nicht in dem Muskel präformirt vorzukommen.

1) Vergl. DANILEWSKI und HOLMGREN Fussnote S. 339.

2) Zeitschr. f. physiol. Chem. 22.

Die Eiweissstoffe des Muskelplasmas. Wie oben bemerkt, hat man bisher allgemein das Myosin als die geronnene Modifikation eines in dem Muskelplasma vorkommenden löslichen Eiweissstoffes angesehen. Wie in dem Blutplasma eine Muttersubstanz des Fibrins, das Fibrinogen, vorkommt, so hat man auch in dem Muskelplasma eine Muttersubstanz des Myosins, ein lösliches Myosin oder ein *Myosinogen*, angenommen. Die Isolirung einer solchen Substanz ist jedoch nicht mit Sicherheit gelungen. HALLIBURTON, welcher in den Muskeln eine dem Fibrinfermente verwandte, aber damit nicht identische, enzymähnliche Substanz, das „*Myosinferment*“, nachgewiesen hat, fand ferner, dass eine Lösung von gereinigtem Myosin in verdünnter Salzlösung (z. B. 5 p. c. $MgSO_4$), mit Wasser passend verdünnt, nach einiger Zeit gerinnt unter Sauerwerden der Flüssigkeit und unter Abscheidung von einem typischen Myosingerinnsel. Diese Gerinnung, welche durch Erwärmung wie auch durch Zusatz von Myosinferment beschleunigt wird, soll nach HALLIBURTON ein mit der Gerinnung des Muskelplasmas analoger Vorgang sein. Nach diesem Forscher soll auch das Myosin, wenn es in Wasser mit Hilfe von einem Neutralsalz gelöst wird, in Myosinogen zurückverwandelt werden, während nach Verdünnung mit Wasser aus dem Myosinogen wieder Myosin hervorgehen soll. Es lassen sich indessen aus diesen Beobachtungen noch keine bestimmten Schlüsse ziehen.

Myosinogen
und Myosin-
ferment.

Abgesehen von Spuren von Globulin und Albumin, die vielleicht dem Muskelplasma selbst nicht angehören, enthält das letztere nach v. FÜRTH bei Säugethieren zwei Eiweissstoffe, nämlich das Muskulin (Myosin nach v. FÜRTH) und das Myogen.

Das Muskulin (NASSE) = Paramyosinogen (HALLIBURTON) = Myosin (v. FÜRTH) macht etwa 20 p. c. von der Gesamteiwissmenge des Kaninchenmuskelplasmas aus. Seine Eigenschaften sind schon vorher besprochen worden, und es bleibt hier nur übrig zu bemerken, dass seine Lösungen beim Stehen sich trüben und einen in Salzlösungen unlöslichen Niederschlag, das „*Myosinfibrin*“, absetzen.

Muskulin.

Das Myogen = Myosinogen (HALLIBURTON) stellt die Hauptmasse 75—80 p. c. der Eiweissstoffe im Kaninchenmuskelplasma dar. Es scheidet sich aus seinen Lösungen durch Dialyse nicht aus und soll kein Globulin, sondern ein Eiweisskörper sui generis sein. Es gerinnt bei 55—65° C. und ist bei Gegenwart von 26—40 p. c. Ammoniumsulfat fällbar. Von Essigsäure wird die Lösung nur bei Gegenwart von etwas Salz gefällt. Durch Alkalien wird es in ein Albuminat umgewandelt, welches von Salmiak gefällt wird. Das Myogen geht, besonders bei etwas höherer Temperatur wie bei Gegenwart von Salz, spontan in eine unlösliche Modifikation, das „*Myogenfibrin*“ über. Als lösliche Zwischenstufe entsteht hierbei eine bei 30—40° C. gerinnende Eiweiss-substanz, „*lösliches Myogenfibrin*“, welches in reichlicher Menge in nativem Froshmuskelplasma sich vorfindet. Im Muskelplasma der Warmblüter kommt es nicht immer und dann nur in spärlicher Menge vor. Durch Salzfällung oder Diffusion kann man es zur Ausscheidung bringen. Die Annahme HALLIBURTON's von der Wirkung eines besonderen Myosinfermentes findet v. FÜRTH nicht

Myogen.

hinreichend begründet, ebenso wie die oft angenommene Analogie mit der Blutgerinnung. Als Unterschied zwischen dem Unlöslichwerden des Muskulins und des Myogens ist hervorzubeben, dass das Muskulin ohne lösliche Zwischenstufe in das Myosinfibrin übergeht.

Darstellung
des
Myogens.

Zur Darstellung des Myogens kann man nach v. FÜRTH das dialysirte und filtrirte Muskelplasma durch kurzdauerndes Erhitzen auf 52° C. von den Resten des Muskulins befreien. In dem neuen Filtrate findet sich das Myogen, welches man mit Ammoniumsulfat anfällen kann. Man kann auch das Muskulin erst durch Zusatz von 28 p. c. Ammoniumsulfat entfernen und dann aus dem Filtrate das Myogen durch Sättigen mit dem Salze ausfällen.

Wenn das Myogen, wie v. FÜRTH meint, kein Globulin ist, kann es offenbar nicht mit dem Myosinogen von HALLIBURTON identisch sein, und ebenso schwierig wird es, das Myogen in bestimmte Beziehung zu dem KÜHNE'schen Myosin, welches ebenfalls ein Globulin ist, zu bringen. Da das Muskulin (Paramyosinogen) bei seiner Gerinnung kein Myosingerinnsel liefert, und da es sowohl durch Gerinnungstemperatur wie durch Fällbarkeitsverhältnisse von dem KÜHNE'schen Myosin des toten Muskels sich unterscheidet, ist es vorläufig kaum möglich, die Erfahrungen früherer Forscher mit den Beobachtungen v. FÜRTH's in Einklang zu bringen, und es sind also weitere Untersuchungen über diesen Gegenstand sehr erwünscht.

Myoproteid

Myoproteid hat v. FÜRTH einen im Plasma von Fischmuskeln gefundenen, beim Sieden nicht gerinnenden, durch Essigsäure fällbaren Eiweißstoff, den er als ein Proteid betrachtet, genannt.

Muskelfarb-
stoffe.

Muskelfarbstoffe. Dass die rothe Farbe der Muskeln, selbst wenn die letzteren vollständig von Blut befreit worden, wenigstens zum Theil von Hämoglobin herrührt, ist unzweifelhaft. Wie K. MÖRNER gezeigt hat, ist das Muskelhämoglobin indessen nicht ganz identisch mit dem Bluthämoglobin. Die Angabe von MAC MUNN, dass in den Muskeln auch ein anderer, dem Hämochromogen verwandter, von ihm *Myohämatin* genannter Farbstoff präformirt vorkommen soll, haben andere Forscher (LEVY und MÖRNER), wenigstens für Muskeln höherer Thiere nicht bestätigen können¹⁾. Dieser Farbstoff soll nach MAC MUNN auch in den Muskeln von Insekten, bei welchen kein Hämoglobin vorkommt, sich vorfinden.

Der rothgelbe Farbstoff in den Muskeln des Lachses ist nur wenig studirt. Spuren von Enzymen, wie Pepsin und diastatischem Enzym, hat man in den Muskeln gefunden. Es findet sich in ihnen ferner das sogen. „Myosinferment“ und, wie es scheint, auch ein Milchsäuregährung erzeugendes Enzym.

Extraktivstoffe des Muskels.

Stickstoff-
haltige Ex-
traktiv-
stoffe.

Die stickstoffhaltigen Extraktivstoffe bestehen hauptsächlich aus *Kreatin*, im Mittel 1—4 p. m. in dem frischen, wasserhaltigen Muskel und ferner aus den Xanthinstoffen, *Hypoxanthin* und *Xanthin* nebst *Guanin* und *Karnin*. Die Menge des Hypoxanthins, Xanthins und Guanins beträgt nach KOSSEL²⁾, pro 1000 Theile Trockensubstanz, in den Muskeln erwachsener

¹⁾ Vergl. MAC MUNN, Phil. Trans. of Roy. Soc. Part. 1, 177, Journ. of Physiol. 8 und Zeitschr. f. physiol. Chem. 13; LEVY ebenda 13; K. MÖRNER, Nord. Med. Archiv, Festband 1897 und MALY's Jahresber. 27.

²⁾ Zeitschr. f. physiol. Chem. 8. S. 408.

Rinder bezw. 2,30, 0,53 und 0,20 und in embryonalen Rindermuskeln bezw. 3,59, 1,11 und 4,12 g.

Unter den, wie es scheint, regelmässig vorkommenden stickstoffhaltigen Extraktivstoffen sind ferner zu erwähnen die *Phosphorleisensäure* und die vielleicht zu ihr in Beziehung stehende *Inosinsäure*.

Zu den Extraktivstoffen gehören ferner die von LIMPRICHT in dem Fleische einiger Cypriniden gefundene stickstoffhaltige *Prottsäure* und das von J. THESEN im Fischfleisch gefundene *Isokreatin*¹⁾. In den Muskeln sind ferner spurenweise, in einigen Fällen nur bei einzelnen Thierarten, *Harnsäure*, *Harnstoff*, *Taurin* und *Leucin* gefunden worden. Hinsichtlich der Menge dieser verschiedenen Extraktivstoffe in den Muskeln kommen jedoch, wie KRUKENBERG und WAGNER²⁾ gezeigt haben, bei verschiedenen Thieren grosse Verschiedenheiten vor. Es enthalten also die Muskeln reichliche Mengen Harnstoff bei Haien und Rochen, Harnsäure bei Alligatoren, Taurin bei Cephalopoden, *Glykokoll* bei einer Muschel, *Peeten irradians*, und *Kreatinin* bei *Luvarus imperialis* u. s. w. Hinsichtlich des Vorkommens von Harnstoff in den Muskeln der höheren Thiere sind die Angaben etwas streitig. Nach KAUFMANN und SCHÖNDORFF ist der Harnstoff ein regelmässiger Muskelbestandtheil, während dies nach M. NENCKI und KOWARSKI nicht der Fall sein soll³⁾.

Extraktivstoffe.

Die obigen Xanthinstoffe, mit Ausnahme von dem Karmün, sind schon in dem Vorigen (S. 118—122) abgehandelt worden, und es muss also unter den Extraktivstoffen in erster Linie hier das Kreatin besprochen werden.

Kreatin, $C_4H_9N_3O_2 + H_2O$, oder Methylguanidinessigsäure, $NH:C(NH_2) \cdot N(CH_3) \cdot CH_2 \cdot COOH + H_2O$, kommt in den Muskeln der Rückgratsthier, in wechselnder Menge bei verschiedenen Thieren aber in grösster Menge bei Vögeln vor. Es ist auch in Gehirn, Blut, Transsudaten und Amnionsflüssigkeit gefunden worden. Das Kreatin kann synthetisch aus Cyanamid und Sarkosin (Methylglykokoll) dargestellt werden. Beim Sieden mit Barytwasser zersetzt es sich unter Wasseraufnahme und liefert dabei Harnstoff, Sarkosin und einige andere Produkte. Wegen dieses Verhaltens haben mehrere Forscher in dem Kreatin eine Vorstufe bei der Harnstoffbildung im Organismus sehen wollen. Beim Sieden mit Säuren geht das Kreatin unter Wasseraustritt leicht in das im Harne vorkommende und auch in Hundemuskeln von MONARI⁴⁾ gefundene Kreatinin, $C_4H_7N_3O$, über (vergl. Kap. 15).

Kreatin.

Nach ST. JOHNSON kommt in dem frischen Fleische vom Rinde kein Kreatin, sondern ein von dem Harnkreatinin verschiedenes Kreatinin vor, eine Angabe, die indessen nach WOERNER irrig ist⁵⁾.

Das Kreatin krystallisirt in harten, farblosen, monoklinen Prismen, welche bei 100° C. das Krystallwasser verlieren. Bei Zimmertemperatur löst es sich in 74 Theilen Wasser und 9419 Theilen absolutem Alkohol. In der Wärme löst es sich leichter. Die Wasserlösung reagirt neutral. Von Aether wird es nicht gelöst. Kocht man eine Kreatinlösung mit gefällttem Quecksilberoxyd, so

Eigenschaften und Verhalten.

1) Vergl. LIMPRICHT, Annal. d. Chem. u. Pharm. **127** und THESEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. **24**.

2) Zeitschr. f. Biologie **21**.

3) KAUFMANN, Arch. de Physiol. (5) **6**; SCHÖNDORFF, PFLÜGER'S Arch. **62**; NENCKI und KOWARSKI, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **36**.

4) MALY'S Jahresber. **19**, S. 296.

5) JOHNSON, Proc. Roy. Soc. **43**, **50**; WOERNER, DU BOIS-REYMOND'S Arch. 1895.

wird letzteres, besonders bei Gegenwart von Alkali, zu Hg reduziert und es entstehen Oxalsäure und das widrig riechende Methyluramin (Methylguanidin). Die Lösung von Kreatin in Wasser wird nicht von Bleiessig gefällt, giebt aber mit Quecksilberoxydnitrat, wenn man die saure Reaktion abstumpft, einen weissen, flockigen Niederschlag. Kocht man das Kreatin eine Stunde lang mit verdünnter Salzsäure, so setzt es sich in Kreatinin um und kann durch die Reaktionen desselben erkannt werden.

Die Darstellung und der Nachweis des Kreatins geschehen am häufigsten nach der folgenden, von NEUBAUER¹⁾ zur Darstellung von Kreatin aus Muskeln angegebenen Methode. Das fein zerhackte Fleisch extrahirt man mit der gleichen Gewichtsmenge Wasser bei $+ 55$ à 50° C. während 10 bis 15 Minuten, presst aus und extrahirt von Neuem mit Wasser. Aus den vereinigten Auszügen entfernt man das Eiweiss so weit als möglich durch Koagulation in der Siedehitze, fällt das Filtrat durch vorsichtigen Zusatz von Bleiessig, entbleit das neue Filtrat mit H₂S und konzentriert dann vorsichtig auf ein kleines Volumen. Das nach einigen Tagen auskrystallisirte Kreatin sammelt man auf dem Filtrum, wäscht mit Alkohol von 88 p. c. nach und reinigt, wenn nöthig, durch Umkrystallisiren. Die quantitative Bestimmung des Kreatins geschieht in der Hauptsache nach demselben Prinzip.

Darstellung
des
Kreatins
aus Fleisch.

Isokreatinin, ein mit dem gewöhnlichen isomeres Kreatinin, hat THIESEN²⁾ aus dem Fleische des Dorschens dargestellt. Es krystallisirt in gelbgefärbten Nadeln oder Blättchen, ist viel leichtlöslicher in kaltem Wasser, aber schwerlöslicher in Alkohol als das gewöhnliche Kreatin, giebt ein leichtlösliches Pikrat und eine verhältnissmässig leichtlösliche Chlorzinkverbindung. Es giebt die WEYL'sche Reaktion weniger schnell und giebt bei der Behandlung mit Kaliumpermanganat kein Methylguanidin.

Karnin, C₇H₈N₄O₃ + H₂O, hat WEIDEL eine von ihm in amerikanischem Fleischextrakt gefundene Substanz genannt. Das Karnin ist von KRUKENBERG und WAGNER auch in Frostmuskeln und Fischfleisch, von POUCHET³⁾ im Harn gefunden worden. Das Karnin kann durch Oxydationsmittel in Hypoxanthin übergeführt werden.

Karnin.

Das Karnin hat man in weissen krystallinischen Massen erhalten. Es ist sehr schwerlöslich in kaltem Wasser, leichtlöslich dagegen in warmem. In Alkohol und Aether ist es unlöslich. Von warmer Salzsäure wird es gelöst und liefert ein in glänzenden Nadeln krystallisirendes Salz, welches mit Platinchlorid eine Doppelverbindung giebt. Von Silbernitrat wird seine wässrige Lösung gefällt, der Niederschlag löst sich aber weder in Ammoniak noch in warmer Salpetersäure. Das Karnin giebt nicht die sogenannte WEIDEL'sche Xanthinreaktion. Die wässrige Lösung wird von basischem Bleiacetat gefällt, beim Sieden kann jedoch die Bleiverbindung gelöst werden.

Eigen-
schaften und
Verhalten.

Die Methode zur Darstellung des Karnins ist in den Hauptzügen folgende. Das mit Wasser verdünnte Fleischextrakt wird mit Barytwasser vollständig gefällt. Das Filtrat fällt man mit Bleiessig, den Bleiessigniederschlag kocht

1) Zeitschr. f. analyt. Chem. 2 u. 6.

2) l. c.

3) WEIDEL, Annal. d. Chem. u. Pharm. 158; WAGNER, Sitzungsber. d. Würzh. phys.-med. Gesellsch. 1883. POUCHET, cit. nach NEUBAUER-HUPPERT, Analyse des Harns. 10. Aufl. S. 335.

man mit Wasser ans, filtrirt heiss, leitet Schwefelwasserstoff ein, filtrirt vom Schwefelblei ab und konzentriert stark. Die konzentrierte Lösung wird mit Silbernitrat vollständig gefällt, der gewaschene Niederschlag mit Ammoniak von Chlorsilber befreit und darauf das Karninsilberoxyd in heissem Wasser mit Schwefelwasserstoff behandelt.

Phosphorfleischsäure¹⁾ ist eine komplizierte, von SIEGFRIED zuerst aus dem Fleischextrakte isolirte Substanz, die als Spaltungsprodukte — ausser der oben besprochenen Fleischsäure — Bernsteinsäure, Paramilchsäure, Kohlensäure, Phosphorsäure und eine Kohlehydratgruppe liefert. Sie steht nach SIEGFRIED in naher Beziehung zu den Nukleinen, und da sie Pepton (Fleischsaure) giebt, wird sie von ihm als ein *Nukleon* bezeichnet. Die Phosphorfleischsäure kann aus den entweissen Extrakten der Muskeln als Eisenverbindung „*Carniferrin*“ ausgefällt werden. Aus dem Stickstoffgehalte dieser Verbindung kann man nach BALKE und IDE durch Multiplikation mit dem Faktor 6,1237 die Menge der Phosphorfleischsäure, als Fleischsäure berechnet, bestimmen. In dieser Weise fand SIEGFRIED in Hundemuskeln in der Ruhe 0,57—2,4 p. m. und M. MÜLLER in Muskeln von Erwachsenen 1—2 p. m. und in solchen von Neugeborenen bis zu höchstens 0,57 p. m. Fleischsäure. Die Phosphorfleischsäure, die bisher nicht in freiem Zustande rein dargestellt worden ist, soll nach SIEGFRIED ein Energiestoff der Muskeln sein, der bei der Arbeit verbraucht wird. Durch ihre Fähigkeit, lösliche Salze mit den alkalischen Erden wie auch eine in Alkalien lösliche Eisenverbindung zu bilden, hat sie ferner die Aufgabe, ein Transportmittel für diese Stoffe im Thierkörper zu sein.

Zur Darstellung der Phosphorfleischsäure scheidet man aus dem entweissen Extrakte erst die Phosphate mit CaCl_2 und NH_3 ab. Aus dem Filtrate fällt man mit Eisenchlorid im Sieden die Säure als Carniferrin aus.

Inosinsäure²⁾ ist eine zuerst von LIEBIG aus dem Fleische einiger Thiere isolirte und dann von HAISER³⁾ näher studirte, phosphorhaltige, amorphe Säure, die mit Baryum und Calcium krystallisirende Salze giebt. Ihre Formel ist $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{P}_2\text{O}_8$. Als Spaltungsprodukte erhält HAISER Hypoxanthin und, wenn auch nicht sicher nachweisbar, wahrscheinlich auch Trioxypyridin-säure.

Zu den stickstoffhaltigen Extraktivstoffen sind auch zu rechnen die von GAUTIER³⁾ entdeckten, nur in äusserst geringer Menge vorkommenden, sogen. Leukomaine: *Xanthokreatinin*, $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}$, *Crusokreatinin*, $\text{C}_5\text{H}_8\text{N}_4\text{O}$, *Amphikreatin*, $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{N}_7\text{O}_4$, und *Pseudoranthin*, $\text{C}_4\text{H}_5\text{N}_3\text{O}$.

Zur Analyse des Fleisches und besonders zum Nachweis und zur Trennung der verschiedenen Extraktivstoffe desselben ist eine systematische Methode von GAUTIER⁴⁾ ausgearbeitet worden, bezüglich deren indessen auf die Originalarbeit verwiesen werden muss.

Die stickstofffreien Extraktivstoffe des Muskels sind *Inosit*, *Glykogen* *Zucker* und *Milchsäure*.

Inosit, $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6 + \text{H}_2\text{O}$. Dieser, von SCIENERER entdeckte Stoff ist kein Kohlehydrat, sondern gehört der aromatischen Reihe an und scheint Hexahydroxybenzol zu sein (MAQUENNE⁵⁾). Mit Jodwasserstoff liefert er Benzol und Trijodphenol. Der Inosit ist in Muskeln, Leber, Milz, Leukocyten, Nieren,

1) Hinsichtlich der Fleischsäure und Phosphorfleischsäure vergl. man die Arbeiten von SIEGFRIED: DU BOIS-REYMOND's Arch. 1894. Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 28 und Zeitschr. f. physiol. Chem. 21. M. MÜLLER, ebenda 22, TH. KRÜGER, ebenda 22; BALKE und IDE, ebenda 21 und BALKE, ebenda 22.

2) LIEBIG, Annal. d. Chem. u. Pharm. 62; F. HAISER, Monatshefte f. Chem. 16.

3) Vergl. MALY's Jahresber. 16. S. 523.

4) Ebenda 22. S. 335.

5) Bull. de la Soc. Chim. (2) 47 u. 48; Compt. rend. 104.

Nebennieren, Lungen, Gehirn und Hoden, in pathologischem und spurenweise auch im normalen Harn gefunden worden. Im Pflanzenreiche kommt der Inosit sehr verbreitet vor, besonders in unreifen Früchten der grünen Schnittbohnen (*Phaseolus vulgaris*), weshalb er auch *Phaseomannit* genannt worden ist.

Der Inosit krystallisirt in grossen, farblosen, rhomboëdrischen Krystallen des monoklinoëdrischen Systems oder, in weniger reinem Zustande und wenn nur kleine Mengen krystallisiren, in blumenkohlartig gruppirten feinen Krystallen. Das Krystallwasser entweicht bei 110° C., wie auch beim längeren Liegen der Krystalle an der Luft. Die letzteren verwittern dabei, werden undurchsichtig und milchweiss. Die Krystalle schmelzen bei 217° C. Der Inosit löst sich in 7,5 Theilen Wasser von Zimmertemperatur; die Lösung schmeckt süsslich. In starkem Alkohol wie in Aether ist der Inosit unlöslich. Er löst Kupferoxydhydrat in alkalischer Flüssigkeit, reducirt es aber beim Sieden nicht. Der MOORE'schen oder der BÖTTGER-ALMÉN'schen Wismuthprobe gegenüber verhält er sich negativ. Mit Bierhefe vergäht er nicht, kann aber in Milchsäure- und Buttersäuregährung übergehen. Die hierbei auftretende Milchsäure soll nach HILGER Fleischmilchsäure, nach VOHL¹⁾ dagegen Gährungsmilchsäure sein. Von überschüssiger Salpetersäure wird der Inosit zu Rhodizonsäure oxydirt und hierauf beruhen folgende Reaktionen.

Dampft man etwas Inosit mit Salpetersäure auf einem Platinblech zur Trockne ein, versetzt den Rückstand mit Ammoniak und einem Tropfen Chlorcalciumlösung und dampft von Neuem vorsichtig zur Trockne ein, so erhält man einen schön rosarothten Rückstand (Inositprobe von SCHERER). Verdunstet man eine Inositolösung bis fast zur Trockne und befeuchtet den Rückstand mit ein wenig Mercurinitratlösung, so erhält man beim Eintrocknen einen gelblichen Rückstand, welcher bei stärkerem Erhitzen schön roth wird. Die Färbung verschwindet beim Erkalten, kommt jedoch bei gelindem Erwärmen wieder zum Vorschein (GALLOIS' Inositprobe).

Um den Inosit aus einer Flüssigkeit oder aus dem wässerigen Auszuge eines Gewebes darzustellen, entfernt man erst das Eiweiss durch Koagulation in der Siedehitze. Das Filtrat wird mit Bleizucker gefällt, das neue Filtrat mit Bleiessig gekocht und dann 24—48 Stunden stehen gelassen. Der so erhaltene Niederschlag, welcher sämmtlichen Inosit enthält, wird in Wasser mit H₂S zerlegt. Das Filtrat wird stark concentrirt, mit 2—4 Vol. heissem Alkohol versetzt und die Flüssigkeit von den dabei gewöhnlich sich ausscheidenden, zähen oder flockigen Massen rasch getrennt. Scheiden sich nun innerhalb 24 Stunden aus der Flüssigkeit keine Krystalle ab, so setzt man Aether bis zur milchigen Trübung zu und lässt stehen. Bei Gegenwart von einer genügenden Menge von Aether scheiden sich Inositkrystalle innerhalb 24 Stunden aus. Die so gewonnenen Krystalle, wie auch die, welche aus der alkoholischen Lösung etwa direkt sich abgesetzt haben, werden durch Auflösung in sehr wenig siedendem Wasser und Zusatz von 2—4 Vol. Alkohol umkrystallisirt.

Das *Glykogen* ist ein regelmässiger Bestandtheil des lebenden Muskels,

Eigen-
schaften und
Verhalten.

Inosit-
reaktionen.

Darstellung
des Inosits

¹⁾ HILGER, Annal. d. Chem. u. Pharm. **160**; VOHL, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. **9**

während es in dem toten fehlen kann. Die Menge des Glykogens ist in den verschiedenen Muskeln desselben Thieres eine verschiedene. Bei Katzen hat BÖHM¹⁾ bis zu 10 p. m. Glykogen in den Muskeln gefunden und er fand eine kleinere Menge davon in den Muskeln der Extremitäten als in denjenigen des Rumpfes. Die Nahrung übt auch einen grossen Einfluss aus. Bei nüchternen Thieren fand BÖHM 1—4 p. m. Glykogen in den Muskeln, nach Aufnahme von Nahrung dagegen 7—10 p. m. Wie schon in dem Vorigen (Kap. 8) bemerkt wurde, soll beim Hungern oder bei Mangel an Kohlehydraten in der Nahrung das Glykogen früher aus der Leber als aus den Muskeln schwinden.

Muskelglykogen.

Der *Muskelzucker*, welcher höchstens spurenweise in dem lebenden Muskel vorkommt und welcher wahrscheinlich nach dem Tode des Muskels aus dem Muskelglykogen entsteht, scheint nach den Untersuchungen von PANOMOFF²⁾ Traubenzucker zu sein. Als eine Zwischenstufe bei dieser Zuckerbildung dürfte wohl auch das bisweilen in den Muskeln gefundene Dextrin aufzufassen sein, wenn nicht überhaupt dieser Befund auf einer Verwechslung von Dextrin mit Glykogen beruht.

Muskelzucker.

Milchsäuren. Unter den Oxypropionsäuren der Formel $C_3H_6O_3$ ist eine, die Hydrakrylsäure, $CH_2(OH).CH_2.COOH$ im Thierkörper nicht gefunden worden und sie hat überhaupt kein physiologisch-chemisches Interesse. Ein solches knüpft sich nur an die α -Oxypropionsäure, die Aethylidenmilchsäure, $CH_3.CH(OH).COOH$, an, von der es drei physikalische Isomerien giebt. Diese drei Aethylidenmilchsäuren sind die gewöhnliche, optisch inaktive Gährungsmilchsäure, die rechtsdrehende Paramilchsäure oder Fleischmilchsäure und die von SCHARDINGER durch Gährung von Rohrzucker mittels einer besonderen Art von Bacillen erhaltene Linksmilchsäure. Diese letztere, welche BLACHSTEIN in Kulturen des GAFFKY'schen Typhusbacillus in einer Lösung von Zucker und Pepton nachweisen konnte und die übrigens von verschiedenen Vibrionen gebildet wird³⁾, braucht hier nicht des näheren besprochen zu werden.

Milchsäuren.

Die *Gährungsmilchsäure*, welche aus dem Milchzucker beim Sauerwerden der Milch und bei saurer Gährung anderer Kohlehydrate entsteht, glaubt man in kleiner Menge in den Muskeln (HEINTZ), in der grauen Gehirns substanz (GSCHIEDLEN⁴⁾) und im diabetischen Harn gefunden zu haben. Während der Verdauung findet sich diese Säure auch im Magen- und Darminhalte und, als Alkalilaktat, im Chylus. Die *Paramilchsäure* ist jedenfalls die eigentliche Milchsäure des Fleischextraktes und sie allein ist in toten Muskeln sicher gefunden worden. Diejenige Milchsäure, welche in Milz, Lymphdrüsen, Thymus, Thyreoidea,

Vorkommen der Milchsäuren.

1) PFLÜGER's Arch. 23. S. 44.

2) Zeitschr. f. physiol. Chem. 17

3) Vergl. SCHARDINGER, Monatshefte f. Chem. 11; BLACHSTEIN, Arch. de sciences biol. de St. Petersburg. 1. S. 199; KUPRIANOW, Arch. f. Hygiene 19 und GOSIO, ebenda 21.

4) HEINTZ, Annal. d. Chem. u. Pharm. 157 und GSCHIEDLEN, PFLÜGER's Arch. S. S. 171.

Blut, Galle, pathologischen Transsudaten, osteomalacischen Knochen, im Schweise bei Puerperalfieber und im Harn nach anstrengenden Märschen, bei akuter gelber Leberatrophie, bei Phosphorvergiftung und besonders nach Exstirpation der Leber gefunden worden ist, scheint Paramilchsäure zu sein.

Den Ursprung der Paramilchsäure im Thierkörper haben mehrere Forscher, besonders auf Grund der Arbeiten von GAGLIO, MINKOWSKI und ARAKI¹⁾, in einer Zersetzung von Eiweiss in den Geweben suchen wollen. GAGLIO konstatirte eine Milchsäurebildung bei Durchströmungsversuchen mit Blut durch überlebende Nieren und Lungen. Er fand ferner im Blute von Hunden nach Eiweissnahrung 0,3—0,5 p. m. Milchsäure, nach 48 stündigem Fasten dagegen nur 0,17—0,21 p. m. Nach MINKOWSKI steigt bei entlebten Thieren die mit dem Harn ausgeschiedene Menge Milchsäure mit reichlicherer Eiweissnahrung, während sie von der zugeführten Kohlehydratmenge unabhängig ist. ARAKI hat ferner gezeigt, dass, wenn man bei Thieren (Hunden, Kaninchen und Hühnern) Sauerstoffmangel in dem Blute durch Vergiftung mit Kohlenoxyd, durch Einathmenlassen einer sauerstoffarmen Atmosphäre oder in anderer Weise erzeugt, dies eine recht bedeutende Ausscheidung von Milchsäure (neben Zucker und oft auch Eiweiss) mit dem Harn zur Folge hat. Da, der gewöhnlichen Annahme zufolge, Sauerstoffmangel einen gesteigerten Eiweisszerfall im Körper zur Folge hat, dürfte man wohl die vermehrte Milchsäureausscheidung in diesen Fällen theils von einem gesteigerten Eiweisszerfalle und theils von einer herabgesetzten Oxydation herleiten können.

Einen solchen Schluss hat indessen ARAKI selbst aus den Versuchen nicht gezogen und er leitet vielmehr die von ihm beobachtete reichliche Milchsäurebildung von einer Spaltung des aus dem Glykogen gebildeten Zuckers her. Er fand nämlich, dass unter allen Umständen, wo Milchsäure und Zucker im Harn auftraten, stets eine Abnahme des Glykogengehaltes in der Leber und den Muskeln erfolgte. Er erinnert ferner daran, dass die Entstehung von Rechtsmilchsäure aus Glykogen von EKUNINA²⁾ direkt beobachtet worden ist, und er lenkt die Aufmerksamkeit auf die zahlreichen Beobachtungen über Milchsäurebildung und Glykogenverbrauch bei der Muskelarbeit. Ohne die Möglichkeit einer Milchsäurebildung aus Eiweiss zu leugnen, spricht er die Ansicht aus, dass es bei Sauerstoffmangel um eine unvollständige Verbrennung der durch Spaltung des Zuckers entstandenen Milchsäure sich handle. Auch HOPPE-SEYLER³⁾ hat entschieden die Ansicht von einer Milchsäurebildung aus Kohlehydraten vertreten. Er war der Ansicht, dass die Milchsäure aus den Kohlehydraten nur bei Sauerstoffmangel, durch Spaltung des Zuckers entsteht, während letzterer bei genügender Sauerstoffzufuhr zu Kohlensäure und Wasser

1) GAGLIO, Du Bois-REYMOND's Arch. 1886; MINKOWSKI, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 21 u. 31; ARAKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. 15, 16, 17 u. 19.

2) Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) 21.

3) Festschrift zu VIRCHOW's Jubiläum, auch Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 25. Referath. S. 685.

verbrannt wird. Die Bildung von Milchsäure bei Abwesenheit von freiem Sauerstoff und bei Gegenwart von Glykogen oder Glukose ist nach HOPPE-SEYLER höchst wahrscheinlich eine Funktion alles lebendigen Protoplasmas. Es liegen also wichtige Gründe für die Annahme einer Bildung von Milchsäure sowohl aus Eiweiss wie aus Kohlehydraten vor. Als eine weitere Muttersubstanz der Fleischmilchsäure hat man nach SIEGFRIED die Phosphorfleischsäure zu betrachten.

Die Milchsäuren sind amorph. Sie haben das Aussehen eines farblosen oder schwach gelblichen, sauer reagirenden Syrups, welcher in allen Verhältnissen mit Wasser, Alkohol oder Aether sich mischen lässt. Die Salze sind löslich in Wasser, die meisten auch in Alkohol. Die zwei Säuren unterscheiden sich durch ihr verschiedenes optisches Verhalten — die Paramilchsäure ist dextrogyr, die Gährungsmilchsäure optisch inaktiv — wie auch durch die verschiedene Löslichkeit und den verschiedenen Krystallwassergehalt der Kalk- und Zinksalze. Das Zinksalz der Gährungsmilchsäure löst sich bei 14—15° C. in 58—63 Theilen Wasser und enthält 18,18 p. c. Krystallwasser, entsprechend der Formel $Zn(C_5H_7O_3)_2 + 3H_2O$. Das Zinksalz der Paramilchsäure löst sich bei der obigen Temperatur in 17,5 Theilen Wasser und enthält regelmässig 12,9 p. c. H_2O , entsprechend der Formel $Zn(C_5H_7O_3)_2 + 2H_2O$. Das Kalksalz der Gährungsmilchsäure löst sich in 9,5 Theilen Wasser und enthält 29,22 p. c. (= 5 Mol.) Krystallwasser, während das Calciumparalaktat in 12,4 Theilen Wasser sich löst und 24,83 oder 26,21 p. c. (= 4 oder 4½ Mol.) Krystallwasser enthält. Beide Kalksalze krystallisiren dem Trypsin nicht unähnlich in Kugeln oder Büscheln von sehr feinen mikroskopischen Nadeln. Nach HOPPE-SEYLER und ARAKI¹⁾, welche genaue Angaben über die optischen Eigenschaften der Milchsäuren und der Laktate gegeben haben, sollen die Lithiumlaktate mit 7,29 p. c. Li für die Darstellung und quantitative Bestimmung der Milchsäuren sehr geeignet sein.

Der Nachweis der Milchsäuren in Organen und Geweben geschieht nach folgendem Prinzip. Nach vollständiger Extraktion mit Wasser entfernt man das Eiweiss durch Koagulation in der Siedehitze unter Zusatz von einer kleinen Menge Schwefelsäure. Die Flüssigkeit wird darauf mit Aetzbaryt im Sieden genau neutralisirt und nach der Filtration zum Syrup eingedampft. Der Rückstand wird mit absolutem Alkohol gefällt und der Niederschlag mit Alkohol vollständig erschöpft. Aus den vereinigten alkoholischen Extrakten wird der Alkohol vollständig abdestillirt und der neutrale Rückstand mit Aether zur Entfernung des Fettes geschüttelt. Dann nimmt man den Rückstand in Wasser auf, setzt Phosphorsäure zu und schüttelt wiederholt mit neuen Mengen Aether, welcher die Milchsäure aufnimmt. Aus den vereinigten Aetherextrakten wird der Aether abdestillirt, der Rückstand in Wasser gelöst, und diese Lösung auf dem Wasserbade, um den etwa zurückgebliebenen Aether und flüchtige Säuren zu entfernen, vorsichtig erwärmt. Aus der filtrirten Lösung wird dann durch Kochen mit Zinkcarbonat eine Lösung des Zinklaktates dargestellt, welche zu beginnender Krystallisation eingedampft und dann über Schwefelsäure stehen gelassen

Salze der
Milch-
säuren.

Nachweis
der Milch-
säuren.

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. 20.

wird. Zum sicheren Nachweis ist eine Analyse des Salzes unbedingt notwendig. Nach HEFFTER¹⁾ lässt sich die Milchsäure aus nicht starr gewordenen Muskeln weit vollständiger mit Alkohol als mit Wasser extrahiren.

Fett und
Lecithin.

Fett fehlt nie in den Muskeln. In dem intermuskulären Bindegewebe kommt stets etwas Fett vor; aber auch die Muskelfaser selbst soll Fett enthalten. Der Gehalt der eigentlichen Muskelsubstanz an Fett ist stets gering, gewöhnlichenfalls beträgt er gegen 10 p. m. oder etwas darüber. Einen bedeutenderen Fettgehalt der Muskelfasern findet man nur bei der Fettdegeneration. Ein Theil des Muskelfettes lässt sich leicht, ein anderer nur sehr schwer extrahiren. Der letztere Theil, weleber, wie man annimmt, in der kontraktile Substanz selbst vertheilt ist und reicher an freien Fettsäuren sein soll, steht nach ZUNTZ und BOGDANOW²⁾ in naher Beziehung zur Thätigkeit der Muskeln, indem er nämlich bei der Arbeit verbraucht wird. *Lecithin* ist ein regelmässiger Bestandtheil des Muskels, und es ist sehr wohl möglich, dass das schwerextrahirbare, an Fettsäuren reichere Fett z. Th. von einer Zersetzung des Lecithins herrührt.

Mineral-
stoffe der
Muskeln.

Die *Mineralstoffe des Muskels*. Die bei der Verbrennung von Muskeln zurückbleibende Asche, deren Menge etwa 10—15 p. m. auf dem feuchten Muskel berechnet beträgt, reagirt sauer. In grösster Menge findet man in ihr Kalium und Phosphorsäure. Darnach kommen Natrium und Magnesium und endlich Calcium, Chlor und Eisenoxyd. Sulfate finden sich nur spurenweise in dem Muskel, entstehen aber bei dem Einäschern aus dem Muskeleiweiss und kommen deshalb in reichlicherer Menge in der Asche vor. Von Kalium und Phosphorsäure enthält der Muskel so reichliche Mengen, dass das Kaliumphosphat unbedingt das im Muskel vorherrschende Salz zu sein scheint. Von Chlor finden sich nur unbedeutende Mengen, die wenigstens zum Theil von einer Verunreinigung mit Blut oder Lymphe herzuleiten sind. Der Gehalt an Magnesium ist in der Regel bedeutend grösser als der an Calcium. Eisen kommt nur in geringer Menge vor.

Die *Gase* des Muskels bestehen aus grösseren Mengen Kohlensäure nebst Spuren von Stickstoff.

Die Todten-
starre.

Die Todtenstarre des Muskels. Wird ein Muskel dem Einflusse des circulirenden, sauerstoffhaltigen Blutes entzogen, wie nach dem Tode des Thieres oder nach Unterbindung der Aorta oder der Muskelarterien (STENSON'scher Versuch), so fällt er rascher oder langsamer der Todtenstarre anheim. Die unter diesen Verhältnissen auftretende gewöhnliche Starre wird die spontane, aber auch die fermentative Starre genannt, weil man ihre Ursache wenigstens zum Theil in Enzymwirkungen hat sehen wollen. Ein Muskel kann jedoch auch in anderer Weise starr werden. So tritt die Starre momentan ein beim Erwärmen des Muskels auf 40° bei Fröschen, auf 48—50° bei Säugethieren und

1) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 38.

2) DU BOIS-REYMOND'S Arch. 1897; vergl. ferner die Litteraturangaben über quantitative Fettbestimmungsmethoden Kap. 4. S. 98.

auf 53° C. bei Vögeln (Wärmestarre). Destillirtes Wasser kann auch den Muskel starr machen (Wasserstarre). Säuren, selbst sehr schwache wie die Kohlensäure, können rasch die Starre hervorrufen (Säurestarre) oder das Auftreten derselben beschleunigen. In ähnlicher Weise wirken auch eine Menge chemisch differenter Substanzen, wie Chloroform, Aether, Alkohol, ätherische Oele, Koffein und mehrere Alkaloide. Diejenige Starre, welche durch Säuren oder andere Agenzien, welche wie der Alkohol das Eiweiss koaguliren, hervorgerufen wird, dürfte jedoch wohl ein ganz anderer Vorgang als die spontane Starre sein.

Bei dem Uebergange des Muskels in Todtenstarre wird er kürzer und dicker, fester, trübe, undurchsichtig und weniger dehnbar. Der saure Antheil der amphoterer Reaktion wird stärker, ein Verhalten, welches von den meisten Forschern durch die Annahme einer Milchsäurebildung erklärt wird. Dass diese Zunahme der sauren Reaktion wenigstens zum Theil durch eine Umsetzung eines Theils des Diphosphates in Monophosphat durch Milchsäure bedingt ist, lässt sich wohl auch kaum bezweifeln. Die Angaben darüber, ob in dem todtenstarrten Muskel daneben auch freie Milchsäure sich vorfindet oder nicht, sind dagegen streitig¹⁾. Die chemischen Vorgänge, welche bei dem Starrwerden des Muskels in ihm verlaufen, sollen nach den gewöhnlichen Angaben ausser der Säurebildung folgende sein. Bei der Gerinnung des Plasmas entsteht ein Myosingerinnsel, welches die grössere Härte und die verminderte Durchsichtigkeit bedingen soll, eine Angabe, die unter Berücksichtigung der Untersuchungen von FÜRTH wohl dahin abgeändert werden dürfte, dass hierbei ein aus Myogen- und Myosinfibrin bestehendes Gerinnsel entsteht. Das Auftreten des Gerinnsels kann durch die gleichzeitig stattfindende Milchsäurebildung beschleunigt werden. Es wird ferner Kohlensäure gebildet, die indessen nicht aus einer direkten Oxydation, sondern aus Spaltungsvorgängen hervorgeht. Ein ausgeschnittener Muskel produziert nämlich nach HERMANN²⁾ auch bei Abwesenheit von Sauerstoff Kohlensäure, wenn er in Todtenstarre übergeht.

Da viele Forscher eine vermehrte Bildung von Milchsäure bei dem Auftreten der Todtenstarre annehmen, so entsteht zunächst die Frage, aus welchem Muskelbestandtheil diese Säure gebildet wird. Am nächsten liegt hier gewiss die Annahme zur Hand, dass die Milchsäure aus dem Glykogen entstehe, und es ist in der That auch eine Abnahme des Glykogens bei der Starre von einigen Forschern, wie von NASSE und WERTHER beobachtet worden. Auf der anderen Seite hat jedoch BÖHM³⁾ Fälle beobachtet, in welchen gar kein Glykogenver-

1) Es ist hier nicht möglich, auf die streitigen Angaben über die Reaktion des Muskels und die sie bedingenden Stoffe des Näheren einzugehen. Es wird deshalb hier auf die Arbeiten von HEFFTER und RÖHMANN (dies. Kap., S. 338) verwiesen. In diesen Arbeiten sind auch die Untersuchungen früherer Forscher mehr oder weniger vollständig besprochen worden.

2) Untersuchungen über den Stoffwechsel der Muskeln etc. Berlin 1867.

3) NASSE, Beitr. z. Physiol. der kontrakt. Substanz, PFLÜGER'S Arch. 2; WERTHER, ebenda 46; BÖHM, ebenda 23 u. 46.

brauch bei der Starre stattgefunden hatte, und er hat ferner gefunden, dass die Menge der entstehenden Milchsäure dem Glykogengehalte nicht proportional ist. Es ist also wohl möglich, dass der Glykogenverbrauch und die Milchsäurebildung im Muskel zwei von einander unabhängige Vorgänge sein können, und dem oben von der Entstehung der Fleischmilchsäure Gesagten gemäss könnte die Milchsäure im Muskel wohl ein Produkt der Eiweisszersetzung sein. Auch der Ursprung der Kohlensäure ist vielleicht nicht in einer Zersetzung des Glykogens (oder des Zuckers) zu suchen. PFLÜGER und STINZING haben nämlich gefunden, dass in dem Muskel eine Substanz vorkommt, die beim Sieden mit Wasser reichlich Kohlensäure liefert und die wahrscheinlich dieselbe ist, welche unter Bildung von Kohlensäure bei Tetanus und wohl auch bei der Starre zersetzt wird. Es ist in diesem Zusammenhange daran zu erinnern, dass die Phosphorfleischsäure als Spaltungsprodukte sowohl Milchsäure als Kohlensäure giebt.

Lösung der Starre. Wenn die Muskelstarre einige Zeit gedauert hat, wird sie wieder gelöst und der Muskel wird weicher. Dies kann theils von einem stärkeren Sauerwerden mit einer Lösung des Myosingerinnsels durch die Säure, theils, und wahrscheinlich am häufigsten, von beginnender Fäulniss herrühren.

Chemischer Tonus. Der Stoffwechsel im ruhenden und arbeitenden Muskel. Von einer Reihe hervorragender Forscher, PFLÜGER und COLASANTI, ZUNTZ und RÖHRIG²⁾ u. A. ist es dargethan worden, dass der Stoffwechsel im Muskel von dem Nervensysteme regulirt wird. Selbst in der Ruhe in gewöhnlichem Sinne, wenn also keine mechanische Arbeit geleistet wird, befindet sich der Muskel in einem Zustande, welcher von ZUNTZ und RÖHRIG als „*chemischer Tonus*“ bezeichnet wurde. Dieser Tonus scheint ein Reflextonus zu sein, und dementsprechend kann er durch Aufheben der Verbindung zwischen den Muskeln und den nervösen Centralorganen — sei es durch Durchschneiden des Rückenmarkes oder der Muskeinnerven oder durch Erlahmung derselben durch Curarevergiftung — herabgesetzt werden. Die Möglichkeit, durch verschiedene Eingriffe, besonders aber durch Einwirkung von Curare, den chemischen Tonus des Muskels herabsetzen zu können, liefert ein wichtiges Hilfsmittel zur Entscheidung der Frage, welchen Umfanges und welcher Art die in dem Muskel in der Ruhe in gewöhnlichem Sinne verlaufenden chemischen Prozesse seien. Behufs einer vergleichenden chemischen Untersuchung der in dem arbeitenden und dem ruhenden Muskel verlaufenden Prozesse hat man sonst in verschiedener Weise verfahren. Man hat nämlich theils ausgeschnittene, gleichnamige, arbeitende und ruhende Muskeln, theils das arterielle und venöse Muskelblut in der Ruhe und bei der Arbeit verglichen, und endlich hat man auch den Gesamtstoffwechsel, d. h. die Einnahmen und Ausgaben des Organismus, in diesen zwei verschiedenen Zuständen untersucht.

Methoden zur Untersuchung des Stoffwechsels im Muskel.

1) PFLÜGER's Arch. 18.

2) Vergl. die Arbeiten von PFLÜGER und seinen Schülern in seinem Archive. 4, 12, 14, 16, 18; RÖHRIG, PFLÜGER's Arch. 4, S. 57. Vergl. auch ZUNTZ, ebenda 12, S. 522.

Durch die nach diesen verschiedenen Methoden ausgeführten Untersuchungen hat man gefunden, dass der ruhende Muskel aus dem Blute Sauerstoff aufnimmt und an dasselbe Kohlensäure abgibt, und ferner, dass die Menge des aufgenommenen Sauerstoffes grösser als diejenige Sauerstoffmenge ist, welche die gleichzeitig abgegebene Kohlensäure enthält. Der Muskel hält also in irgend einer Verbindung einen Theil des in der Ruhe aufgenommenen Sauerstoffes zurück. Während der Arbeit ist der Stoffwechsel und damit auch der Gaswechsel im Muskel gesteigert. Der Thierorganismus nimmt während der Arbeit bedeutend mehr Sauerstoff als in der Ruhe auf und scheidet auch bedeutend mehr Kohlensäure aus. Die Menge Sauerstoff, welche als Kohlensäure den Körper verlässt, ist jedoch während der Arbeit regelmässig bedeutend grösser als die in derselben Zeit aufgenommene Sauerstoffmenge, und das venöse Muskelblut ist während der Arbeit ärmer an Sauerstoff und reicher an Kohlensäure als in der Ruhe. Der Gaswechsel im Muskel verhält sich also bei der Arbeit umgekehrt wie in der Ruhe, indem nämlich der arbeitende Muskel eine Kohlensäuremenge abgibt, welche der gleichzeitig aufgenommenen Sauerstoffmenge nicht entspricht, sondern bedeutend grösser ist. Es folgt hieraus, dass bei der Muskelarbeit nicht nur Oxydations-, sondern auch Spaltungsprozesse verlaufen, was auch daraus hervorgeht, dass ausgeschnittene blutleere Muskeln einige Zeit in einer sauerstofffreien Atmosphäre arbeiten können und dabei auch Kohlensäure abgeben (HERMANN¹).

Gaswechsel
bei der Mus-
kelarbeit.

Während der Muskelruhe in gewöhnlichem Sinne findet ein Glykogenverbrauch statt. Dies geht daraus hervor, dass die Menge des Glykogens vermehrt und dementsprechend der Glykogenverbrauch herabgesetzt ist in solchen Muskeln, deren chemischer Tonus in Folge Nervendurchschneidung oder in anderer Weise herabgesetzt worden ist (BERNARD, CHANDELON, WAY²) u. A. Bei der Arbeit ist dieser Glykogenverbrauch gesteigert, und durch die Untersuchungen mehrerer Forscher (NASSE, WEISS, KÜLZ, MARCUSE, MANCHÉ, MORAT und DUFOUR³) ist die Thatsache sicher festgestellt worden, dass die Menge des Glykogens in den Muskeln bei der Arbeit rasch und stark abnimmt. Bei der Arbeit wird auch, wie die Untersuchungen von CHAUVEAU und KAUFMANN,⁴ QUINQUAUD, MORAT und DUFOUR, CAVAZZANI und namentlich von SEEGEN⁴ gezeigt haben, Zucker aus dem Blute aufgenommen und verbraucht. Nach

Kohle-
hydrat-
verbrauch
während
der Arbeit.

1) l. c. Ueber Gaswechsel im ausgeschnittenen Muskel vergl. man ferner, J. TISSOT, Archives de Physiol. (5) 6 u. 7 und Compt. rend. 120.

2) CHANDELON, PFLÜGER's Arch. 13; WAY, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 34, wo man auch die einschlägige Litteratur findet.

3) NASSE, PFLÜGER's Arch. 2; WEISS, Wien. Sitzungsber. 64. Abth. 2; KÜLZ in LUDWIG-Festschrift Marburg 1891; MARCUSE, PFLÜGER's Arch. 39; MANCHÉ, Zeitschr. f. Biologie 25; MORAT und DUFOUR, Arch. de Physiol. (5) 4.

4) CHAUVEAU und KAUFMANN, Compt. rend. 103, 104, 105; QUINQUAUD, Maly's Jahresber. 16 S. 321; MORAT und DUFOUR l. c.; CAVAZZANI, Centralbl. f. Physiol. 8; SEEGEN, Die Zuckerbildung im Thierkörper. Berlin 1890, Centralbl. f. Physiol. 8 S. 417 u. 9 u. 10; DU BOIS-REYMOND's Arch. 1895 u. 1896. PFLÜGER's Arch. 50.

Zuckerverbrauch.

SEEGEN findet eine sehr reichliche Zuckerbildung in der Leber statt, das Leber-venenblut ist dementsprechend wesentlich reicher an Zucker als das Pfortaderblut und dieser Blutzucker soll nach ihm die Quelle zur Wärmebildung und Arbeitsleistung überhaupt sein. Es ist allerdings wahr, dass gegen einige dieser Untersuchungen wichtige Einwände erhoben werden können, und eine Zuckerbildung in dem von SEEGEN behaupteten Umfange ist von mehreren Forschern, in letzter Zeit von ZUNTZ und MOSSE¹⁾, in Abrede gestellt worden; aber trotzdem dürfte kein Zweifel darüber bestehen können, dass bei der Muskelarbeit Zucker verbraucht wird.

Säurebildung im arbeitenden Muskel.

Die amphotere Reaktion des ruhenden Muskels schlägt während der Arbeit in eine stärker saure um (DU BOIS-REYMOND u. A.), und diese saure Reaktion nimmt wenigstens bis zu einer gewissen Grenze mit der Arbeit zu. Die rascher sich kontrahirenden blassen Muskeln sollen auch nach GLEISS²⁾ während der Arbeit mehr Säure als die langsamer sich kontrahirenden rothen produziren. Die bei der Arbeit auftretende saure Reaktion leitete man früher allgemein von einer Milchsäurebildung her, eine Ansicht, die indessen später von ASTASCHEWSKY, PFLÜGER und WARREN³⁾, welche in den tetanisirten Muskeln weniger Milchsäure als in den ruhenden fanden, bekämpft worden ist. Auch MONARI fand eine Abnahme der Milchsäure im Muskel in Folge der Arbeit und nach HEFFTER soll durch Tetanus erzeugende Gifte der Milchsäuregehalt des Muskels vermindert werden. Dem gegenüber haben aber MARCUSE und WERTHER⁴⁾ eine, wie es scheint, unzweifelhafte Milchsäurebildung bei der Arbeit konstatairen können, und die Angaben sind also sehr streitig. Für eine Milchsäurebildung während der Arbeit sprechen aber andere Beobachtungen. SPIRO fand einen vermehrten Milchsäuregehalt im Blute nach der Arbeit. COLASANTI und MOSCATELLI fanden kleine Mengen Milchsäure im Harne von Menschen nach angestrengten Märschen und WERTHER beobachtete endlich ein reichliches Uebertreten von Milchsäure in den Froschharn nach Tetanus. Nach HOPPE-SEYLER soll dagegen, in Uebereinstimmung mit seiner Ansicht über die Entstehungsweise der Milchsäure überhaupt, bei der Arbeit Milchsäure in den Muskeln nicht regelmässig, sondern nur bei nicht ausreichender Sauerstoffzufuhr gebildet werden. ZILLESEN⁵⁾ hat in der That auch gefunden, dass bei künstlicher Absperrung der Sauerstoffzufuhr zu den Muskeln während des Lebens mehr Milchsäure als unter normalen Verhältnissen gebildet wird.

1) MOSSE, PFLÜGER's Arch. **63**. ZUNTZ, Centralbl. f. Physiol. **10** und DU BOIS-REYMOND's Arch. 1896 S. 538. Vergl. auch FR. SCIENCK in PFLÜGER's Arch. **61** u. **65**.

2) PFLÜGER's Arch. **41**.

3) ASTASCHEWSKY, Zeitschr. f. physiol. Chem. **4**; WARREN, PFLÜGER's Arch. **24**.

4) MONARI, MALY's Jahresber. **19** S. 303; HEFFTER, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **31**. MARCUSE l. c.; WERTHER, PFLÜGER's Arch. **46**.

5) SPIRO, Zeitschr. f. physiol. Chem. **1**; COLASANTI und MOSCATELLI, MALY's Jahresber. **17** S. 212; HOPPE-SEYLER l. c. und Zeitschr. f. physiol. Chem. **19** S. 476; ZILLESEN, ebenda **15**.

Es ist einleuchtend, dass die Versuche mit Muskeln *in situ*, also mit von Blut durchströmten Muskeln, für die vorliegende Frage aus dem Grunde nicht entscheidend sein können, weil die bei der Arbeit vielleicht gebildete Milchsäure mit dem Blute den Muskeln entführt wird. Gegen diejenigen Versuche, in welchen man nach übermässiger Arbeit Milchsäure im Blute oder im Harn gefunden hat, wie auch besonders gegen die Versuche mit ausgeschnittenen arbeitenden Muskeln lässt sich dagegen der Einwand erheben, dass in diesen Fällen die Sauerstoffzufuhr zu den Muskeln nicht ausreichend gewesen sei, und dass die in Folge hiervon stattgefundene Milchsäurebildung, der Ansicht von HOPPE-SEYLER entsprechend, keinem ganz normalen Vorgange entspricht. Die Frage nach einer Milchsäurebildung im arbeitenden Muskel unter ganz physiologischen Verhältnissen ist also noch etwas strittig.

Milchsäurebildung.

Nach WEYL und ZEITLER¹⁾ enthält der arbeitende Muskel eine grössere Menge Phosphorsäure (zum Theil von zersetztem Lecithin herrührend) als der ruhende. Wie in dem toten rührt in dem arbeitenden Muskel die etwas stärkere saure Reaktion wahrscheinlich zum Theil von einem grösseren Gehalte an Monophosphat her.

Der Gehalt ausgeschnittener Muskeln an Eiweiss soll nach den Angaben älterer Forscher in Folge der Arbeit abnehmen. Die Richtigkeit dieser Angabe wird jedoch von anderen Forschern bestritten. Ebenso sind die älteren Angaben über die Menge der stickstoffhaltigen Extraktivstoffe im Muskel in der Ruhe und bei der Arbeit unsicher. Nach den Untersuchungen von MONARI²⁾ soll indessen die Gesamtmenge des Kreatins und Kreatinins bei der Arbeit sich vermehren und zwar bei einem Uebermasse von Muskelarbeit besonders die Kreatininmenge. Das Kreatinin entsteht dabei im Wesentlichen aus dem Kreatin. Bei übermässiger Arbeit findet sich nach MONARI im Muskel auch Xanthokreatinin, dessen Menge ein Zehntel von der Menge des Kreatinins betragen kann. Die Menge der Xanthinkörper soll dagegen nach MONARI unter dem Einflusse der Arbeit abnehmen. Dass der arbeitende Muskel eine geringere Menge wasserlösliche und eine grössere Menge in Alkohol lösliche Stoffe als der ruhende enthält, scheint sicher dargethan zu sein (HELMHOLTZ³⁾).

Verhalten des Eiweisses und der stickstoffhaltigen Extraktivstoffe.

Die Frage nach dem Verhalten der stickstoffhaltigen Bestandtheile des Muskels in der Ruhe und während der Arbeit hat man auch durch Bestimmungen der Gesamtstickstoffausscheidung in diesen verschiedenen Körperzuständen zu entscheiden versucht. Während man früher, in Uebereinstimmung mit der Ansicht LIEBIG's, es als feststehend betrachtete, dass die Stickstoffausscheidung durch den Harn in Folge der Arbeit sich vermehre, haben spätere Untersuchungen, besonders von VOIT an Hunden und von PETTENKOFER und VOIT⁴⁾

Stickstoffausscheidung während oder nach der Arbeit.

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. 6 S. 557.

2) MALY's Jahresber. 19 S. 296.

3) Arch. f. Anat. u. Physiol. 1845.

4) VOIT, Untersuch. über den Einfluss des Kochsalzes, des Kaffees und der Muskelbewegungen auf den Stoffwechsel. München 1860 und Zeitschr. f. Biologie 2.

an Menschen, zu einem ganz anderen Resultat geführt. Sie haben nämlich gezeigt, was auch andere Forscher, wie J. MUNK, HIRSCHFELD¹⁾ u. a. bestätigt haben, dass die Arbeit ohne eine Steigerung, jedenfalls ohne wesentliche Steigerung der Stickstoffausscheidung von statten gehen kann.

Auf der anderen Seite giebt es aber auch Beobachtungen, die eine nicht unbedeutende Steigerung des Eiweissumsatzes während oder nach der Arbeit gezeigt haben. Es gehören hierher die Beobachtungen von FLINT und PAVY an einem Schnellläufer, von v. WOLFF, v. FUNKE, KREUZHAGE und KELLNER an einem Pferde, von DUNLOP und seinen Mitarbeitern²⁾ an arbeitenden Menschen u. a. Es gehören hierher ferner die Untersuchungen über die Ausscheidung des Schwefels in der Ruhe und während der Arbeit. Die Ausscheidung von Stickstoff und Schwefel läuft bei ruhenden und arbeitenden Personen dem Eiweissumsatze parallel³⁾, und die Menge des mit dem Harne ausgeschiedenen Schwefels ist deshalb auch ein Mass der Eiweisszersetzung. Es liegen nun sowohl ältere Untersuchungen von ENGELMANN⁴⁾, FLINT und PAVY, wie auch neuere von BECK und BENEDIKT⁵⁾, von DUNLOP und seinen Mitarbeitern vor, die eine vermehrte Schwefelausscheidung während oder nach der Arbeit konstatirt haben und die also ebenfalls einer gesteigerten Eiweissumsetzung in Folge der Muskelarbeit das Wort reden.

Auf der einen Seite hat man also vermehrten Eiweissumsatz als Folge der Arbeit, auf der anderen gesteigerte Arbeit ohne vermehrten Eiweissumsatz beobachtet. Diese widersprechenden Beobachtungen stehen indessen nicht unvermittelt einander gegenüber, denn auf die Grösse des Eiweissumsatzes wirken viele, erst später (in Kapitel 18) zu erwähnende Faktoren, wie die Menge und Zusammensetzung der Nahrung, der Fettbestand des Körpers, die Wirkung der Arbeit auf den Respirationsmechanismus u. s. w. ein, und diese können das Versuchsergebniss wesentlich beeinflussen. Bei der gegenwärtigen Lage dieser Frage dürfte man wohl auch behaupten können, dass ein gesteigerter Eiweissumsatz keine nothwendige direkte Folge der Arbeit ist, dass er aber da vorkommt, wo der im Körper vorhandene, bzw. demselben mit der Nahrung zugeführte Vorrath an stickstofffreien Nährstoffen ungenügend ist, wie auch wenn durch zu angestrengte Arbeit dyspnoische Symptome mit dadurch bedingtem vermehrtem Eiweisszerfall auftreten⁶⁾.

1) J. MUNK, DU BOIS-REYMOND's Arch. 1890 u. 1896; HIRSCHFELD, VIRCHOW's Arch. 121.

2) FLINT, Journ. of. Anat. u. Physiol. 11 u. 12; PAVY, The Lancet 1876 u. 1877; WOLFF, v. FUNKE, KELLNER, Cit. nach VOIT in HERMANN's Handb. 6 S. 197; DUNLOP, NOEL-PATON, STOCKMAN and MACCADAM, Journ. of Physiol. 22.

3) Vergl. J. MUNK, DU BOIS-REYMOND's Arch. 1895.

4) DU BOIS-REYMOND's Arch. 1871.

5) FLINT l. c.; PAVY l. c. BECK und BENEDIKT, PFLÜGER's Arch. 54.

6) Vergl. KRUMMACHER, Zeitschr. f. Biolog. 33 und die Arbeiten von J. MUNK in DU BOIS-REYMOND's Arch. 1890 u. 1896.

Stickstoff-
und
Schwefel-
ausscheid-
ungz.

Muskel-
arbeit und
Eiweiss-
umsatz.

Die älteren Untersuchungen über den Fettgehalt ausgeschnittener Muskeln in der Ruhe und während der Arbeit hatten zu keinen entscheidenden Resultaten geführt. Nach den neueren Untersuchungen von ZUNTZ und BOGDANOW¹⁾ würde dagegen das dem Muskelfaser angehörige, schwer extrahierbare Fett bei der Arbeit betheiligt sein. Ausserdem giebt es mehrere Stoffwechselversuche von VOIT, PETTENKOFER und VOIT, J. FRENTZEL²⁾ u. a., welche einen vermehrten Fettumsatz während der Arbeit wahrscheinlich machen. Endlich bleibt noch zu erwähnen, dass die Menge der Phosphorfleischsäure nach SIEGFRIED³⁾ während der Arbeit abnimmt.

Fett und Muskelarbeit.

Fast man die Resultate der bisherigen Untersuchungen über die chemischen Vorgänge im arbeitenden und ruhenden Muskel zusammen, so findet man die Arbeit durch Folgendes charakterisirt. Der arbeitende Muskel nimmt mehr Sauerstoff auf und giebt mehr Kohlensäure ab als der ruhende; doch ist die Kohlensäureabgabe in bedeutend höherem Grade als die Sauerstoffaufnahme gesteigert. Es findet also regelmässig in Folge der Arbeit eine Erhöhung des respiratorischen Quotienten, $\frac{CO_2}{O}$, statt, wobei es jedoch — wie in einem

folgenden Kapitel über den Stoffwechsel näher auseinandergesetzt werden soll — noch unentschieden bleibt, ob diese Erhöhung durch die Art der im Muskel bei genügender Sauerstoffzufuhr während der Arbeit verlaufenden Prozesse bedingt ist. Bei der Arbeit findet ein Verbrauch von Kohlehydraten, Glykogen und Zucker, statt. Ein Verbrauch von Zucker scheint jedoch nur für den mit Blut noch gespeisten Muskel bewiesen zu sein, während ein Glykogenverbrauch auch in ausgeschnittenen Muskeln beobachtet worden ist. Bei der Arbeit wird die Reaktion mehr sauer als vorher. In wie weit dies durch eine Neubildung von Milchsäure bedingt ist, darüber gehen die Ansichten auseinander. Ein vermehrter Fettverbrauch ist mehrmals beobachtet worden. Die Menge der Phosphorfleischsäure nimmt ab und eine Vermehrung der stickstoffhaltigen Extraktivstoffe der Kreatinigruppe scheint vorzukommen. Den Eiweissumsatz hat man in einigen Versuchsreihen vermehrt gefunden, in anderen dagegen nicht; exakte Beweise für die Ansicht, dass eine gesteigerte Stickstoffausscheidung eine nothwendige, direkte Folge der Muskelarbeit sei, liegen aber noch nicht vor.

Chemische Vorgänge im arbeitenden und ruhenden Muskel.

An das nun Angeführte knüpft sich die Frage nach dem materiellen Substrate der Muskelarbeit, insoferne als diese letztere in chemischen Umsetzungen ihren Grund hat, auf das innigste an. Früher suchte man mit LIEBIG die Quelle der Muskelkraft in einer Umsetzung von Eiweissstoffen; heutzutage ist man aber ziemlich allgemein einer anderen Ansicht. FICK und WISLICENUS⁴⁾ bestiegen den Berg Faulhorn und berechneten die Grösse der von ihnen

1) Vergl. Fussnote S. 352.

2) PFLÜGER's Arch. 68.

3) Zeitschr. f. physiol. Chem. 21.

4) Vierteljahrsschr. d. Zürich. naturf. Gesellsch. 10. Cit. nach Centralbl. f. d. med. Wiss. 1866, S. 309.

Quellen der
Muskel-
kraft.

dabei geleisteten mechanischen Arbeit. Mit ihr verglichen sie dann das mechanische Aequivalent der in derselben Zeit umgesetzten, aus der Stickstoffausscheidung mit dem Harn zu berechnenden Eiweissmenge und sie fanden dabei, dass die thatsächlich geleistete Arbeit lange nicht durch den Eiweissverbrauch gedeckt werden konnte. Es war hiermit also bewiesen, dass das Eiweiss allein nicht das materielle Substrat der Muskelarbeit gewesen war und dass diese letztere vielmehr zum allergrössten Theil von dem Umsatz stickstofffreier Substanzen herrührte. Zu ähnlichen Schlüssen führen auch mehrere andere Beobachtungen, vor Allem die Stoffwechselversuche von VOIT, von PETTENKOFER und VORT und anderen Forschern, welche Versuche zeigen, dass, während die Stickstoffausscheidung unverändert bleibt, die Kohlensäureausscheidung während der Arbeit höchst bedeutend vermehrt ist. Man betrachtet es wohl auch ziemlich allgemein als sicher bewiesen, dass die Muskelarbeit wesentlich durch den Umsatz stickstofffreier Substanzen bedingt sein kann. Dagegen ist die Annahme nicht berechtigt, dass die Muskelarbeit ausschliesslich auf Kosten der stickstofffreien Substanzen geschehe und dass die Eiweissstoffe als Kraftquelle ohne Belang seien.

Quellen der
Muskel-
kraft.

In dieser Hinsicht sind namentlich die Untersuchungen von PFLÜGER¹⁾ von grossem Interesse. Er ernährte eine Dogge während mehr als 7 Monate mit Fleisch, dessen Gehalt an Fett und Kohlehydraten so gering war, dass er für die Erzeugung der Herzarbeit allein nicht genügte, und er liess das Thier während Perioden von 14, 35 oder sogar 41 Tagen schwere Arbeit ausüben. Das unzweifelhafte Resultat dieser Versuchsreihen war, dass „volle Muskelarbeit bei Abwesenheit von Fett und Kohlehydrat in vollendetster Kraft sich vollzieht“, und die Fähigkeit des Eiweisses, als Quelle der Muskelkraft zu dienen, lässt sich also nicht leugnen.

Quellen der
Muskel-
kraft.

Es können also sowohl die stickstoffhaltigen wie die stickstofffreien Nährstoffe als Kraftquellen dienen; über den relativen Werth derselben gehen aber die Ansichten auseinander. Nach PFLÜGER geschieht keine Muskelarbeit ohne Eiweisszersetzung, und die lebendige Zellsubstanz bevorzugt in der Wahl immer das Eiweiss und verschmäht das Fett und den Zucker. Erst wenn das Eiweiss fehlt, begnügt sie sich mit diesen. Andere Forscher dagegen sind der Ansicht, dass der Muskel in erster Linie von dem Vorrathe an stickstofffreien Nahrungstoffen zehrt, und nach SEEGEN, CHAUCHEAU und LAULANIÉ²⁾ ist der Zucker sogar die einzige direkte Quelle der Muskelkraft. Die letztgenannten Forscher sind dementsprechend der Ansicht, dass auch das Fett nicht direkt, sondern erst nach vorgängiger Umwandlung in Zucker für die Arbeit verwerthet wird. Gegen die Berechtigung einer solchen Ansicht sind indessen von ZUNTZ und

1) PFLÜGER's Arch. 50.

2) Vergl. die Arbeiten von SEEGEN, Fussnote 4 S. 355, die Arbeiten von CHAUCHEAU wie auch von ihm und seinen Mitarbeitern in den Compt. rend. 121, 122 u. 123; LAULANIÉ, Arch. de Physiol. (5) 8.

seinen Mitarbeitern¹⁾ wichtige Einwände erhoben worden. Wenn das Fett erst in Zucker umgewandelt werden müsste, ehe es der Arbeit dienen könnte, müsste nach ZUNTZ dieselbe Krafftleistung bei Fettahrung etwa 30 p. c. Energie mehr erfordern als bei Kohlenhydratzufuhr; aber dies ist nicht der Fall. Es sind vielmehr nach seinen Untersuchungen alle Nährstoffe gleich befähigt, dem Muskel Arbeitsmaterial zu liefern, ohne vorher in Zucker umgewandelt zu werden. Dass eine solche Annahme zu der von BUNGE, ZUNTZ, J. MUNK u. A. vertretenen Ansicht, derzufolge die Muskeln von den ihnen zur Bestreitung der Arbeit zu Gebote stehenden Stoffen die stickstofffreien bevorzugen sollen, nicht im Widerspruche steht, dürfte ohne weiteres ersichtlich sein.

Quelle der Muskelkraft.

Als Kraftquelle bezeichnet SIEGFRIED, wie schon oben angegeben, auch die Phosphorleischsäure. Nach den Untersuchungen von ihm und KRÜGER²⁾ kommt im Muskel zum Theil fertige Phosphorleischsäure, die bei der Spaltung unter Anderem Kohlensäure liefert, und zum Theil eine hypothetische Aldehydverbindung derselben vor, eine Verbindung, die erst durch Oxydation in Phosphorleischsäure übergeht. Nach SIEGFRIED liegt deshalb die Annahme nahe, dass in dem ruhenden Muskel, wo mehr Sauerstoff verbraucht als in der Kohlensäure ausgeschieden wird, diese reduzierende Aldehydschubstanz sich allmählich zu Phosphorsäure oxydirt, die dann unter Abspaltung von Kohlensäure vom thätigen Muskel verbraucht wird.

Phosphorleischsäure als Kraftquelle.

Quantitative Zusammensetzung des Muskels. Für rein praktische Zwecke, wie für die Bestimmung des Nährwerthes verschiedener Fleischsorten, sind eine Menge Analysen des Fleisches verschiedener Thiere ausgeführt worden. Mehr exakte wissenschaftliche Analysen, mit genügender Rücksicht auf die Menge der verschiedenen Eiweissstoffe und der übrigen Muskelbestandtheile ausgeführt, giebt es dagegen nicht, oder sie sind jedenfalls nur unvollständig oder von untergeordnetem Werthe.

Um dem Leser eine etwaige Vorstellung von der wechselnden Zusammensetzung der Muskelsubstanz zu geben, theile ich hier folgende, hauptsächlich dem Lehrbuche K. B. HOFMANN'S³⁾ entlehnte Uebersichtstabelle mit. Die Zahlen sind auf 1000 Theile berechnet.

	Muskeln von:	Säugethieren	Vögeln	Kaltblütern
Feste Stoffe		217—255	227—282	200
Wasser		745—783	717—773	800
Organische Stoffe		208—245	217—263	180—190
Anorganische Stoffe		9—10	10—19	10—20

Myosin		35—106	29,8—111	29,7—87
Stromasubstanz (DANILEWSKI)		78—161	88,0—184	70,0—121
Alkalialbuminat		29—30	—	—
Kreatin		2	3,4	2,3
Xanthinkörper		0,4—0,7	0,7—1,3	—
Inosinsäure (Baryumsalz)		0,1	0,1—0,3	—
Prottsäure		—	—	7,0
Taurin		0,7 (Pferd)	—	1,1
Inosit		0,03	—	—
Glykogen		4—5	—	3—5
Milchsäure		0,4—0,7	—	—

Quantitative Zusammensetzung der Muskeln.

1) Vergl. N. ZUNTZ, DU BOIS-REYMOND'S Arch. 1896 S. 358 u. S. 538; ZUNTZ und N. HEYNEMAN, ebenda 1897 S. 535.

2) Zeitschr. f. physiol. Chem. 22.

3) KARL B. HOFMANN, Lehrb. d. Zoochem. Wien 1876. S. 104.

	Muskeln von:	Säugethieren
Phosphorsäure		3,4—4,8
Kali		3,0—4,0
Natron		0,4
Kalk		0,2
Magnesia		0,4
Chlornatrium		0,04—0,1
Eisenoxyd		0,04—0,1

Fettgehalt
der Muskeln.

In dieser Tabelle, welche übrigens in Anbetracht der bedeutenden Schwankungen, welche in der Zusammensetzung des Muskels vorkommen können, nur einen untergeordneten Werth hat, finden sich keine Angaben über die Menge des Fettes. Wegen der sehr schwankenden Menge des Fettes in dem Fleische und der Mangelhaftigkeit älterer Bestimmungsmethoden ist es in der That auch kaum möglich, zuverlässige Mittelwerthe ¹⁾ für diesen Stoff anzuführen. Selbst nach möglichst sorgfältigem Wegpräpariren von allem ohne chemische Hilfsmittel aus dem Muskel zu entfernenden Fett, bleibt jedoch stets eine wechselnde Menge intermuskulären Fettes, welches nicht dem eigentlichen Muskelgewebe angehört, zurück. Die kleinste Fettmenge im Muskel von mageren Ochsen beträgt nach GROUVEN 6,1 p. m. und nach PETERSEN 7,6 p. m. Der letztgenannte Forscher fand auch regelmässig bei Rindern einen geringeren Fettgehalt, 7,6—8,6 p. m., in dem Vordertheil und einen grösseren, 30,1—34,6 p. m., in dem Hintertheil der Thiere, ein Verhalten, welches STEIL ¹⁾ jedoch nicht bestätigt fand. Einen niedrigen Fettgehalt hat man auch in den Muskeln wilder Thiere gefunden. Es fanden z. B. KÖNIG und FARWICK in den Muskeln der Extremitäten beim Hasen 10,7 und in den Muskeln des Rebhuhnes 14,3 p. m. Fett. Die Muskeln von Schweinen und gemästeten Thieren sind, wenn alles anhängende Fett entfernt worden ist, sehr fettreich, mit 40—90 p. m. Sehr reich an Fett sind auch die Muskeln einiger Fische. Es enthält z. B. nach ALMÉN das Fleisch von Lachs, Makrele und Aal resp. 100, 164 und 329 p. m. Fett²⁾.

Wasser-
gehalt der
Muskeln.

Die Menge des Wassers in den Muskeln unterliegt bedeutenden Schwankungen. Einen besonderen Einfluss übt der Fettgehalt aus, und zwar derart, dass das Fleisch im Allgemeinen in dem Masse ärmer an Wasser als es reicher an Fett ist. Der Gehalt an Wasser hängt jedoch nicht von dem Fettgehalte allein, sondern auch von mehreren anderen Umständen ab, unter welchen auch das Alter der Thiere zu nennen ist. Bei jüngeren Thieren sind die Organe im Allgemeinen und sonach auch die Muskeln ärmer an festen Stoffen und reicher an Wasser. Beim Menschen nimmt der Wassergehalt bis zum kräftigen Mannesalter ab, nimmt aber dann gegen das Greisenalter wieder zu. Es wirken auf den Wassergehalt auch Arbeit und Ruhe derart ein, dass der arbeitende Muskel mehr Wasser als der ruhende enthält. Das ununterbrochen arbeitende Herz

¹⁾ Vergl. STEIL, PFLÜGER's Arch. 61.

²⁾ Bezüglich sowohl der obigen Litteraturangaben wie auch der ausführlicheren Angaben über die Zusammensetzung des Fleisches verschiedener Thiere wird auf das Buch von KÖNIG, Chemie der menschlichen Nahrungs- und Genussmittel, 3. Aufl., verwiesen.

soll angeblich auch die wasserreichste Muskulatur haben. Dass der Wassergehalt unabhängig von dem Fettgehalte wechseln kann, zeigt sich deutlich bei einem Vergleich der Muskeln verschiedener Thierklassen. Bei den Kaltblütern haben die Muskeln im Allgemeinen einen höheren, bei den Vögeln einen niedrigeren Wassergehalt. Wie verschieden der Wassergehalt (unabhängig von dem Fettgehalte) in dem Fleische verschiedener Thiere sein kann, geht sehr deutlich bei einem Vergleiche von Rinder- und Fischfleisch hervor. Nach den Analysen ALMÉN's¹⁾ enthalten die Muskeln von mageren Ochsen 15 p. m. Fett und 767 p. m. Wasser; das Fleisch des Hechtes enthält dagegen nur 1,5 p. m. Fett und 839 p. m. Wasser.

Für gewisse Zwecke und namentlich für die Ausführung der Stoffwechselversuche ist es von Wichtigkeit, die elementäre Zusammensetzung des Fleisches zu kennen. Bezüglich des Stickstoffgehaltes hat man in dieser Hinsicht für das frische, magere Fleisch nach dem Vorschlage VORR's die Zahl 3,4 p. c. als Mittel angenommen. Nach NOWAK und HUPPERT²⁾ kann jedoch diese Zahl um 0,6 p. c. schwanken, und bei genauen Versuchen ist es deshalb notwendig, besondere Stickstoffbestimmungen auszuführen. Vollständige Elementaranalysen des Fleisches sind später mit grosser Sorgfalt von ARGUTINSKY ausgeführt worden. Als Mittel für das im Vacuo getrocknete, entfettete Ochsenfleisch, nach Abzug des Glykogens, erhielt er dabei folgende abgerundete Zahlen. C 49,6; H 6,9; N 15,3; O + S 23,0 und Asche 5,2 p. c. Das Verhältniss von Kohlenstoff zu Stickstoff, welches ARGUTINSKY „Fleischquotient“ nennt, ist im Mittel gleich 3,24:1. Von dem Gesamtstickstoffe des Fleisches kamen in den Bestimmungen SALKOWSKI's³⁾ im Rindfleisch: auf unlösliches Eiweiss 77,4, auf lösliches Eiweiss 10,08 und auf übrige lösliche Stoffe 12,52 p. c. Stickstoff.

Stickstoff-
gehalt des
Fleisches.

Ueber die Mengen der Mineralbestandtheile der Muskeln von Menschen und Thieren liegen ausführliche Untersuchungen von KATZ⁴⁾ vor. Die Schwankungen der verschiedenen Elemente sind sehr beträchtlich. Das Schweinefleisch ist bedeutend reicher an Natrium, dem Kalium gegenüber, als andere Fleischsorten. Der Gehalt an Magnesium ist in allen untersuchten Fleischsorten mit Ausnahme von Schellfisch-, Aal- und Hechtfleisch grösser, oft bedeutend grösser als der Gehalt an Calcium. Das Rindfleisch ist sehr arm an Calcium. Kalium und Phosphorsäure sind in allem Fleisch die in grösster Menge vorkommenden Mineralstoffe.

Gehalt an
Mineral-
stoffen.

Glatte Muskeln.

Die glatten Muskeln reagiren in der Ruhe neutral oder alkalisch (DU BOIS-REYMOND). Während der Arbeit reagiren sie sauer, wie aus der Beob-

1) Nova Act. Reg. Soc. Scient. Upsal. 1877 und MALY's Jahresber. 7.

2) VORR, Zeitsehr. f. Biolog. 1; HUPPERT ebenda 7; NOWAK, Wien. Sitzungsber. 64 Abth. 2.

3) ARGUTINSKY, PFLÜGER's Arch. 55; SALKOWSKI, Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1894.

4) PFLÜGER's Arch. 63.

Eiweiss-
körper der
glatten
Muskeln.

achtung BERNSTEIN's, dass der fast beständig kontrahierte Schliessmuskel von *Anodonta* im Leben sauer reagirt, hervorgeht. Auch die glatten Muskeln können, wie HEIDENHAIN und KÜHNE gezeigt haben, in Todtenstarre übergehen und dabei sauer werden. Ein spontau gerinnendes Plasma hatte man jedoch nicht erhalten, es sei denn, dass man als solches den bei Zimmertemperatur erst innerhalb 24 Stunden, bei $+45^{\circ}$ C. aber sogleich koagulirenden, ausgepressten Saft der Muskeln von *Anodonta* betrachten wollte. Eben so wenig hatte man in den glatten Muskeln Myosin gefunden. Dagegen hatten aber HEIDENHAIN und HELLWIG¹⁾ in glatten Muskeln vom Hunde einen, dem Muskulin analogen, bei $+45--49^{\circ}$ C. gerinnenden Eiweisskörper nachweisen können. Die glatten Muskeln sollten übrigens angeblich reichliche Mengen Alkalialbuminat nebst einem bei $+75^{\circ}$ C. gerinnenden Albumin enthalten.

Eiweiss-
körper des
Plasmas.

In neuester Zeit sind unsere Kenntnisse von den Eiweissstoffen der glatten Muskeln durch die Untersuchungen von VELICH²⁾ erweitert worden. Er hat nach der Methode von v. FÜRTH aus dem Muskelmagen von Schwein und Gans ein neutral reagirendes Plasma gewonnen, welches bei Zimmertemperatur spontan, wenn auch langsam, gerann. Das Plasma enthielt ein durch Dialyse fällbares Globulin, welches bei $55--60^{\circ}$ C. gerann und also gewisse Aehnlichkeit mit dem KÜHNE'schen Myosin zeigte. In noch grösserer Menge war in dem Plasma ein spontan gerinnendes Albumin vorhanden, welches indessen zum Unterschied von dem Myogen (v. FÜRTH) bei $45--50^{\circ}$ C. gerann und ohne lösliche Zwischenstufe bei der Spontangerinnung in die geronnene Modifikation überging. Alkalialbuminat kam nicht vor, wohl aber ein Nukleoprotein, welches in fast fünfmal so grosser Menge wie in der quergestreiften Muskulatur vorhanden war.

Extraktiv-
stoffe.

Hämoglobin kommt bei gewissen Thieren in den glatten Muskeln vor, fehlt aber bei anderen. *Kreatin* hat LEHMANN³⁾ gefunden. *Taurin* soll neben *Kreatinin* (*Kreatin*?) nach FREMY und VALENTIENNES⁴⁾ in den Muskeln der Cephalopoden vorkommen. Von stickstofffreien Stoffen sind mit Sicherheit *Glykogen* und *Milchsäure* gefunden worden. Die Mineralbestandtheile sollen das eigenthümliche Verhalten zeigen, dass die Natriumverbindungen den Kaliumverbindungen gegenüber vorherrschen.

1) DU BOIS-REYMOND bei NASSE in HERMANN's Handb. I S. 339; BERNSTEIN ebenda; HEIDENHAIN, ebenda S. 340, mit HELLWIG, ebenda S. 339; KÜHNE, Lehrb. S. 331.

2) Centralbl. f. Physiol. 12 S. 351.

3) Cit. nach NASSE l. c. S. 339.

4) Cit. nach KÜHNE's Lehrb. S. 333.

Zwölftes Kapitel.

Gehirn und Nerven.

Der Schwierigkeiten wegen, welche einer mechanischen Trennung und Isolirung der verschiedenen Gewebelemente der nervösen Centralorgane und der Nerven im Wege stehen, ist man bis auf einige mikrochemische Reaktionen genöthigt gewesen, hauptsächlich durch qualitative und quantitative Untersuchung der verschiedenen Theile des Gehirnes die verschiedene chemische Zusammensetzung der Zellen und der Nervenröhren zu erforschen. Aber selbst die chemische Untersuchung dieser Theile ist mit sehr grossen Schwierigkeiten verbunden; und wenn auch unsere Kenntniss von der chemischen Zusammensetzung des Gehirnes und der Nerven durch die Untersuchungen der neueren Zeit nicht unwesentlich vorwärts gerückt ist, so müssen wir jedoch einräumen, dass dieses Kapitel heutzutage noch als eines der am wenigsten aufgeklärten und am meisten verwickelten der physiologischen Chemie anzusehen ist.

Als chemische Bestandtheile des Gehirnes und der Nerven hat man Eiweisskörper verschiedener Art nachgewiesen, und zwar theils solche, welche in Wasser und verdünnten Neutralsalzlösungen unlöslich, theils solche, welche darin löslich sind. Unter den letzteren finden sich *Albumin* und *Globulin*. Auch *Nukleoalbumin*, welches oft als ein Alkalialbuminat aufgefasst worden ist, kommt vor. HALLIBURTON¹⁾ fand im Gehirne zwei Globuline, von denen das eine bei 47—50° C. und das andere bei 70° C. koagulirt. In der grauen Substanz fand er ein bei 55—60° C. gerinnendes Nukleoalbumin mit 0,5 p. c. Phosphor. Dass die Eiweisskörper wenigstens vorwiegend der grauen Substanz des Gehirnes und dem Achsencylinder angehören, scheint unzweifelhaft zu sein. Dasselbe gilt auch, allem Anscheine nach, von dem *Nuklein*, welches von v. JACKSCH²⁾ in überwiegender Menge in der grauen Substanz gefunden wurde. Dagegen kommt das zuerst von KÜHNE nachgewiesene *Neurokeratin* (vergl. S. 50), welches das Spongiosagerüst darstellt und als doppelte Scheiden, von

Eiweiss-
stoffe, Nuk-
lein u. Neu-
rokeratin.

1) On the chemical physiology of the animal cell. King's College London. Physiological Laboratory. Collected papers. No. 1. 1893.

2) PFLÜGER's Arch. 13.

welchen die äussere das Nervenmark unter der SCHWANN'schen Scheide und die innere den Achseneylinder umhüllt, in den Nerven vorkommt, ganz überwiegend in der weissen Substanz vor (KÜHNE und CHITTENDEN, BAUMSTARK¹).

Chemische Bestandtheile des Gehirnes u. der Nerven.

Als einen, der weissen Substanz überwiegend oder vielleicht fast ganz ausschliesslich (BAUMSTARK) angehörenden Bestandtheil, dürfte man vielleicht die phosphorhaltige Substanz, das *Protogon*, betrachten können. Dieses letztgenannte — wenn wir uns vorläufig an das am genauesten studirte Protogon halten, denn es giebt vielleicht mehrere verschiedene Protogone — liefert als Zersetzungsprodukte Lecithin, Fettsäuren und eine stickstoffhaltige Substanz, das *Cerebrin*, welch' letzteres wohl kaum in dem Gehirne präformirt vorkommt, sondern wohl nur ein Laborationsprodukt sein dürfte. Dass das *Lecithin* auch präformirt in Gehirn und Nerven vorkommt, dürfte kaum zu bezweifeln sein. In wie weit es vorwiegend der grauen oder der weissen Substanz angehört, ist aber aus den bisher ausgeführten Untersuchungen nicht sicher zu entnehmen. *Fettsäuren* und *Neutralfett* können zwar aus Gehirn und Nerven dargestellt werden; da aber jene leicht aus einer Zersetzung von Lecithin und Protogon hervorgehen können, während dieses in dem Bindegewebe zwischen den Nervenröhren vorkommt, ist es schwierig zu entscheiden, in wie weit Fettsäuren und Neutralfette Bestandtheile der eigentlichen Nervensubstanz sein dürften. Das *Cholesterin* findet sich in Gehirn und Nerven theils frei und theils in chemischer Bindung nicht näher ermittelter Art (BAUMSTARK). Das Cholesterin scheint überwiegend in der weissen Substanz vorzukommen. Ausser diesen Stoffen enthält das Nervengewebe, besonders die weisse Substanz, zweifelsohne eine Menge von anderen, noch nicht näher bekannten Bestandtheilen, unter denen auch mehrere, die phosphorhaltig sind, vorkommen dürften. THUDICHUM behauptet, aus dem Gehirne eine Anzahl phosphorhaltiger Substanzen isolirt zu haben, welche von ihm auf drei Hauptgruppen, *Kephaline*, *Myeline* und *Lecithine* vertheilt werden²). Diese Angaben sind noch nicht von anderen Forschern eingehender nachgeprüft worden.

Myelinformen.

Lässt man Wasser auf den Inhalt der Markscheide einwirken, so entstehen runde oder längliche, doppelt kontourirte Tropfen oder auch den doppelt-kontourirten Nerven nicht unähnliche Fasern. Diese eigenthümlichen Gebilde, welche auch in der Markscheide des todtten Nerven zu sehen sind, hat man „*Myelinformen*“ genannt, und man leitete sie früher von einem besonderen Stoff, dem „*Myelin*“, her. Solche Myelinformen kann man indessen aus verschiedenen Stoffen, wie unreinem Protogon, Lecithin und unreinem Cholesterin erhalten, und sie rühren von einer Zersetzung der Bestandtheile der Markscheide her. Nach GAD und HEYMANS³) ist das Myelin Lecithin in freiem Zustande oder in loser chemischer Bindung.

1) KÜHNE und CHITTENDEN, Zeitschr. f. Biologie **26**; BAUMSTARK, Zeitschr. f. physiol. Chem. **9**.

2) THUDICHUM, Grundzüge der anatomi. und klin. Chem. Berlin 1886 und Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) **53**.

3) DU BOIS-REYMOND's Arch. 1890.

Die Extraktivstoffe scheinen der Hauptsache nach dieselben wie in den Muskeln zu sein. Es sind also gefunden worden: *Kreatin*, welches jedoch auch fehlen kann (BAUMSTARK), *Xanthinkörper*, *Inosit*, *Milchsäure* (auch Gährungsmilchsäure), *Harnsäure*, *Jekorin* (in Menschengehirn nach BALDI)¹⁾ und das von BRIEGER²⁾ entdeckte Diamin *Neuridin*, $C_5H_{14}N_2$, welches durch sein Auftreten bei der Fäulniß thierischer Gewebe oder in Kulturen des Typhusbacillus sein grösstes Interesse hat. Unter pathologischen Verhältnissen hat man in dem Gehirne *Leucin* und *Harnstoff* (welch' letzteres jedoch auch ein physiologischer Bestandtheil des Gehirnes der Kuorpelfische ist) gefunden.

Extraktivstoffe.

Unter den oben genannten Bestandtheilen der Nervensubstanz müssen das Protagon und dessen Zersetzungsprodukte, die Cerebrine oder Cerebroside, besonders besprochen werden.

Protagon. Dieser Stoff, welcher von LIEBREICH entdeckt wurde, ist eine stickstoff- und phosphorhaltige Substanz, deren elementäre Zusammensetzung nach GAMGEE und BLANKENHORN C 66,39, H 10,69, N 2,39 und P 1,068 p. c. ist. Etwa dieselben Zahlen erhielten später BAUMSTARK und RUPPEL, während LIEBREICH als Mittel 2,80 p. c. N und 1,23 p. c. P fand. KOSSEL und FREYTAG³⁾, welche noch höhere Zahlen für den Stickstoff, nämlich 3,25 p. c., und etwas niedrigere Zahlen für den Phosphor, 0,97 p. c., erhielten, fanden regelmässig in dem Protagon etwas Schwefel, als Mittel 0,51 p. c. RUPPEL fand ebenfalls etwas Schwefel, aber so wenig, dass er ihn von einer Verunreinigung herleitet. Beim Sieden mit Barytwasser liefert das Protagon die Zersetzungsprodukte des Lecithins, d. h. fette Säuren, Glycerinphosphorsäure und Cholin (Neuriu?) und daneben auch, wie man früher sagte, Cerebrin. KOSSEL und FREYTAG fanden indessen, dass das Protagon bei seiner Zersetzung nicht nur Cerebrin, sondern zwei und vielleicht sogar drei Cerebroside (vergl. unten) liefert, nämlich Cerebrin, Kerasin (Homocerebrin) und Enkephalin. Wegen dieses Verhaltens wie auch infolge der trotz grosser Sorgfalt bei der Darstellung wechselnden elementären Zusammensetzung finden die letztgenannten Forscher es sehr wahrscheinlich, dass es mehrere Protagone giebt.

Protagon.

Beim Sieden mit verdünnten Mineralsäuren liefert das Protagon unter anderen Substanzen auch reduzierendes Kohlehydrat. Bei der Oxydation mit Salpetersäure giebt es höhere Fettsäuren.

Protagon stellt in trockenem Zustande ein weisses, lockeres Pulver dar. In Alkohol von 85 Vol. p. c. bei $+ 45^{\circ}$ C. gelöst, scheidet es sich beim Erkalten als eine schneeweisse, flockige, aus Kugeln oder Gruppen von feinen Krystallnadeln bestehende Fällung aus. Beim Erhitzen zersetzt es sich schon unter 100° C. In kaltem Alkohol oder Aether ist es kaum löslich, löst sich

Eigenschaft und Verhalten.

1) DU BOIS-REYMOND's Arch. 1887. Supplbd.

2) BRIEGER, Ueber Ptomaine. Berlin 1885 u. 1886.

3) GAMGEE u. BLANKENHORN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 3; BAUMSTARK l. c. RUPPEL, Zeitschr. f. Biologie 31; LIEBREICH, Annal. d. Chem. u. Pharm. 134; KOSSEL und FREYTAG, Zeitschr. f. physiol. Chem. 17.

sich aber in warmem. Mit wenig Wasser quillt es auf und zersetzt sich theilweise. Mit mehr Wasser quillt es zu einer gallert- oder kleisterähnlichen Masse auf, die mit viel Wasser eine opalisirende Flüssigkeit giebt. Beim Schmelzen mit Salpeter und Soda giebt es Alkaliphosphat.

Zur Darstellung des Protogons verfährt man auf folgende Weise. Möglichst frisches Ochsengehirn, von Blut und Häuten sorgfältig befreit, zerrührt man fein und extrahirt dann mehrere Stunden lang mit Alkohol von 85 Vol. p. c. bei $+ 45^{\circ}$ C. Man filtrirt bei derselben Temperatur und laugt den Rückstand so lange mit warmem Alkohol aus, bis das Filtrat bei 0° C. keinen Niederschlag mehr absetzt. Sämmtliche aus den auf 0° C. abgekühlten Filtraten ausgeschiedene Niederschläge vereinigt man und extrahirt sie vollständig mit kaltem Aether, welcher Cholesterin und lecithinähnliche Stoffe löst. Das ungelöste presst man zwischen Papier stark aus und lässt dann über Schwefelsäure oder Phosphorsäureanhydrid austrocknen. Man pulverisirt dann, digerirt mit Alkohol bei $+ 45^{\circ}$ C., filtrirt und kühlt langsam auf 0° C. ab. Die ausgeschiedenen Krystalle können, wenn nöthig, durch Umkrystallisiren gereinigt werden.

Nach demselben Prinzip verfährt man, wenn es um den Nachweis von Protagon sich handeln würde.

Bei der Zersetzung des Protogons oder der Protogone durch gelinde Einwirkung von Alkalien entstehen als Spaltungsprodukte, wie oben gesagt, ein oder mehrere Stoffe, die von THUDICHUM unter dem Namen der *Cerebroside* zusammengefasst worden sind. Die Cerebroside sind stickstoffhaltige, phosphorfreie Substanzen, die beim Sieden mit verdünnter Mineralsäure eine reduzierende Zuckerart (Galaktose) geben. Beim Schmelzen mit Kali oder bei der Oxydation mit Salpetersäure liefern sie höhere Fettsäuren, Palmitinsäure oder Stearinsäure. Die aus dem Gehirne isolirten Cerebroside sind Cerebrin, Kerasin und Enkephalin. Zu den Cerebrosiden gehören auch die von KOSSEL und FREYTAG aus Eiter isolirten Stoffe Pyosin und Pyogenin.

Cerebrin. Unter dem Namen Cerebrin beschrieb zuerst W. MÜLLER¹⁾ eine stickstoffhaltige, phosphorfreie Substanz, die er durch Extraktion der mit Barytwasser gekochten Gehirnmasse mit siedendem Alkohol erhalten hatte. Nach einer in der Hauptsache ähnlichen, aber jedoch etwas abweichenden Methode hat später GEOGHEGAN²⁾ aus dem Gehirne ein Cerebrin mit denselben Eigenschaften wie das MÜLLER'sche aber mit einem niedrigeren Stickstoffgehalte dargestellt. Nach den Untersuchungen von PARCUS³⁾ soll indessen sowohl das von MÜLLER wie das von GEOGHEGAN isolirte Cerebrin ein Gemenge von drei Stoffen, „Cerebrin“, „Homocerebrin“ und „Enkephalin“ sein. KOSSEL und FREYTAG konnten aus dem Protagon zwei Cerebroside isoliren, die mit dem Cerebrin und Homocerebrin von PARCUS identisch waren. Nach denselben Forschern scheinen die zwei von THUDICHUM beschriebenen Stoffe Phrenosin und Kerasin mit dem Cerebrin, bezw. Homocerebrin identisch zu sein.

1) Annal. d. Chem. u. Pharm. **105**.

2) Zeitschr. f. physiol. Chem. **3**.

3) PARCUS, Ueber einige neue Gehirnstoffe. Inaug.-Diss. Leipzig 1881.

Darstellung
des Protogons.

Cerebroside.

Cerebrin.

Das Cerebrin hat nach PARCUS folgende Zusammensetzung: C 69,08, H 11,47, N 2,13, O 17,32, was mit den Analysen von KOSSEL und FREYTAG stimmt. Die Formel desselben ist noch nicht festgestellt worden. In trockenem Zustande stellt es ein rein weisses, geruch- und geschmackloses Pulver dar. Beim Erhitzen schmilzt es, zersetzt sich allmählich, riecht nach verbranntem Fett und brennt mit leuchtender Flamme. In Wasser wie auch in verdünnter Alkalilauge oder Barytwasser ist es unlöslich. In kaltem Alkohol und in kaltem oder heissem Aether ist es ebenfalls unlöslich. Dagegen löst es sich in siedendem Alkohol und scheidet sich beim Erkalten als ein flockiger Niederschlag aus, welcher bei mikroskopischer Untersuchung als aus lauter Kügelchen oder Körnchen bestehend sich zeigt. Mit Baryt bildet es eine in Wasser unlösliche Verbindung, die unter der Einwirkung von Kohlensäure zerfällt. In konzentrirter Schwefelsäure löst es sich und beim Erwärmen wird die Lösung blutroth. Die beim Sieden mit Mineralsäuren sich abspaltende Zuckerart, der sogen. Gehirnzucker, ist, wie THIERFELDER¹⁾ zuerst gezeigt hat, Galaktose.

Eigen-
schaften.

Das *Kerasin* (nach THUDICHUM) oder *Homocerebrin* (nach PARCUS) hat die Zusammensetzung C 70,06, H 11,60, N 2,23, und O 16,11 p. c. Das *Enkephalin* hat die Zusammensetzung C 68,40, H 11,60, N 3,09 und O 16,91 p. c. Beide Stoffe bleiben nach dem Ausfallen des unreinen Cerebrins aus warmem Alkohol in der Mutterlauge zurück. Diese Stoffe haben die Neigung, als gallertartige Massen sich auszuschcheiden. Das Kerasin ist dem Cerebrin ähnlich, löst sich aber leichter in warmem Alkohol und auch in warmem Aether. Es kann als äusserst feine Nadeln erhalten werden. Das Enkephalin soll nach PARCUS ein Unwandlungsprodukt des Cerebrins sein. In ganz reinem Zustande krystallisirt es in kleinen Blättchen. In warmem Wasser quillt es zu einer kleisterähnlichen Masse. Wie das Cerebrin und das Kerasin giebt es beim Sieden mit verdünnter Säure eine reduzierende Substanz (wahrscheinlich Galaktose).

Kerasin und
Enkephalin.

Die Darstellung des Cerebrins geschieht meistens nach der Methode von MÜLLER. Die Gehirnmasse wird mit Barytwasser zu einer dünnen Milch angerührt und dann aufgeköcht. Das ungelöste trennt man ab, presst aus und kocht es wiederholt mit Alkohol aus, welcher siedend heiss abfiltrirt wird. Das beim Erkalten sich ausscheidende unreine Cerebrin wird mit Aether von Cholesterin und Fett befreit und dann durch wiederholtes Auflösen in warmem Alkohol gereinigt. Nach PARCUS soll man das Auflösen in warmem Alkohol wiederholen, bis keine gallertartigen Ausscheidungen (von Homocerebrin oder Enkephalin) mehr auftreten.

Darstellung
des
Cerebrins.

Nach der Methode von GEOGHEGAN extrahirt man das Gehirn erst mit kaltem Alkohol und Aether und kocht es dann mit Alkohol aus. Den beim Erkalten des alkoholischen Filtrates sich ausscheidenden Niederschlag behandelt man mit Aether und kocht ihn dann mit Barytwasser. Der ungelöste Rückstand wird durch wiederholtes Auflösen in siedendem Alkohol gereinigt.

Nach den oben angegebenen Methoden kann das Cerebrin auch in anderen

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. 14.

Organen aufgesucht werden. Die quantitative Bestimmung, wenn eine solche in Frage kommt, kann in derselben Weise geschehen.

KOSSEL und FREYTAG stellen das Cerebrin aus Protagon dar durch Verseifung des letzteren in methylalkoholischer Lösung mit einer heissen Lösung von Aetzbaryt in Methylalkohol. Den abfiltrirten Niederschlag zerlegen sie in Wasser mit Kohlensäure und extrahiren aus dem ungelösten Rückstande das Cerebrin oder die Cerebroside mit heissem Alkohol.

Neuridin. Das **Neuridin**, $C_5H_{14}N_2$, ist ein von BRIEGER entdecktes, nicht giftiges Diamin, welches von ihm bei der Fäulniss von Fleisch und Leim wie auch in Kulturen des Typhusbacillus erhalten wurde. Es kommt nach ihm unter physiologischen Verhältnissen in dem Gehirne und spurenweise auch im Eidotter vor.

Das Neuridin löst sich in Wasser und liefert beim Sieden mit Alkalien ein Gemenge von Dimethyl- und Trimethylamin. Es löst sich schwierig in Amylalkohol. In Aether oder absolutem Alkohol ist es unlöslich. In freiem Zustande hat es einen eigenthümlichen, an Sperma erinnernden Geruch. Mit Salzsäure giebt es eine in langen Nadeln krystallisirende Verbindung. Mit Platinchlorid oder Goldchlorid giebt es krystallisirende, für seine Darstellung und Erkennung verwertbare Doppelverbindungen.

Die sogen. *Corpuscula amyloacea*, welche an der Oberfläche des Gehirnes und in der Glandula pituitaria vorkommen, werden von Jod mehr oder weniger rein violett und von Schwefelsäure und Jod mehr blau gefärbt. Sie bestehen vielleicht aus derselben Substanz wie gewisse Prostatakonkremente, sind aber nicht näher untersucht.

Quantitative Zusammensetzung des Gehirnes. Die Menge des Wassers ist grösser in der grauen als in der weissen Substanz und grösser bei Neugeborenen oder bei jüngeren Individuen als bei Erwachsenen. Beim Fötus enthält das Gehirn 879—926 p. m. Wasser. Nach Beobachtungen von WEISBACH¹⁾ ist der Gehalt an Wasser in den verschiedenen Theilen des Gehirnes (und des verlängerten Markes) in verschiedenen Altern ein verschiedener. Die folgenden Zahlen beziehen sich auf 1000 Theile, und zwar *A* bei Männern und *B* bei Weibern:

	20—30 Jahre		30—50 Jahre		50—70 Jahre		70—94 Jahre	
	A	B	A	B	A	B	A	B
	Weiße Substanz des Gehirnes	695,6	682,9	683,1	703,1	701,9	689,6	726,1
Graue	833,6	826,2	836,1	830,6	838,0	838,4	847,8	839,5
Gyri	784,7	792,0	795,9	772,9	796,1	796,9	802,3	801,7
Kleinhirn	788,3	794,9	778,7	789,0	787,9	784,5	803,4	797,9
Pons Varoli	734,6	740,3	725,5	722,0	720,1	714,0	727,4	724,4
Medulla oblongata	744,3	740,7	732,5	729,8	722,4	730,6	736,2	733,7

Quantitative Analysen von dem Gehirne im Uebrigen sind von PETROWSKY²⁾ am Ochsengehirne und von BAUMSTARK am Pferdegehirne ausgeführt worden. In den Analysen PETROWSKY's ist jedoch nicht das Protagon berücksichtigt worden und sämtliche organische phosphorhaltige Substanzen wurden als Lecithin berechnet. Aus diesem Grunde sind diese Analysen in gewisser Hinsicht nicht brauchbar. In den Analysen BAUMSTARK's, in welchen die graue und die weisse Substanz nicht getrennt werden konnten, und welche Analysen in Folge dessen theils auf überwiegend weisse und theils auf überwiegend graue Substanz sich beziehen, hat etwa die Hälfte der organischen Stoffe, hauptsächlich aus in Aether löslichen Stoffen bestehend, nicht näher analysirt

1) Cit. nach K. B. HOFMANN's Lehrb. d. Zoochemie. Wien 1876 S. 121.

2) PFLÜGER's Arch. 7.

werden können. Auch diese Analysen liefern also keine genügende Aufklärung über die quantitative Zusammensetzung des Gehirnes.

Aus den bisher ausgeführten Analysen ergibt sich indessen die schon in dem Obigen angegebene ungleiche Vertheilung der organischen Bestandtheile auf graue und weisse Substanz. In den Analysen PETROWSKY's betrug die Menge des Eiweisses und der Leimbildner in der grauen Substanz etwas mehr als die Hälfte und in der weissen etwa $\frac{1}{4}$ der festen organischen Stoffe. Die Menge des Cholesterins betrug in der weissen etwa die Hälfte und in der grauen Substanz etwa $\frac{1}{5}$ der festen Stoffe. Von löslichen Salzen und Extraktivstoffen finden sich grössere Mengen in der grauen als in der weissen Substanz (BAUMSTARK). Die Menge der wichtigsten der bekannten Gehirnbestandtheile, auf 1000 Theile des frischen, wasserhaltigen Gehirnes berechnet, war in den Analysen BAUMSTARK's folgende. *A* bedeutet überwiegend weisse und *B* überwiegend graue Substanz.

	A	B	
Wasser	695,35	769,97	
Feste Stoffe	304,65	230,03	
Protagon	25,11	10,80	
Unlösliches Eiweiss und Bindegewebe	50,02	60,79	Quantitative Zusammen- setzung des Gehirnes.
Cholesterin, frei	18,19	6,30	
„ gebunden	26,96	17,51	
Nuklein	2,94	1,99	
Neurokeratin	18,93	10,43	
Mineralstoffe	5,23	5,62	

Der Rest der festen Stoffe dürfte wohl hauptsächlich aus Lecithin und anderen phosphorhaltigen Stoffen bestanden haben. Von dem gesammten Phosphorgehalte kommen nämlich 15—20 p. m. auf des Nuklein, 50—60 p. m. auf Protagon, 150—160 p. m. auf die Asche und 770 p. m. auf Lecithin und andere phosphorhaltige, organische Substanzen.

Die Menge des Neurokeratins in den Nerven und in verschiedenen Theilen des Centralnervensystems ist von KÜNE und CHITTENDEN¹⁾ näher bestimmt worden. Sie fanden in dem Plexus brachialis 3,16 p. m., in der Kleinhirnrinde 3,12 p. m., in der weissen Substanz des Grosshirnes 22,434, in der weissen Substanz des Corpus callosum 25,72—29,02 p. m. und in der grauen Substanz der Grosshirnrinde (möglichst frei von weisser Substanz) 3,27 p. m. Neurokeratin. Die weisse Substanz ist also sehr bedeutend reicher an Neurokeratin als die peripherischen Nerven oder die graue Substanz. Nach GRIFFITHS²⁾ vertritt bei Insekten und Crustaceen das Neurochitin das Neurokeratin. Die Menge des ersteren betrug 10,6—12 p. m.

Die Menge der Mineralbestandtheile in dem Gehirne beträgt nach GEOGHEGAN 2,95—7,08 p. m. In 1000 Theilen frischem wasserhaltigem Gehirne fand er Cl 0,43—1,32, PO₄ 0,956—2,016, CO₃ 0,244—0,796, SO₄ 0,102 bis 0,220, Fe₂(PO₄)₂, 0,01—0,098, Ca 0,005—0,022 Mg 0,016—0,072, K 0,58 bis

1) l. c.

2) Compt. rend. 115.

1,778, Na 0,450—1,114. Die graue Substanz liefert eine alkalische, die weisse eine saure Asche.

Anhang.

Die Gewebe und Flüssigkeiten des Auges.

Die Retina enthält als Ganzes 865—899,9 p. m. Wasser; 57,1—84,5 p. m. Proteinstoffe — Myosin, Albumin und Mucin (?); 9,5—28,9 p. m. Lecithin und 8,2—11,2 p. m. Salze (HOPPE-SEYLER und CAHN)¹⁾. Die Mineralstoffe enthalten 422 p. m. Na_2HPO_4 und 352 p. m. NaCl.

Diejenigen Stoffe, welche die verschiedenen Segmente der Stäbchen und Zapfen bilden, sind nicht näher erforscht und das grösste Interesse knüpft sich an die Farbstoffe der Retina an.

Sehpurpur, auch Rhodopsin, Erythroopsin oder Sehroth genannt, nennt man den Farbstoff der Stäbchen. Im Jahre 1876 beobachtete BOLL²⁾, dass die Stäbchenschicht der Retina im Leben eine purpurothe Farbe hat, welche durch Lichteinwirkung erblasst. Kühne³⁾ hat später gezeigt, dass diese rothe Farbe nach dem Tode des Thieres, wenn das Auge vor dem Tageslichte geschützt oder im Natriumlichte untersucht wird, längere Zeit bestehen kann. Durch dieses Verhalten wurde es auch möglich, diese Substanz zu isoliren und näher zu studiren.

Das Sehroth (BOLL) oder der Sehpurpur (KÜHNE) ist hauptsächlich durch die Untersuchungen KÜHNE's bekannt geworden. Der Farbstoff kommt ausschliesslich in den Stäbchen und nur in dem äussersten Theile derselben vor. Bei solchen Thieren, deren Retina keine Stäbchen hat, fehlt der Sehpurpur, welcher selbstverständlich auch in der Macula lutea fehlt. Bei einer Art Fledermaus (*Rhinolophus hipposideros*), wie auch bei Hühnern, Tauben und neugeborenen Kaninchen hat man in den Stäbchen keinen Sehpurpur gefunden.

Eine Lösung von Sehpurpur in Wasser, welches 2—5 p. c. krystallisirte Galle, welche das beste Lösungsmittel des Sehpurpur ist, enthält, ist purpuroth, ganz klar, nicht fluorescirend. Beim Eintrocknen dieser Lösung in Vacuo erhält man einen, karminsaurem Ammoniak ähnlichen Rückstand, welcher violette oder schwarze Körner enthält. Dialysirt man die obige Lösung gegen Wasser, so diffundirt die Galle weg und der Sehpurpur scheidet sich als eine violette Masse aus. Unter allen Verhältnissen, selbst wenn er sich noch in der Retina vorfindet, wird der Sehpurpur von direktem Sonnenlichte rasch und von zer-

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. 5.

2) Monatsber. d. Kgl. Preuss. Akad. 12. Nov. 1876.

3) Die Untersuchungen über Sehpurpur von KÜHNE und seinen Schülern, EWALD und AVRES finden sich in: Untersuchungen aus dem physiol. Institut der Universität Heidelberg. I u. 2 und in Zeitschr. f. Biologie 32.

streutem Lichte der Intensität desselben entsprechend gebleicht. Dabei geht er durch roth und orange in gelb über. Das rothe Licht bleicht den Sehpurpur langsam, das ultraroth Licht bleicht ihn nicht. Eine Lösung von Sehpurpur zeigt keinen besonderen Absorptionsstreifen, sondern nur eine allgemeine Absorption, welche etwas nach der rothen Seite von *D* anfängt und bis zu *G* sich erstreckt. Die stärkste Absorption findet sich bei *E*.

KOETTGEN und ABELSDORF¹⁾ haben gezeigt, dass es, in Uebereinstimmung mit der Ansicht von KÜHNE, zwei Arten von Sehpurpur, die eine bei Säugern, Vögeln und Amphibien, die andere, mehr violettrothe, bei Fischen giebt. Jene hat ihr Absorptionsmaximum im Grün, diese im Gelbgrün.

Der Sehpurpur wird auch beim Erwärmen, bei 52—53° C. nach einigen Stunden und bei + 76° fast momentan, zerstört. Durch Alkalien, Säuren, Alkohol, Aether und Chloroform wird er ebenfalls zerstört. Dagegen widersteht er der Einwirkung von Ammoniak oder Alaunlösung.

Da der Sehpurpur im Lichte leicht zerstört wird, muss er auch im Leben regenerirt werden können. KÜHNE hat in der That auch gefunden, dass die Retina des Froschauges, wenn sie starkem Sonnenlichte längere Zeit ausgesetzt wird, erbleicht, ihre Farbe aber allmählich wieder erhält, wenn man die Thiere im Dunkeln lässt. Diese Regeneration des Sehpurpurs ist eine Funktion der lebenden Zellen in der Pigmentepithelschicht der Retina. Dies geht unter anderem daraus hervor, dass in einem abgelösten Stücke der Retina, welches vom Lichte erbleicht worden ist, der Sehpurpur wieder regenerirt werden kann, wenn man das abgelöste Retinastück vorsichtig auf die der Chorioidea anhaftende Pigmentepithelschicht legt. Mit dem dunklen Pigmente, dem Melanin oder Fuscine, in den Epithelzellen hat die Regeneration, wie es scheint, nichts zu thun. Eine theilweise Regeneration scheint übrigens nach KÜHNE auch in der vollständig lospräparirten Retina stattfinden zu können. Infolge der Eigenschaft des Sehpurpurs, auch im Leben vom Lichte gebleicht zu werden, kann man, wie KÜHNE gezeigt hat, (unter besonderen Verhältnissen und bei Beobachtung von besonderen Kautelen) nach einer intensiven oder mehr anhaltenden Lichtwirkung nach dem Tode auf der Retina zurückbleibende helle Bilder von Fensteröffnungen u. dergl., sogenannte Optogramme, erhalten.

Regeneration des Sehpurpurs.

Die physiologische Bedeutung des Sehpurpurs ist unbekannt. Dass der Sehpurpur für das Sehen nicht direkt nothwendig sein kann, geht daraus hervor, dass er bei einigen Thieren und ebenso in den Zapfen fehlt.

Die Darstellung des Sehpurpurs muss stets bei ausschliesslicher Natriumbelichtung geschehen. Aus den freipräparirten Netzhäuten wird der Sehpurpur mit einer wässrigen Lösung von krystallisirter Galle extrahirt. Die filtrirte Lösung wird in Vacuo eingetrocknet oder der Dialyse unterworfen, bis der Sehpurpur sich ausscheidet. Um ganz hämoglobiufreie Lösungen von Sehpurpur zu gewinnen, soll man die Lösung des Sehpurpurs in Cholate mit Magnesiumsulfat sättigen, den ausgefällten Farbstoff mit gesättigter Magnesiumsulfatlösung

¹⁾ Centralbl. f. Physiol. 9, auch MALY'S Jahresber. 25 S. 351.

auswaschen und dann in Wasser mit Hilfe des gleichzeitig ausgefallten Cholates lösen¹⁾.

Farbstoffe
der Zapfen.

Die Farbstoffe der Zapfen. In dem inneren Segmente der Zapfen findet sich bei Vögeln, Reptilien und Fischen ein kleines Fettkügelchen von wechselnder Farbe. Aus diesem Fette hat KÜHNE²⁾ einen grünen, gelben und rothen Farbstoff — bezw. *Chlorophan*, *Xantophan* und *Rhodophan* — isolirt.

Melanin
oder
Fuscin.

Das dunkle Pigment in den Epithelzellen der Netzhaut, welches früher *Melanin* genannt wurde, von KÜHNE und MAYS³⁾ aber *Fuscin* genannt wird, ist eisenhaltig, löst sich in konzentrirten Alkalilösungen oder konzentrirter Schwefelsäure beim Erwärmen, ist aber wie die Melanine im Allgemeinen (vergl. Kap. 16) wenig studirt. Das in den Pigmentzellen der Chorioiden vorkommende Pigment scheint mit dem Fuscin der Retina identisch zu sein.

Der Glas-
körper.

Der **Glaskörper** wird oft als eine Art Gallertgewebe betrachtet. Die Häute desselben bestehen nach C. MÖRNER⁴⁾ aus leimgebender Substanz. Die Glasflüssigkeit enthält ein wenig Eiweiss und ausserdem, wie MÖRNER gezeigt hat, ein durch Essigsäure fällbares Mukoïd, das Hyalomukoïd, welches 12,27 p. c. N und 1,19 p. c. S enthält. Unter den Extraktivstoffen hat man ein wenig *Harnstoff* — nach PICARD⁵⁾ 5 p. m., nach RÄHLMANN⁶⁾ 0,64 p. m. — nachgewiesen. PAUTZ⁷⁾ hat — ausser etwas Harnstoff — Paramilchsäure und, in Uebereinstimmung mit den Angaben von CHARBAS, JESNER und KUHN, Glukose im Glaskörper der Ochsen nachweisen können. Die Reaktion des Glaskörpers ist alkalisch und der Gehalt an festen Stoffen beträgt etwa 11 p. m. Die Menge der Mineralstoffe ist etwa 9 p. m. und die der Proteinstoffe 0,7 p. m. Bezüglich des Humor aqueus vergl. S. 196.

Die Linsen-
kapsel.

Die **Krystalllinse**. Diejenige Substanz, welche die Linsenkapsel darstellt, ist erst in neuerer Zeit von C. MÖRNER untersucht worden. Sie gehört nach ihm einer besonderen Gruppe von Proteinstoffen an, die er *Membranine* genannt hat. Die Membranine sind bei gewöhnlicher Temperatur in Wasser, Salzlösungen, verdünnten Säuren und Alkalien unlösliche Stoffe, die wie die Mucine beim Sieden mit einer verdünnten Mineralsäure eine reduzierende Substanz geben. Sie enthalten bleischwärenden Schwefel. Von dem MILLOX'schen Reagenze werden sie sehr schön roth gefärbt, geben aber mit konzentrirter Salzsäure oder dem Reagenze von ADAMKIEWICZ keine charakteristische Färbung. Von Pepsinchlorwasserstoffsäure oder Trypsinlösung werden sie sehr schwer gelöst. In der Wärme werden sie von verdünnten Säuren und Alkalien gelöst. Das Membranin der Linsenkapsel enthält 14,10 p. c. N und 0,83 p. c. S und es ist weniger schwerlöslich als dasjenige der DESCOMET'schen Haut.

Die Hauptmasse der festen Stoffe der Krystalllinse besteht aus Eiweissstoffen, deren Natur durch die Untersuchungen von C. MÖRNER⁸⁾ näher ermittelt

1) KÜHNE, Zeitschr. f. Biologie **32**.

2) KÜHNE, Die nichtbeständigen Farben der Netzhaut. Untersuch. aus dem physiol. Institut Heidelberg. **1**. S. 341.

3) Ebenda **2**. S. 324.

4) Zeitschr. f. physiol. Chem. **18**.

5) Cit. nach GAMGEE, Physiol. Chem. **1**. S. 454.

6) MALY's Jahresber. **6**. S. 219.

7) Zeitschr. f. Biologie. **31**. Hier findet man auch sehr vollständige Litteraturangaben.

8) Zeitschr. f. physiol. Chem. **18**. Hier findet man auch die einschlägige Litteratur.

worden ist. Diese Eiweissstoffe sind theils in verdünnter Salzlösung unlöslich und theils darin löslich.

Das unlösliche Eiweiss. Die Linsenfasern bestehen aus einer in Wasser und Salzlösung unlöslichen Eiweisssubstanz, die von MÖRNER Albumoïd genannt wird. Das Albumoïd löst sich leicht in sehr verdünnten Säuren oder Alkalien. Die Lösung in Kalilauge von 0,1 p. c. ähnelt sehr einer Alkalialbuminatlösung, gerinnt aber nach fast vollständiger Neutralisation und Zusatz von 8 p. c. NaCl bei gegen 50° C. Das Albumoïd hat folgende Zusammensetzung: **C** 53,12; **H** 6,8, **N** 16,62 und **S** 0,79 p. c. Die Linsenfasern selbst enthielten 16,61 p. c. **N** und 0,77 p. c. **S**. Die inneren Theile der Linse sind bedeutend reicher an Albumoïd als die äusseren. Die Menge des Albumoïds in der ganzen Linse beträgt als Mittel etwa 48 p. c. von dem Gesamtgewichte der Eiweissstoffe der Linse.

Linsen-
fasern.

Das lösliche Eiweiss besteht, abgesehen von einer sehr geringen Menge Albumin, von zwei Globulinen, dem α - und β -Krystallin. Diese zwei Globuline unterscheiden sich von einander durch Folgendes. Das α -Krystallin enthält 16,68 p. c. **N** und 0,56 p. c. **S**; das β -Krystallin dagegen bezw. 17,04 und 1,27 p. c. Jenes gerinnt bei etwa + 72° C., dieses bei + 63° C. Ausserdem wird das β -Krystallin aus salzfreier Lösung weit schwieriger und unvollständiger von Essigsäure oder Kohlensäure gefällt. Keines der beiden Globuline wird von NaCl im Ueberschuss, sei es bei Zimmertemperatur oder bei + 30° C. gefällt. Dagegen fallen Magnesium- oder Natriumsulfat in Substanz bei der letztgenannten Temperatur die beiden Globuline vollständig. Diese zwei Globuline sind nicht gleichförmig in der Linsenmasse vertheilt. Die Menge des α -Krystallins nimmt nämlich in der Linse von aussen nach innen ab, die des β -Krystallins dagegen umgekehrt von aussen nach innen zu.

Eiweiss-
körper der
Linse.

A. BÉCHAMP¹⁾ unterscheidet in dem Wasserextrakte der Krystalllinse folgende zwei Eiweissstoffe. Die *Phaeozymase*, welche bei + 55° gerinnen soll, ein diastatisches Enzym enthält und die spez. Drehung $(\alpha)_j = -41^\circ$ hat, und das *Krystalbumin* mit der spez. Drehung $(\alpha)_j = -80,3^\circ$. Aus dem in Wasser unlöslichen Rückstand der Linse konnte BÉCHAMP mit Salzsäure einen Eiweisskörper von der spez. Drehung $(\alpha)_j = -80,2^\circ$, das *Krystallfibrin*, extrahiren.

So weit die bisherigen Erfahrungen reichen, scheint die Linse keinen wie das Fibrinogen spontan gerinnenden Eiweisskörper zu enthalten. Diejenige Trübung, welche nach dem Tode auftritt, rührt nach KÜHNE von ungleichmässigen Veränderungen in der Konzentration des Inhaltes der Linsenröhren her, welche Veränderungen durch veränderte Diffusionsverhältnisse zu Stande kommen. Auch im Leben kann durch rasche Wasserentziehung, indem man z. B. Frösche in Salz- oder Zuckerlösungen setzt, eine Trübung der Linse erzeugt werden (KUNDE²⁾). Auch die bei Diabetes auftretende Trübung hat man durch Wasserentziehung zu erklären versucht. Die Ansichten über diese Frage gehen jedoch auseinander.

Trübungen
der Linse.

1) Compt. rend. 90.

2) KÜHNE, Lehrb. d. physiol. Chem. S. 405. KUNDE, Cit. nach KÜHNE.

Als Mittelzahlen von vier Analysen hat LAPTSCHINSKY¹⁾ für die Linse von Rindern folgende Zusammensetzung, auf 1000 Theile berechnet, gefunden:

Zusammen- setzung der Linse.	Eiweissstoffe	349,3
	Lecithin	2,3
	Cholesterin	2,2
	Fett	2,9
	Lösliche Salze	5,3
	Unlösliche Salze	2,3

Beim Katarakt soll der Gehalt an Eiweiss vermindert und die Menge des Cholesterins vermehrt sein.

Der Gehalt der frischen, wasserhaltigen Linse von Rindern an den verschiedenen Eiweissstoffen ist nach MÖRNER²⁾ folgender:

Albumoid (Linsenfasern)	170 p. m.
β-Krystallin	110 "
α-Krystallin	68 "
Albumin	2 "

Das **Kornealgewebe** ist schon früher abgehandelt worden (S. 326). Die **Sclerotica** ist noch nicht näher untersucht und die **Chorioidea** ist hauptsächlich nur durch ihren Gehalt an Farbstoff, Melanin (vergl. Kap. 16), von Interesse.

Die **Thränen** bestehen aus einer wasserhellen, alkalisch reagirenden Flüssigkeit von salzigem Geschmack. Nach den Analysen von LERCH³⁾ enthalten sie 982 p. m. Wasser, 18 p. m. feste Stoffe mit 5 p. m. Albumin und 13 p. m. NaCl.

Die Flüssigkeiten des inneren Ohres.

Die **Peri-** und **Endolymph**e sind alkalische Flüssigkeiten, welche nebst Salzen — in derselben Menge wie in den Transsudaten — Spuren von *Eiweiss* und bei gewissen Thieren (Dorsch) angeblich auch *Mucin* enthalten. Die Menge des *Mucins* soll grösser in der Peri- als in der Endolymph sein.

Die **Otholithen** enthalten 745—795 p. m. anorganische Substanz, hauptsächlich krystallisirtes Calciumkarbonat. Die organische Substanz soll dem *Mucin* am meisten ähnlich sein.

1) PFLÜGER's Arch. 13.

2) l. c.

3) Cit. nach v. GORUP-BESANEZ' Lehrb. d. physiol. Chem. 4. Aufl. S. 401.

Dreizehntes Kapitel.

Die Fortpflanzungsorgane.

a) Männliche Geschlechtsabsonderungen.

Die **Hoden** sind chemisch wenig untersucht. In den Hoden von Thieren hat man Eiweissstoffe verschiedener Art, *Serumalbumin*, *Alkalialbuminat* (?) und einen der *hyalinen Substanz* ROVIDA's verwandten Eiweisskörper, ferner *Leucin*, *Tyrosin*, *Kreatin*, *Xanthinkörper*, *Cholesterin*, *Lecithin*, *Inosit* und *Fett* Die Hoden. gefunden. Bezüglich des Vorkommens von Glykogen sind die Angaben etwas widersprechend. In den Hoden von Vögeln hat DARESTE¹⁾ stärkeähnliche Körnchen gefunden, die mit Jod, obgleich nur schwierig, blau gefärbt werden können.

Der **Samen** ist als ejakulirte Flüssigkeit weiss oder weisslich gelb, dickflüssig, klebrig, von milchigem Aussehen mit weisslichen, undurchsichtigen Klümpchen. Das milchige Aussehen rührt von den Samenfäden her. Der Samen ist schwerer als Wasser, eiweisshaltig, von neutraler oder schwach alkalischer Reaktion und eigenthümlichem spezifischem Geruch. Bald nach der Ejakulation wird der Samen gallertähnlich, als ob er geronnen wäre, wird dann Der Samen. aber wieder dünnflüssig. Mit Wasser verdünnt, setzt er weisse Flöckchen oder Fetzen ab (HENLE's *Fibrin*). Nach den Analysen von VAUQUELIN²⁾ soll der Samen des Menschen 900 p. m. Wasser und 100 p. m. feste Stoffe, mit 60 p. m. organische und 40 p. m. anorganische Substanz, darunter 30 p. m. Calciumphosphat, enthalten. Unter den Eiweisskörpern kommt nach POSNER³⁾ *Albumose* (Propepton), auch beim Fehlen der Samenfäden, vor.

Der Samen in dem Vas deferens unterscheidet sich von dem ejakulirten Samen hauptsächlich dadurch, dass ihm der eigenthümliche Geruch fehlt. Dieser letztere rührt nämlich von der Beimengung des Prostatasekretes her. Das Sekret der Prostata welches nach IVERSEN⁴⁾ ein milchiges Aussehen und gewöhnlich

1) Compt. rend. 74.

2) Cit. nach LEHMANN, Lehrb. d. physiol. Chem. Leipzig 1853. 2. S. 303

3) Berl. klin. Wochenschr. 1888. Nr. 21, und Centralb. f. d. med. Wissensch. 1890. S. 497.

4) Nord. med. Ark. 6, auch MALY's Jahresber. 4. S. 358.

Das Pro-
statasekret.

eine alkalische, nur sehr selten eine neutrale Reaktion hat, enthält kleine Mengen Eiweiss und Mineralstoffe, besonders NaCl. Ausserdem enthält es eine krystallisirende Verbindung von Phosphorsäure mit einer Base, C_2H_5N . Diese Verbindung nennt man die BÖTTCHER'schen *Spermakryalle*, und der spezifische Geruch des Samens soll von einer theilweisen Zersetzung derselben herrühren.

Sperma-
krystalle.

Diese, beim langsamen Eintrocknen des Spermas auftretenden Krystalle, welche übrigens auch an in Alkohol aufbewahrten anatomischen Präparaten und in eingetrocknetem Hühnereiweiss beobachtet worden sind, sollen nach SCHREINER mit den in Blut und Lymphdrüsen bei der Leukämie gefundenen CHARCOT'schen Krystallen identisch sein, was indessen nicht sichergestellt ist¹⁾. Sie stellen nach SCHREINER eine Verbindung von Phosphorsäure mit einer von ihm entdeckten Base, C_2H_5N , dem *Spermin*, dar.

Spermin.

Das *Spermin*. Ueber die Natur dieser Base ist man nicht einig. Nach den Untersuchungen von LADENBURG und ABEL war es nicht unwahrscheinlich, dass das Spermin mit dem Aethylenimin identisch sei, aber diese Identität wird von MAJERT und A. SCHMIDT wie auch von POEHL geleugnet. Die Verbindung des Spermins mit Phosphorsäure — die BÖTTCHER'schen Spermakryalle — ist unlöslich in Alkohol, Aether und Chloroform, sehr schwer löslich in kaltem, leichter löslich in heissem Wasser und leicht löslich in verdünnten Säuren oder Alkalien, auch kohlen-sauren Alkalien und Ammoniak. Die Base wird gefällt von Gerbsäure, Quecksilberchlorid, Goldchlorid, Platinchlorid, Kaliumwismuthjodid und Phosphorwolframsäure. Das Spermin hat eine tonisirende Wirkung und nach POEHL²⁾ hat es eine ausgesprochene Wirkung auf die Oxydationsvorgänge im Thierkörper³⁾.

Die Samen-
fäden.

Die *Samenfäden* (Spermatozoën) des Menschen zeigen eine grosse Resistenz gegen chemische Reagenzien überhaupt. Sie lösen sich nicht vollständig in konzentrirter Schwefelsäure, Salpetersäure, Essigsäure oder siedend heisser Sodälösung. Von einer siedend heissen Lösung von Aetzkali werden sie jedoch gelöst. Sie widerstehen der Fäulniss und nach dem Eintrocknen können sie mit Erhaltung ihrer Form von einer 1prozentigen Kochsalzlösung wieder aufgeweicht werden. Bei vorsichtigem Erhitzen kann man nach dem Glühen eine Asche erhalten, in welcher die Formen der Spermatozoën noch zu erkennen sind. Die Menge der Asche ist etwa 50 p. m. und sie besteht zum grössten Theil, $\frac{3}{4}$, aus Kaliumphosphat.

Bewegungs-
fähigkeit
der Samen-
fäden.

Die Samenfäden zeigen bekanntlich Bewegungen, deren Ursache indessen noch nicht aufgeklärt ist. Diese Bewegungen können sehr lange, unter Umständen in der Leiche mehrere Tage nach dem Tode und in dem Sekrete des Uterus angeblich länger als eine Woche andauern. Saure Flüssigkeiten heben die Bewegung sofort auf und durch stark alkalische, besonders ammoniakalische Flüssigkeiten wie auch durch destillirtes Wasser, Alkohol, Aether etc. wird die Bewegung ebenfalls vernichtet. In schwach alkalischen Flüssigkeiten, namentlich

1) SCHREINER, Annal. de Chem. u. Pharm. **194**; vergl. auch TH. COHN, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **54**.

2) LADENBURG und ABEL, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. **21**; MAJERT und A. SCHMIDT, ebenda **24**; POEHL, Compt. rend. **115**, Berlin. klin. Wochenschr. 1891 u. 1893, Deutsch. med. Wochenschr. 1892 u. 1895 und Zeitschr. f. klin. Med. 1894.

3) Ueber die sogenannte FLORENCE'sche Spermareaktion vergl. man unter anderen, POSNER, Berlin. klin. Wochenschr. 1897 und RICHTER, Wien. klin. Wochenschr. 1897.

in alkalisch reagirenden thierischen Sekreten wie auch in passend verdünnten Neutralsalzsösungen erhält sich dagegen die Bewegung längere Zeit.

Die Spermatozoën sind Kernbildungen und dementsprechend sind sie auch reich an Nukleinsäure, die in den Köpfen enthalten ist. Die Schwänze enthalten Eiweiss und sind ausserdem reich an Lecithin, Cholesterin und Fett, welche Stoffe nur in sehr geringen Mengen (wenn überhaupt) in den Köpfen vorkommen. Die Schwänze scheinen in ihrer Zusammensetzung den marklosen Nerven oder dem Achsencylinder am nächsten verwandt zu sein. Die Köpfe enthalten bei allen bisher untersuchten Thierarten Nukleinsäure, die bei einigen Fischen (Lachs, Hering und Stör) mit Protamin (bezw. Salmin und Sturin) verbunden ist. Bei anderen Thieren, wie beim Karpfen, Stier und Eber kommen neben der Nukleinsäure eiweissartige Substanzen, aber kein Protamin vor. Dasselbe gilt von dem Seeigel *Arbacia*, dessen Spermatozoën Nukleinsäure in Verbindung mit einem histonähnlichen Stoffe, dem *Arbacin*, enthalten.

Spermatozoën.

Unsere Kenntniss von der chemischen Zusammensetzung der Spermatozoën verdanken wir in erster Linie den wichtigen Untersuchungen MIESCHER'S¹⁾ über die Lachsmilch. Die Zwischenflüssigkeit der Spermatozoën ist beim Rheinlachs eine verdünnte Salzlösung, die 1,3—1,9 p. m. organische und 6,5—7,5 p. m. anorganische Stoffe enthält. Die letzteren bestehen vorwiegend aus Natriumchlorid und -karbonat nebst etwas Kaliumchlorid und -sulfat. Sie enthält nur Spuren von Eiweiss, aber kein Pepton. Die Schwänze bestanden aus 419 p. m. Eiweiss, 318,3 p. m. Lecithin und 262,7 p. m. Fett und Cholesterin. Die mit Alkohol-Aether erschöpften Köpfe enthielten rund 960 p. m. nukleinsaures Protamin, welches indessen nicht gleichmässig, sondern derart vertheilt sein soll, dass die äussere Schicht aus basischem und das Innere dagegen aus saurem nukleinsaurem Protamin besteht. Ausser dem nukleinsauren Protamin können also die Köpfe höchstens sehr geringfügige Mengen (unbekannter) organischer Substanz enthalten. Das unreife, in der Entwicklung begriffene Lachssperma enthält zwar auch Nukleinsäure, aber dagegen kein Protamin, sondern eine Eiweisssubstanz, „*Albuminose*“, die vielleicht eine Vorstufe des Protamins darstellt.

Chemische Zusammensetzung.

Wie beim Lachs bestehen auch beim Hering nach KÖSSEL und MATHEWS²⁾ die Spermatozoënköpfe aus nukleinsaurem Protamin und sie sind frei von Eiweiss. Die letztgenannten Forscher, von denen die Untersuchung des Seeigelspermas herrühren, haben ebenfalls die Angabe MIESCHER'S über das Nichtvorkommen von Protamin im Stiersperma bestätigt gefunden. Die Spermatozoën des Ebers sind nach ihnen ebenfalls protaminfrei.

Spermatozoën.

Spermatin hat man einen nicht näher studirten, alkalialbuminatähnlichen Bestandtheil des Spermas genannt.

1) Vergl. die Abhandlungen von MIESCHER in „Die histochemischen und physiologischen Arbeiten von FRIEDRICH MIESCHER, gesammelt und herausgegeben von seinen Freunden (Leipzig, VOGEL 1897).

2) Zeitschr. f. physiol. Chem. 23.

Prostata-
konkre-
mente.

Prostatakonkremente giebt es zweierlei Art. Die einen sind sehr klein, meistens oval mit konzentrischen Schichten. Bei jüngeren, nicht aber bei älteren Personen werden sie von Jod blau gefärbt (IVERSEN¹⁾). Die anderen stellen grössere, bisweilen stecknadelkopfgrosse, überwiegend aus Calciumphosphat (etwa 700 p. m.) mit nur einer geringen Menge — gegen 160 p. m. — organischer Substanz bestehende Konkremeate dar.

b) Weibliche Fortpflanzungsorgane.

Corpora
lutea der
Eierstöcke.

Das Stroma der **Eierstöcke** bietet vom physiologisch-chemischen Gesichtspunkte aus wenig Interesse dar, und der wichtigste Bestandtheil des Ovariums, der GRAAF'sche *Follikel* mit dem *Ei*, hat bisher noch nicht Gegenstand einer genaueren chemischen Untersuchung werden können. Die Flüssigkeit in den Follikeln (der Kühe) enthält nicht, wie man angegeben hat, die in gewissen pathologischen Ovarialflüssigkeiten gefundenen eigenthümlichen Stoffe, Paralbumin oder Metalbumin, sondern scheint eine seröse Flüssigkeit zu sein. Die Narben der geborstenen Follikeln, die *Corpora lutea*, sind von einem amorphen Farbstoff, dem *Lutein*, gelb gefärbt. Daneben kommt jedoch auch bisweilen ein in Alkali nicht löslicher, krystallisirender, mit dem Bilirubin oder Hämatoïdin nicht identischer Farbstoff (PICCOLO und LIEBEN, KÜHNE und EWALD²⁾) vor, welcher durch sein spektroskopisches Verhalten ebenfalls als ein Lutein sich kennzeichnet.

Von besonderem pathologischem Interesse sind die in den Ovarien oft vorkommenden Cysten, welche je nach ihrer verschiedenen Art und Abstammung einen wesentlich verschiedenen Inhalt haben können.

Seröse
Cysten.

Die **serösen Cysten** (*Hydrops folliculorum* GRAAFU), welche durch eine Dilatation des GRAAF'schen Follikels entstehen, enthalten eine vollkommen seröse Flüssigkeit, deren spez. Gewicht 1,005—1,022 beträgt. Ein spez. Gewicht von 1,020 ist weniger gewöhnlich. Meistens ist das spez. Gewicht niedriger, 1,005—1,014, mit einem Gehalte an festen Stoffen von 10—40 p. m. So weit man bisher gefunden hat, scheint der Inhalt dieser Cysten von anderen serösen Flüssigkeiten nicht wesentlich verschieden zu sein.

Die **proliferirenden Kystome**, welche aus den PFLÜGER'schen Epithelschläuchen sich entwickeln, können einen Inhalt von sehr wechselnder Beschaffenheit haben.

In kleinen Cysten findet man bisweilen eine halb feste, durchsichtige oder höchstens etwas trübe oder opalisirende Masse, welche erstarrtem Leime oder einer zitternden Gallerte ähnlich und welche auf Grund ihrer physikalischen Beschaffenheit *Kolloïd* genannt worden ist. In anderen Fällen enthalten die Cysten eine dickflüssige, zähe Masse, welche zu langen Fäden ausgezogen werden kann, und je nachdem diese Masse in den verschiedenen Cysten mehr

1) l. c.

2) Verh. Kap. 6. S. 153.

oder weniger mit seröser Flüssigkeit verdünnt ist, kann der Inhalt eine sehr wechselnde Konsistenz zeigen. In anderen Fällen endlich enthalten auch die kleinen Cysten eine dünne, wässrige Flüssigkeit. Die Farbe des Inhaltes ist auch sehr wechselnd. In einigen Fällen ist der Inhalt bläulichweiss, opalisirend, in anderen gelb, gelbbraun oder gelblich mit einem Stich ins Grünliche. Oft ist der Inhalt durch zersetzten Blutfarbstoff mehr oder weniger stark chocolade- oder rothbraun gefärbt. Die Reaktion ist alkalisch oder beinahe neutral. Das spezifische Gewicht, welches bedeutend schwanken kann, ist meistens 1,015—1,030, kann aber in selteneren Fällen einerseits 1,005—1,010 und andererseits 1,050—1,055 betragen. Der Gehalt an festen Stoffen ist sehr schwankend. In seltenen Fällen beträgt er nur 10—20 p. m.; gewöhnlich wechselt er jedoch zwischen 50—70—100 p. m. In seltenen Fällen hat man auch 150—200 p. m. feste Stoffe gefunden.

Inhalt der
proliferieren-
den Kys-
tome.

Als Formelemente hat man gefunden: rothe und farblose *Blutkörperchen*, *Körnchenzellen*, theils fettdegenerirte Epithelzellen und theils grosse sogen. GLUGE'sche Körperchen, *feinkörnige Massen*, *Epithelzellen*, *Cholesterinkrystalle* und *Kolloïdkörperchen* — grosse, kreisrunde, stark lichtbrechende Gebilde.

Form-
elemente.

Wenn also der Inhalt der proliferirenden Kystome eine sehr wechselnde Beschaffenheit haben kann, so zeichnet er sich jedoch in den meisten Fällen durch eine stark schleimige oder fadenziehende Konsistenz, eine graugelbe, chokoladebraune oder bisweilen weissgraue Farbe und ein verhältnissmässig hohes spez. Gewicht, 1,015—1,025, aus. Eine solche Flüssigkeit zeigt gewöhnlich keine spontane Fibringerinnung.

Typische
Beschaffen-
heit.

Als für diese Kystome charakteristische Bestandtheile hat man das *Kolloïd*, das *Meta-* und *Paralbumin* betrachtet.

Kolloïd. Dieser Name bezeichnet eigentlich keine chemisch charakterisirebare Substanz, sondern eher nur eine bestimmte physikalische, an Leimgallerte erinnernde Beschaffenheit des Geschwulstinhaltes. Das Kolloïd ist als krankhaftes Produkt in mehreren Organen gefunden worden.

Kolloïd.

Das Kolloïd ist eine gallertähnliche, in Wasser und Essigsäure nicht lösliche Masse, welche von Alkali gelöst wird und dabei in der Regel eine von Essigsäure oder von Essigsäure und Ferrocyankalium nicht fällbare Flüssigkeit giebt. Ein solches Kolloïd ist von PFANNENSTIEL¹⁾ als Pseudomucin β bezeichnet worden. Zuweilen findet man indessen auch ein Kolloïd, welches, wenn es mit höchst verdünntem Alkali behandelt wird, eine mucinähnliche Lösung giebt. Beim Sieden mit Säure giebt das Kolloïd eine reduzierende Substanz. Es ist also dem Mucin verwandt und wird von einigen Forschern als ein verändertes Mucin angesehen. Ein in den Lungen gefundenes Kolloïd enthielt nach WÜRZ²⁾: C 48,09, H 7,47, N 7,00 und O 37,44 p. c. Kolloïd verschiedenen Ursprunges scheint jedoch eine ungleiche Zusammensetzung zu haben.

Eigen-
schaften und
Zusammen-
setzung.

1) Arch. f. Gynäk. 38.

2) Vergl. LEBERT, Beitr. zur Kenntniss des Gallertkrebses, VIRCHOW's Arch. 4.

Metalbumin. Unter diesem Namen hat SCHERER¹⁾ eine von ihm in einer Ovarialflüssigkeit gefundene Proteinsubstanz beschrieben. Das Metalbumin wurde von SCHERER als ein Eiweissstoff betrachtet; es gehört aber der Mucingruppe an und ist aus diesem Grunde vom Verf.²⁾ *Pseudomucin* genannt werden.

Pseudomucin. Dieser Stoff, welcher wie die Mucine beim Sieden mit Säuren eine reduzierende Substanz giebt, ist ein Mukoïd, dessen Zusammensetzung nach Verf. folgende ist: **C** 49,75, **H** 6,98, **N** 10,28, **S** 1,25, **O** 31,74 p. c. Mit Wasser giebt das Pseudomucin schleimige, fadenziehende Lösungen, und diese Substanz ist es, welche vorzugsweise dem flüssigen Inhalte der Ovarialkystome seine typische, fadenziehende Beschaffenheit verleiht. Die Lösungen gerinnen beim Siedeu nicht, sondern werden dabei nur milchig opalisirend. Zum Unterschiede von Mucinlösungen werden die Pseudomucinlösungen von Essigsäure nicht gefällt. Mit Alkohol geben sie eine grobflockige oder faserige, selbst nach längerem Aufbewahren unter Alkohol in Wasser noch lösliche Fällung.

Paralbumin. Das *Paralbumin* ist eine andere, von SCHERER³⁾ entdeckte, in Ovarialflüssigkeiten vorkommende und auch in Ascitesflüssigkeiten bei gleichzeitiger Gegenwart von Ovarialcysten und Berstung derselben gefundene Substanz. Sie ist indessen nur ein Gemenge von Pseudomucin mit wechselnden Mengen Eiweiss, und die Reaktionen des Paralbumins sind dementsprechend auch etwas wechselnd.

Paramucin. MITJUKOFF⁴⁾ hat aus einer Ovarialcyste ein Kolloïd isolirt, dessen Zusammensetzung **C** 51,76, **H** 7,76, **N** 10,7, **S** 1,09 und **O** 28,69 p. c. war und welches von Mucin und Pseudomucin sich dadurch unterschied, dass es schon vor dem Sieden mit einer Säure die FEHLING'sche Lösung reduzirte. Hierbei ist indessen zu bemerken, dass auch das Pseudomucin beim hinreichend starken Sieden mit Alkali oder bei Anwendung von konzentrirter Lauge sich spaltet und eine Reduktion bewirken kann. Diese Reduktion ist indessen, gegenüber der nach vorgängigem Erhitzen mit einer Säure auftretenden, nur schwach. Die von MITJUKOFF isolirte Substanz wurde *Paramucin* genannt.

Der Nachweis des Metalbumins und Paralbumins ist selbstverständlich gleichbedeutend mit dem Nachweise des Pseudomucins. Eine typische, pseudomucinhaltige Ovarialflüssigkeit ist in der Regel durch ihre physikalische Beschaffenheit hinreichend charakterisirt, und nur in dem Falle, dass in einer hauptsächlich serösen Flüssigkeit sehr kleine Mengen von Pseudomucin enthalten sind, dürfte eine besondere chemische Untersuchung nöthig werden. Man verfährt dabei auf folgende Weise. Das Eiweiss entfernt man durch Erhitzen zum Sieden unter Essigsäurezusatz, das Filtrat konzentriert man stark und fällt mit Alkohol. Den Niederschlag, ein Umwandlungsprodukt des Pseudomucins, wäscht man sorgfältig mit Alkohol aus und löst ihn dann in Wasser. Ein Theil der Lösung wird mit Speichel bei Körpertemperatur digerirt und dann auf Zucker (von Glykogen oder Dextrin herrührend) geprüft. Bei Gegenwart von Glykogen führt man dieses mit Speichel in Zucker über, fällt noch einmal mit Alkohol und verfährt dann wie bei Abwesenheit von Glykogen. In diesem letztgenannten Falle setzt man nämlich der Lösung des Alkoholniederschlags in Wasser erst

1) Verh. d. physik.-med. Gesellsch. in Würzburg. 2, und Sitzungsber. der physik.-med. Gesellsch. in Würzburg für 1864 u. 1865. Nr. 6 in der Würzh. med. Zeitschr. 7.

2) Zeitschr. f. physiol. Chem. 6.

3) l. c. Verh. 2.

4) K. MITJUKOFF, Arch. f. Gynäkol. 49.

Essigsäure zu, um etwa vorhandenes Mucin auszufällen. Ein entstandener Niederschlag wird dann abfiltrirt, das Filtrat mit 2 p. c. HCl versetzt und im Wasserbade einige Zeit erwärmt, bis die Flüssigkeit stark braun gefärbt worden ist. Bei Gegenwart von Pseudomucin giebt die Lösung dann die TROMMER'sche Probe.

Uebrigte Proteinstoffe, welche man angeblich in Cystenflüssigkeiten gefunden hat, sind *Serumglobulin* und *Serumalbumin*, *Pepton* (?), *Mucin* und *Mucinpepton* (?). Fibrin kommt nur in Ausnahmefällen vor. Die Menge der Mineralstoffe beträgt als Mittel gegen 10 p. m. Die Menge der Extraktivstoffe (*Cholesterin* und *Harnstoff*) und des *Fettes* beträgt gewöhnlich 2—4 p. m. Die übrigen festen Stoffe, welche also die Hauptmasse ausmachen, sind Eiweisskörper und Pseudomucin.

Die **intra**ligamentären, **papillären** Cysten enthalten eine gelbe, gelbgrüne oder braungrünliche Flüssigkeit, welche entweder gar kein oder nur sehr wenig Pseudomucin enthält. Das spez. Gewicht ist im Allgemeinen ein ziemlich hohes, 1,032—1,036, mit 90—100 p. m. festen Stoffen. Die Hauptbestandtheile sind die Eiweisskörper des Blutserums.

Intra-
ligamentäre
Cysten.

Die seltenen **Tubo-ovariäl**cysten enthalten in der Regel eine wasser-dünne, seröse, nicht pseudomucinhaltige Flüssigkeit.

Die **Parovariäl**cysten oder die Cysten der Ligamenta lata können eine sehr bedeutende Grösse erreichen. Im Allgemeinen und bei ganz typischer Beschaffenheit ist der Inhalt eine wasser-dünne, höchstens sehr blass gelbgefärbte, wasserhelle oder nur wenig opalisirende Flüssigkeit. Das spez. Gewicht derselben ist niedrig, 1,002—1,009, und der Gehalt an festen Stoffen nur 10 bis 20 p. m. Pseudomucin kommt bei typischer Beschaffenheit nicht vor; Eiweiss fehlt bisweilen und wenn es vorkommt, ist seine Menge regelmässig eine sehr kleine. Die Hauptmasse der festen Stoffe besteht aus Salzen und Extraktivstoffen. In Ausnahmefällen kann die Flüssigkeit jedoch eiweissreich sein und ein hohes spez. Gewicht zeigen.

Inhalt der
Parovariäl-
cysten.

Bezüglich der quantitativen Zusammensetzung der verschiedenen Kystomflüssigkeiten kann auf die Arbeit von OERUM¹⁾ verwiesen werden.

Das Fett der Dermoidcysten ist neulich von E. LUDWIG und R. v. ZEYNER²⁾ untersucht worden. Sie fanden, ausser ein wenig Arachinsäure, Olein-, Stearin-, Palmitin- und Myristinsäure, Cetylalkohol und eine cholesterinähnliche Substanz.

Dermoid-
cysten.

Das Ei.

Die kleinen Eier des Menschen und der Sängethiere können aus leicht ersichtlichen Gründen kaum Gegenstand einer eingehenderen chemischen Untersuchung werden. Bisher hat man auch hauptsächlich die Eier von Vögeln, Amphibien und Fischen, vor allem aber das Hühnerei, untersucht. Mit den Bestandtheilen des letzteren werden wir uns auch hier beschäftigen.

1) Kemiske Studier over Ovariecystevædsker etc. København. 1884. Vergl. auch MALY 14. S. 459.

2) Zeitschr. f. physiol. Chem. 23.

Der **Dotter** des Hühneries. In dem sogen. weissen Dotter, welcher die *Keimscheibe* mit einem bis zum Centrum des Dotters (*Latebra*) reichenden Fortsatze derselben und ferner eine zwischen Dotter und Dotterhaut befindliche Schicht bildet, hat man *Eiweiss*, *Nukleïn*, *Lecithin* und *Kalium* nachgewiesen (LIEBERMANN¹). Das Vorkommen von Glykogen ist dagegen zweifelhaft. Die Dotterhaut besteht aus einem, dem Keratin in gewisser Hinsicht ähnlichen Albumöhl (LIEBERMANN).

Die Hauptmasse des Eidotters — der Nahrungsdotter oder das Eigelb — ist eine dickflüssige undurchsichtige, blassgelbe oder orange gelbe, alkalisch reagirende Emulsion von mildem Geschmack. Der Dotter enthält *Vitellin*, *Lecithin*, *Cholesterin*, *Fett*, *Farbstoffe*, Spuren von *Neuridin* (BRIEGER²), *Glykose* in sehr geringer Menge und *Mineralstoffe*. Das Vorkommen von Cerebrin und von stärkeähnlichen Körnchen (DARESTE³) ist nicht ganz sicher bewiesen.

Ovovitellin. Dieser Stoff ist allgemein als ein Globulin aufgefasst worden, scheint aber eher ein Nukleoalbumin zu sein. Die Frage, in welcher Beziehung andere Proteïnsubstanzen, welche, wie die *Aleuronkrystalle* gewisser Samen und die sogen. *Dotterplättchen* in den Eiern einiger Fische und Amphibien dem Ovovitellin verwandt sein sollen, zu diesem Stoffe stehen, ist einer fortgesetzten Prüfung bedürftig.

Das Ovovitellin, wie man es bisher aus dem Eidotter dargestellt hat, ist nicht ein reiner Eiweissstoff, sondern enthält stets Lecithin. HOPPE-SEYLER fand in dem Vitellin 25 p. c. Lecithin und ausserdem auch Pseudonukleïn. Das Lecithin kann allerdings mit siedendem Alkohol entfernt werden; dabei wird aber das Vitellin verändert, und es ist darum auch wohl möglich, dass das Lecithin an das Vitellin chemisch gebunden sei (HOPPE-SEYLER⁴). Aus dem Dotter hat BUNGE⁵) durch Verdauung mit Magensaft ein Pseudonukleïn dargestellt, welches nach seiner Ansicht von grosser Bedeutung für die Blutbereitung sein soll und aus diesem Grunde von ihm *Hämatogen* genannt worden ist. Dieses Hämatogen, dessen Zusammensetzung folgende ist: C 42,11, H 6,08, N 14,73, S 0,55, P 5,19, Fe 0,29, und O 31,05 p. c., scheint ein Produkt der Zersetzung des Vitellins zu sein.

Das Vitellin ähnelt den Globulinen darin, dass es in Wasser unlöslich, in verdünnter Neutralsalzlösung dagegen (wenn auch nicht ganz klar) löslich ist. In Salzsäure von ca. 1 p. m. HCl, wie auch in sehr verdünnten Lösungen von Alkalien oder Alkalikarbonaten ist es ebenfalls löslich. Aus der salzhaltigen Lösung durch Verdünnung mit Wasser ausgefällt und einige Zeit mit Wasser

1) PFLUGER'S Arch. 43.

2) Ueber Ptomaine. Berlin. 1885.

3) Compt. rend. 72.

4) Med. chem. Untersuch. S. 216.

5) Zeitschr. f. physiol. Chem. 9. S. 49.

in Berührung gelassen, wird das Vitellin nach und nach verändert und den Albuminaten ähnlicher. Die Gerinnungstemperatur der salzhaltigen (NaCl) Lösung liegt bei + 70 bis 75° C. oder, wenn man sehr rasch erwärmt, bei etwa + 80° C. Von den Globulinen unterscheidet sich das Vitellin dadurch, dass es bei der Pepsinverdauung ein Pseudonuklein giebt. Von NaCl in Substanz wird es nicht gefällt, wenigstens nicht immer oder nur zum Theil.

Die Darstellungsmethode des Ovovitellins ist in den Hauptzügen folgende: Das Eigelb schüttelt man vollständig mit Aether aus, löst den Rückstand in Kochsalzlösung von 10 p. c., filtrirt und scheidet das Vitellin durch reichlichen Wasserzusatz aus. Das Vitellin wird dann durch wiederholtes Auflösen in verdünnter Kochsalzlösung und Ausfällen mit Wasser gereinigt.

Darstellung
des Ovovitel-
lins.

Das **Ichthulin**, welches in den Eiern von Karpfen und anderen Knochenfischen vorkommt, ist nach KOSSEL und WALTER¹⁾ eine bei der Verdünnung mit Wasser amorph ausfallende Modifikation des in Karpfeneiern krystallinisch vorkommenden *Ichthidins*. Das Ichthulin wurde früher als ein Vitellin angesehen. Nach WALTER liefert es aber bei der Pepsinverdauung ein Pseudonuklein, welches beim Sieden mit Schwefelsäure ein reduzierendes Kohlehydrat giebt. Das Ichthulin hat folgende Zusammensetzung: C 53,42; H 7,63; N 15,63; O 22,19; S 0,41; P 0,43 p. c. Es enthält auch Eisen.

Ichthulin.

Ausser Vitellin soll der Eidotter angeblich auch *Alkalialbuminat* und *Albumin* enthalten.

Das **Fett** des Eidotters ist nach LIEBERMANN ein Gemenge von einem festen und einem flüssigen Fette. Das feste Fett besteht überwiegend aus Tripalmitin mit etwas Stearin. Bei Verseifung von dem eigentlichen Eiöle erhielt LIEBERMANN 40 p. c. Oelsäure, 38,04 p. c. Palmitin- und 15,21 p. c. Stearinsäure. Das Fett des Eidotters ist ärmer an Kohlenstoff als anderes Fett, was von einem Gehalte an Mono- und Diglyceriden oder von einem Gehalte an einer kohlenstoffärmeren Fettsäure herrühren kann (LIEBERMANN).

Das Fett des
Eidotters.

Lutein. Gelbe oder orangerothe, amorphe Farbstoffe kommen im Eigelb und an mehreren anderen Orten im Thierorganismus, wie in Blutserum und serösen Flüssigkeiten, Fettgewebe, Milchlutein, Corpora lutea und den Fettkügelchen der Retina vor. Diesen Farbstoffen, welche angeblich auch im Pflanzenreiche vorkommen sollen (THUDICHUM²⁾), hat man den Namen *Luteine* oder *Lipochrome* gegeben.

Luteine und
Lipochrome.

Die Luteine, welche unter einander ein etwas abweichendes Verhalten zeigen können, sind alle in Alkohol, Aether und Chloroform löslich. Von dem Gallenfarbstoffe, dem Bilirubin, unterscheiden sie sich dadurch, dass sie von alkalihaltigem Wasser aus ihrer Lösung in Chloroform nicht aufgenommen werden, dass sie ferner mit Salpetersäure, welche ein wenig salpetrige Säure enthält, nicht das charakteristische Farbenspiel des Gallenfarbstoffes, sondern eine blaue, rasch verschwindende Farbe geben, und endlich dadurch, dass sie ein Absorptionsspektrum mit gewöhnlich zwei Streifen geben, von denen der eine die Linie *F* einschliesst und der andere etwa in der Mitte zwischen *F* und *G* liegt. Die Luteine widerstehen der Wirkung von Alkalien, so dass sie nicht

Eigen-
schaften der
Luteine.

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. 15.

2) Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1869 S. 1.

verändert werden, wenn man durch Verseifung das gleichzeitig anwesende Fett zu entfernen sich bemüht.

Das Lutein ist nicht rein dargestellt worden. In den Eiern einer Wasserspinne (*Maja Squinado*) hat MALY¹⁾ zwei eisenfreie Farbstoffe, einen rothen, *Vitellorubin*, und einen gelben, *Vitellolutein*, gefunden. Von Salpetersäure, welche salpetrige Säure enthält, werden beide Farbstoffe blau und von konzentrierter Schwefelsäure schön grün gefärbt. Die Absorptionstreifen im Spektrum, besonders diejenigen des Vitelloluteins, stimmen gut mit denen des Ovoluteins überein.

Mineral-
stoffe des
Dotters.

Die *Mineralstoffe* des Eidotters bestehen nach POLECK²⁾, auf 1000 Theile Asche berechnet, aus Natron 51,2—65,7, Kali 89,3—80,5, Kalk 122,1—132,8, Bittererde 20,7—21,1, Eisenoxyd 14,5—11,90, Phosphorsäure 638,1—667,0 und Kieselsäure 5,5—14,0 Theilen. Am reichlichsten kommen also Phosphorsäure und Kalk und demnächst Kali, welches in etwas grösserer Menge als das Natron sich vorfindet, vor. Diese Zahlen sind jedoch insofern nicht ganz richtig, als erstens im Dotter keine gelösten Phosphate vorkommen (LIEBERMANN) und zweitens bei dem Einäschern Phosphorsäure und Schwefelsäure entstehen und das Chlor, welches in älteren Analysen auch fehlt, austreiben können.

Zusammen-
setzung des
Dotters.

Der Dotter eines Hühnereies wiegt etwa 12—18 g. Der Gehalt an Wasser und festen Stoffen beträgt nach PARKE³⁾ 471,9 p. m., resp. 528,1 p. m. Unter den festen Stoffen fand er 156,3 p. m. Eiweiss, 3,53 p. m. lösliche und 6,12 p. m. unlösliche Salze. Die Menge des Fettes war nach PARKE 228,4 p. m., die des Lecithins, aus der Menge phosphorhaltiger organischer Substanz in dem Alkohol-Aetherextrakte berechnet, 107,2 p. m. und die des Cholesterins 17,5 p. m.

Das Weiss
des Eies.

Das *Eiweiss* ist eine schwach gelbliche, eiweissreiche, in einem Fachwerke von dünnen Häuten eingeschlossene Flüssigkeit, welche an und für sich dünnflüssig ist und nur durch die Anwesenheit der dieselbe durchsetzenden feinen Membranen zähflüssig erscheint. Diejenige Substanz, welche die Häute bildet, scheint wie die, aus welcher die *Chalazae* bestehen, ein den Hornsubstanz verwandter Stoff zu sein (LIEBERMANN).

Bestand-
theile des
Eiweisses.

Das Eiweiss hat ein spezifisches Gewicht von 1,045 und reagirt stets alkalisch. Es enthält 850—880 p. m. Wasser, 100—130 p. m. *Eiweissstoffe* und 7 p. m. Salze. Unter den Extraktivstoffen fand LEHMANN eine gärende *Zuckerart*, deren Menge 5 oder, nach MEISSNER, 80 p. m. des festen Rückstandes betragen soll⁴⁾. Ausserdem finden sich im Eiweiss Spuren von Fett, Seifen, Lecithin und Cholesterin.

Tata-
eiweiss.

Das Eiweiss der Eier von Nesthoekern wird beim Sieden durchsichtig und verhält sich in vieler Hinsicht wie Alkalialbuminat. Dieses Eiweiss hat TARCHANOFF⁵⁾ „*Tataeiweiss*“ genannt.

1) Monatshefte f. Chem. 2.

2) Cit. nach v. GORUP-BESANEZ, Lehrb. d. physiol. Chem. 4. Aufl. S. 740.

3) HOPPE-SEYLER, Med. chem. Untersuch. Hft. 2. S. 209.

4) Cit. nach v. GORUP-BESANEZ, Lehrbuch, 4. Aufl. S. 739.

5) PFLÜGER'S Arch. 31, 33 u. 39.

Die Eiweissstoffe des Eiweisses gehören theils der Globulin- und theils der Albumingruppe an. Ausserdem enthält das Eiweiss eine Mukoïdsubstanz.

Das *Eiglobulin* ist nach DILLNER¹⁾ dem Serumglobulin nahe verwandt. Beim Verdünnen des Eiweisses mit Wasser scheidet es sich zum Theil aus. Es wird auch von Magnesiumsulfat gefällt. Die Menge des Globulins im Eiweiss beträgt im Mittel 6,67 p. m. oder etwa 67 p. m. des Gesamteiweisses. Nach CORIN und BERARD²⁾ finden sich im Eiweiss zwei Globuline, von denen das eine bei + 57,5° C., das andere bei + 67° C. gerinnt. Eiglobulin.

Ovalbumin oder *Albumin* des Eiweisses. Das Ovalbumin wurde zuerst von HOFMEISTER in krystallinischer Form erhalten, indem er nämlich eine Lösung desselben in halbgesättigter Ammoniumsulfatlösung sehr langsam verdunsten liess. Das krystallisirte Eialbumin ist dann später von GABRIEL, BONDZYNSKI und ZOJA weiter studirt worden, und den letztgenannten zwei Forschern gelang es durch fraktionirte Krystallisation den Nachweis zu führen, dass das Ovalbumin wahrscheinlich ein Gemenge von mehreren Albuminen von etwa derselben elementären Zusammensetzung aber etwas abweichender Gerinnungstemperatur, Löslichkeit und spezifischer Drehung ist. In der Hauptsache stehen also diese Resultate im Einklange mit den Angaben von vielen anderen Forschern, wie von GAUTIER, BÉCHAMP, CORIN und BERARD³⁾ über das Vorkommen mehrerer Albumine, während dagegen bezüglich der Detailangaben leider keine gute Uebereinstimmung besteht. Nach GAUTIER und BÉCHAMP ist nämlich das Ovalbumin ein Gemenge von zwei Albuminen mit den Gerinnungstemperaturen 60—63°, bezw. 71—74°, während es nach CORIN und BERARD ein Gemenge von drei Albuminen mit den Koagulationstemperaturen resp. 67, 72 und 82° C. sein soll. Nach BONDZYNSKI und ZOJA hatte die schwerlöslichste Fraktion die Gerinnungstemperatur 64,5°, während die leichtlöslichste dagegen schon bei 55,5—56° C. gerann. Die elementäre Zusammensetzung des Ovalbumins ist ebenfalls noch nicht sicher festgestellt worden. BONDZYNSKI und ZOJA fanden für verschiedene Fraktionen **C** 52,07—52,44, **H** 6,95—7,26; **N** 15,11 bis 15,58 und **S** 1,61—1,70 p. c., welche Zahlen mit der vom Verfasser gefundenen Zusammensetzung **C** 52,25, **H** 6,90; **N** 15,26, **S** 1,67—1,93 p. c. gute Uebereinstimmung zeigt. HOFMEISTER dagegen hat nie das Vorkommen mehrerer krystallisirender Albumine von ungleicher Löslichkeit beobachtet, und er ist der Ansicht, dass das krystallisirte Eiweiss von BONDZYNSKI und ZOJA nicht ganz rein gewesen sei. Dementsprechend hat er auch für das krystallisirte Ovalbumin einen niedrigeren Schwefelgehalt, im Mittel 1,18 p. c., gefunden. Das von HOFMEISTER⁴⁾ analysirte krystallisirende Ovalbumin, welches die Zu- Ovalbumin.

1) Upsala Läkarefs Förh. **20**, auch MALY's Jahresber. **15**.

2) Travaux du laborat. de l'univ. de Liège. **2** und MALY's Jahresber. **18**.

3) HOFMEISTER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **14**, **16** und **24**; GABRIEL, ebenda **15**; BONDZYNSKI und ZOJA, ebenda **19**; GAUTIER, Bull. soc. chim. **14**; BÉCHAMP, ebenda **21**; CORIN und BERARD l. c.

4) HOFMEISTER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **24**, S. 166.

sammensetzung **C** 53,28, **H** 7,26; **N** 15,0 **S** 1,18 und **O** 23,28 p. e. hatte, scheint übrigens ein Glykoprotein zu sein, indem es eine durch Säuren leicht abspaltbare Kohlehydratgruppe enthält. Nach der Berechnung von HOFMEISTER wurde der Gehalt an Kohlehydrat 15 p. e. betragen. PANORMOW¹⁾ hat ein krystallisierendes Ovalbumin dargestellt, das nach fünfmaligem Umkrystallisieren die sp. Drehung $\alpha(D) = -23,6^{\circ}$ zeigte. Andere Forscher sind zu anderen

Ovalbumin. Werthen gelangt. BONDZYNSKI und ZOJA fanden für verschiedene Fraktionen 25,8⁰—262⁰; 29,16⁰, 34,18⁰ und 42,54⁰. Das Ovalbumin hat übrigens die Eigenschaften der Albumine im Allgemeinen, unterscheidet sich aber von dem Serumalbumin durch Folgendes: Die spez. Drehung ist niedriger. Es wird von Alkohol bald unlöslich. Von einer genügenden Menge Salzsäure wird es gefällt, löst sich aber in einem Ueberschuss der Säure ungemein schwieriger als das Serumalbumin. Ovalbumin in Lösung, in die Blutbahn eingeführt, geht in den Harn über, was mit dem Serumalbumin nicht der Fall ist.

Das Ovalbumin oder, wohl richtiger, das Gemenge von Albuminen erhält man nach STARKE²⁾ durch Ausfällung des Globulins mit $MgSO_4$ bei $+20^{\circ} C$ und Sättigung des Filtrates mit Na_2SO_4 bei derselben Temperatur. Das hierbei sich ausscheidende Eiweiss wird abfiltrirt, ausgepresst, in Wasser gelöst und durch Dialyse von den Salzen befreit. Die dialysirte Lösung wird dann im Vakuum oder bei $+40-50^{\circ} C$. eingetrocknet. Fällt man mit Alkohol, so wird das Albumin bald unlöslich.

Zur Darstellung von krystallisiertem Eialbumin mischt man nach HOFMEISTER das geschlagene, von dem Schaum getrennte Eiereiweiss mit dem gleichen Volumen gesättigter Ammoniumsulfatlösung, filtrirt von dem Globulin ab und lässt das Filtrat in nicht zu dünner Schicht bei Zimmertemperatur langsam verdunsten.

Darstellung. Die nach einiger Zeit ausgeschiedene Masse löst man in Wasser, setzt Ammoniumsulfatlösung zur beginnenden Trübung hinzu und lässt stehen. Nach wiederholtem Umkrystallisieren behandelt man entweder die Masse mit Alkohol, wobei die Krystalle unlöslich werden, oder man löst in Wasser und reinigt durch Dialyse. Aus dieser Lösung krystallisirt indessen das Eiweiss beim spontanen Verdunsten nicht wieder. (Vergl. ferner S. 133 Verfahren von HOPKINS und PINKUS.)

Ovomukoïd. Diese, zuerst von NEUMEISTER beobachtete, von ihm als ein Pseudopepton aufgefasste und dann ferner von SALKOWSKI studirte Substanz ist nach C. TH. MÖRNER³⁾ ein Mukoïd, welches 12,65 p. e. Stickstoff und 2,20 p. e. Schwefel enthält. Beim Sieden mit verdünnten Mineralsäuren giebt das Ovomukoïd eine reduzierende Substanz. Das Ovomukoïd findet sich in reichlicher Menge im Hühnereiweiss, indem es nämlich rund etwa 10 p. e. von den festen Stoffen desselben beträgt.

Ovomukoïd.

Eine Lösung von Ovomukoïd wird weder von Mineralsäuren noch von organischen Säuren mit Ausnahme von Phosphorwolframsäure und Gerbsäure, gefällt. Von Metallsalzen wird sie ebenfalls nicht gefällt, doch giebt Blei-

1) Vergl. MALY's Jahresber. 26. S. 15.

2) Vergl. MALY's Jahresber. 11. S. 17.

3) R. NEUMEISTER, Zeitschr. f. Biologie 27. S. 369. SALKOWSKI, Centralbl. f. d. med. Wiss. 1893. S. 513 u. 706; C. MÖRNER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 18.

essig bei Ammoniakzusatz einen Niederschlag. Von Alkohol wird die Lösung gefällt. Chlornatrium, Natriumsulfat und Magnesiumsulfat geben weder bei Zimmertemperatur noch bei $+ 30^{\circ}$ C., bis zur Sättigung eingetragen, Niederschläge. Von dem gleichen Volumen gesättigter Ammoniumsulfatlösung wird die Lösung nicht gefällt, wohl aber durch Eintragen von mehr Salz. Durch Sieden wird die Substanz nicht gefällt, umgekehrt wird aber die nach dem Eintrocknen in kaltem Wasser unlöslich gewordene Substanz in siedendem Wasser gelöst. Aus dem Ovomukoïd hat C. ZANETTI¹⁾ durch Spaltung mit konzentrierter Salzsäure Glukosamin erhalten. SEEMANN hat ebenfalls neulich aus dem Ovomukoïd (und, wie es scheint, auch aus dem Ovalbumin) Glukosamin darstellen können.

Eigenschaffen.

Zur Darstellung des Ovomukoïds kann man sämtliches Eiweiss durch Sieden unter Essigsäurezusatz entfernen und das mässig konzentrierte Filtrat mit Alkohol fällen. Durch wiederholtes Lösen in Wasser und Füllen mit Alkohol wird die Substanz gereinigt.

Darstellung.

Die *Mineralstoffe* des Eiweisses sind von POLECK und WEBER²⁾ analysirt worden. Sie fanden in 1000 g Asche: 276,6—284,5 g Kali, 235,6—329,3 Natron, 17,4—29 Kalk, 16—31,7 Bittererde, 4,4—5,5 Eisenoxyd, 238,4—285,6 Chlor, 31,6—48,3 Phosphorsäure (P_2O_5), 13,2—26,3 Schwefelsäure, 2,8—20,4 Kieselsäure und 96,7—116 g Kohlensäure. Auch Spuren von Fluor hat man gefunden (NICKLÉS³⁾). Die Asche des Eiweisses hat also, derjenigen des Eidotters gegenüber, einen grösseren Gehalt an Chlor und Alkalien, aber einen geringeren Gehalt an Kalk, Phosphorsäure und Eisen.

Mineralstoffe des Eiweisses.

Die Schalenhaut und die Eierschalen. Die Schalenhaut besteht, wie oben (S. 50) gesagt worden, aus einer Keratinsubstanz. Die Schalen bestehen nur zum kleinen Theil, 36—65 p. m., aus organischer Substanz. Die Hauptmasse, mehr als 900 p. m., besteht aus Calciumkarbonat nebst sehr kleinen Mengen Magnesiumkarbonat und Erdphosphaten.

Schalenhaut und Schalen.

Die verschiedene *Färbung* verschiedener Vogeleierschalen rührt von mehreren verschiedenen Farbstoffen her. Unter diesen findet sich einer von rother oder rothbrauner Farbe, von SORBY⁴⁾ „*Oorodéin*“ genannt, welcher vielleicht mit dem Hämatoporphyrin identisch ist. Der grüne oder blaue Farbstoff, das *Oocyan* SORBY'S, scheint nach C. LIEBERMANN⁵⁾ und KRUKENBERG⁶⁾ theils *Biliverdin* und theils ein blaues *Gallenfarbstoffderivat* zu sein.

Farbstoffe der Eierschalen.

Die Vogeleier enthalten an ihrem stumpfen Pole einen mit Gas gefüllten Raum, dessen Sauerstoffgehalt nach HÜFNER⁷⁾ 18,0—19,9 p. c. beträgt.

Das Gewicht eines Hühnereies schwankt zwischen 40—60 g und kann sogar bisweilen 70 g betragen. Die Schale und die Schalenhaut zusammen

1) Vergl. Chem. Centralbl. 1898. 1. S. 624; SEEMANN, Archiv f. Verlaunungskrankheiten von Bois. 4. 1898.

2) Cit. nach HOPPE-SEYLER, Physiol. Chem. S. 778.

3) Compt. rend. 43.

4) Cit. nach KRUKENBERG, Verh. d. phys.-med. Gesellsch. in Würzburg. 17.

5) Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 11.

6) l. c.

7) Dr. BOIS-REYMOND'S Arch. 1892.

haben in sorgfältig gereinigtem, aber noch feuchtem Zustande ein Gewicht von 5—8 g. Das Eigelb wiegt 12—18 und das Eiweiss 23—34 g, d. h. etwa doppelt so viel.

Das Eiweiss der Eier von Knorpel- und Knochenfischen enthält angeblich nur Spuren von wahren Eiweiss, und die Hülle des Froscheies soll nach GLACOSA¹⁾ aus Mucin bestehen. Die krystallinischen Gebilde (*Dotterplättchen*), welche man in den Eiern von Schildkröten, Fröschen, Rochen, Haien und andern Fischen beobachtet hat und welche von VALENCIENNES und FREMY²⁾ unter den Namen *Emydin*, *Ichthin*, *Ichthidin* und *Ichthulin* beschrieben wurden, scheinen nach dem oben von dem Ichthulin Gesagten hauptsächlich aus Phosphoglykoproteiden zu bestehen. Die Eier des Flusskrebses und des Hummers sollen denselben Farbstoff wie die Schalen dieser Thiere enthalten. Dieser Farbstoff, das *Cyanokrystallin*, wird beim Sieden in Wasser roth.

In fossilen Eiern (von *Aptenodytes*, *Pelecanus* und *Haliaeus*) in alten Guano-lagern hat man eine gelbweisse, seidglänzende, blättrige, in Wasser leicht lösliche, in Alkohol und Aether unlösliche Verbindung, das *Guanovalit*, $(NH_4)_2SO_4 + 2K_2SO_4 + 3KHSO_4 + 4H_2O$, gefunden.

Diejenigen Eier, welche ausserhalb des mütterlichen Organismus sich entwickeln, müssen alle Elemente des jungen Thieres enthalten. Man findet in der That auch im Dotter und Eiweiss in reichlicher Menge Eiweisskörper verschiedener Art und besonders reichlich im Dotter phosphorhaltiges Eiweiss. Man findet ferner im Dotter auch das Lecithin, welches in den sich entwickelnden Zellen regelmässig vorzukommen scheint. Das Vorkommen von Glykogen ist dagegen zweifelhaft, und die Kohlehydrate sind also, wie es scheint, nur durch die sehr kleine Zuckermenge des Eies und die Glykoproteide repräsentirt. Dagegen ist das Ei sehr reich an Fett, welches zweifelsohne für den Embryo von grosser Bedeutung als Nahrungs- und Respirationsmittel sein dürfte. Das Cholesterin und das Lutein dürften wohl dagegen kaum eine direkte Bedeutung für die Entwicklung des Embryos haben. Auch hinsichtlich der Mineralstoffe scheint das Ei die Bedingungen für die Entwicklung des jungen Thieres zu enthalten. Der Mangel an Phosphorsäure wird durch den reichlichen Gehalt an phosphorhaltiger, organischer Substanz ersetzt, und das eisenhaltige Nukleoalbumin, aus welchem das Hämatogen (vergl. S. 384) entsteht, ist zweifelsohne, wie BUNGE annimmt, von grosser Bedeutung für die Entstehung des eisenhaltigen Hämoglobins. Auch die für die Entwicklung der Federn nöthige Kieselsäure findet sich in dem Ei.

Während der Bebrütung verliert das Ei an Gewicht, hauptsächlich durch Verlust an Wasser. Auch die Menge der festen Stoffe, besonders des Fettes und des Eiweisses, nimmt ab, und das Ei giebt nicht nur Kohlensäure, sondern auch, wie LIEBERMANN³⁾ gezeigt hat, Stickstoff oder eine stickstoffhaltige Substanz ab. Dieser Verlust wird jedoch durch Aufnahme von Sauerstoff kompensirt, und es findet also während der Bebrütung ein respiratorischer Gasaustausch statt. Während also die Menge der Trockensubstanz in dem Ei während der Bebrütung stets abnimmt, nimmt dagegen im Embryo der Gehalt an Mineral-

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. 7.

2) Cit. nach HOPPE-SEYLER, Physiol. Chem. S. 77.

3) PFLÜGER's Arch. 43.

Eier anderer
Thiere.

Material für
die Ent-
wicklung
des Em-
bryos.

Veränder-
ungen des
Eies wäh-
rend der
Bebrütung.

stoffen, Eiweiss und Fett stetig zu. Die Zunahme der Fettmenge im Embryo rührt nach LIEBERMANN wenigstens zum grossen Theil von einer Aufnahme von Nahrungsdotter in die Bauchhöhle her. Das Gewicht der Schalen wie der Gehalt derselben an Kalksalzen kann während der Bebrütung unverändert bleiben. Dotter und Eiweiss zusammen enthalten auch eine für die Entwicklung genügende Menge Kalk.

Die ausführlichsten und sorgfältigsten chemischen Untersuchungen über die Entwicklung des Hühnerembryos sind von LIEBERMANN ausgeführt worden. Aus seinen Untersuchungen mag Folgendes hier angeführt werden. In der ersten Zeit der Entwicklung entstehen sehr wasserreiche Gewebe; mit fortschreitender Entwicklung nimmt aber der Wassergehalt ab. Die absolute Menge der wasserlöslichen Stoffe nimmt mit der Entwicklung zu, während ihre relative Menge den übrigen festen Stoffen gegenüber, unaufhörlich abnimmt. Die Menge der in Alkohol löslichen Stoffe nimmt rasch zu. Eine besonders bedeutende Vermehrung erfährt das Fett, dessen Menge noch am vierzehnten Tage nicht sehr gross ist, dann aber sehr bedeutend wird. Die Menge der in Wasser löslichen Eiweissstoffe und Albuminoide wächst stetig und regelmässig in der Weise, dass ihre absolute Menge zunimmt, während ihre relative Menge fast unverändert bleibt. Beim Hühnerembryo fand LIEBERMANN kein Glutin. Bis zum zehnten Tage enthält der Embryo überhaupt keine leimgebende Substanz, vom vierzehnten Tage ab enthält er aber einen Stoff, welcher beim Sieden mit Wasser eine chondrinähnliche Substanz giebt. Ein mucinähnlicher Stoff kommt bei etwa sechs Tage alten Embryonen vor, verschwindet dann aber. Der Hämoglobingehalt zeigt im Verhältniss zu dem Körpergewichte ein stetiges Ansteigen. Während das Verhältniss Hämoglobin: Körpergewicht am elften Tage = 1:728 war, fand LIEBERMANN am 21. Tage ein Verhältniss = 1:421.

Entwickelung des Hühnerembryos.

Das Gewebe der **Placenta** ist noch nicht Gegenstand einer eingehenden chemischen Untersuchung gewesen. In den Rändern der Placenta der Hündin und der Katze hat man theils einen krystallisirenden, orangefarbenen Farbstoff (Bilirubin?) und theils einen grünen, amorphen Farbstoff, das *Hämatochlorin* MECKEL's, welches von ETTI¹⁾ als Biliverdin betrachtet worden ist, gefunden. PREYER²⁾ bezweifelt die Identität dieses Farbstoffes mit dem Biliverdin.

Farbstoffe der Placenta.

Aus den Placentarkotyledonen bei Wiederkäuern kann bekanntlich durch Druck eine weisse oder schwach rosafarbige, rahmähnliche Flüssigkeit, die *Uterinmilk*, ausgepresst werden. Sie reagirt alkalisch, wird aber leicht sauer. Das spez. Gewicht ist 1.033—1.040. Als Formelemente enthält sie Fettkügelchen, kleine Körnchen und Epithelzellen. In der Uterinmilk hat man 81,2—120,9 p. m. feste Stoffe, 61,2—105,6 p. m. Eiweiss, gegen 10 p. m. Fett und 3,7—8,2 p. m. Asche gefunden.

Uterinmilk.

Die in den sogen. Traubenmoln (*Mola racemosa*) vorkommende Flüssigkeit hat ein niedriges spez. Gewicht, 1,009—1,012. Der Gehalt an festen Stoffen ist 19,4—26,3 p. m. mit 9—10 p. m. Proteinstoffen und 6—7 p. m. Asche.

Traubenmoln.

Die **Amniosflüssigkeit** ist beim Menschen dünnflüssig, weisslich oder blassgelb; bisweilen ist sie etwas mehr gelbbraun, trübe. Sie setzt weisse Flöckchen ab. Die Formbestandtheile sind *Schleimkörperchen*, *Epithelzellen*, *Fett-*

Amniosflüssigkeit.

1) MALY's Jahresber. 2. S. 287.

2) Die Blutkrystalle. Jena 1871. S. 189.

tröpfchen und *Lanugohare*. Der Geruch ist fade, die Reaktion neutral oder schwach alkalisch. Das spez. Gewicht ist 1,002—1,028.

Die Amniosflüssigkeit enthält die gewöhnlichen Transsudatbestandtheile. Ihr Gehalt an festen Stoffen beträgt bei der Geburt kaum 20 p. m. In den früheren Perioden der Schwangerschaft soll die Flüssigkeit reicher an festen Stoffen, besonders Eiweiss, sein. Unter den Eiweisskörpern hat WEYL¹⁾ eine, dem *Vitellin* ähnliche Substanz und mit grosser Wahrscheinlichkeit auch *Serumalbumin* nebst wenig *Mucin* gefunden. *Zucker* ist regelmässig in der Amniosflüssigkeit von Kühen, nicht aber in der von Menschen gefunden worden. Dagegen enthält die menschliche Amniosflüssigkeit etwas *Harnstoff* und *Allantoin*. Die Menge dieser Stoffe kann bei Hydramnion vermehrt sein (PROCHOWNICK²⁾, HARNACK³⁾, was auf einer vermehrten Nieren- resp. Hautsekretion des Fötus beruht. Kreatin und milchsäure Salze sollen zweifelhafte Bestandtheile der Amniosflüssigkeit sein. Die Menge des Harnstoffes in der Amniosflüssigkeit war in PROCHOWNICK's Analysen 0,16 p. m. In der Flüssigkeit bei Hydramnion fanden PROCHOWNICK und HARNACK bezw. 0,34 und 0,48 p. m. Harnstoff. Die Hauptmasse der festen Stoffe besteht aus Salzen. Die Menge der Chloride (NaCl) beträgt 5,7—6,6 p. m.

Chemische
Bestand-
theile der
Amnios-
flüssigkeit.

1) DU BOIS-REYMOND's und REICHERT's Arch. 1876.

2) Arch. f. Gynäk. **II**, auch MALY's Jahresber. **7**. S. 155.

3) Berlin. klin. Wochenschr. 1888.

Vierzehntes Kapitel.

Die Milch.

Die chemischen Bestandtheile der *Milchdrüsen* sind wenig studirt. Die Zellen sind reich an Eiweiss und Nukleoproteïden. Unter den letzteren giebt es eines, welches beim Sieden mit verdünnter Mineralsäure eine reduzierende Substanz von nicht näher erforschter Natur liefert, die aber Pentosereaktionen giebt. In welcher Beziehung dieses Nukleoproteid zu dem Zucker der Milch oder der Muttersubstanz desselben steht, hat noch nicht ermittelt werden können. Nach BERT¹⁾ soll die absondernde Drüse einen Stoff enthalten, welcher beim Sieden mit verdünnter Mineralsäure eine reduzierende Substanz liefert. Eine solche Substanz, welche eine Vorstufe bei der Entstehung des Milchzuckers darstellen soll, ist auch von THIERFELDER²⁾ beobachtet worden. Fett scheint wenigstens in der absondernden Drüse ein nie fehlender Bestandtheil der Zellen zu sein und dieses Fett kann als grössere oder kleinere Kügelchen von dem Aussehen der Milchkügelchen in dem Protoplasma beobachtet werden. Die Extraktivstoffe der Milchdrüse sind wenig erforscht, es kommen unter ihnen aber nicht unbedeutende Mengen von Xanthinkörpern vor.

Eiweisskörper der Milchdrüse.

Uebrige Bestandtheile der Milchdrüse.

Da die Milch des Menschen und der Thiere im Wesentlichen von derselben Beschaffenheit ist, scheint es am besten zu sein, zuerst die am gründlichsten untersuchte Milch, die Kuhmilch, und dann erst die wesentlichsten Eigenschaften der übrigen, wichtigeren Milchsorten zu besprechen.

Die Kuhmilch.

Die Kuhmilch stellt wie alle Milch eine Emulsion dar, welche sehr fein vertheiltes Fett in einer hauptsächlich Eiweissstoffe, Milchzucker und Salze enthaltenden Flüssigkeit suspendirt enthält. Die Milch ist undurchsichtig, weiss, weisslich gelb oder in dünneren Schichten etwas bläulich weiss, von schwachem,

Allgemeine Eigenschaften.

1) Compt. rend. 98.

2) PFLÜGER's Arch. 32 und MALY's Jahresber. 13 S. 156.

fadem Geruch und mildem, schwach süßlichem Geschmack. Das spez. Gewicht bei $+ 15^{\circ}$ C. ist 1,028 bis 1,0345.

Die Reaktion der ganz frischen Milch ist regelmässig amphoter. Die Stärke des sauren, resp. des alkalischen Antheiles dieser amphoteren Reaktion ist von verschiedenen Forschern, wie THÖRNER, SEBELIEN und COURANT¹⁾ bestimmt worden. Die Zahlen fallen bei Anwendung verschiedener Indikatoren etwas verschieden aus und ausserdem sind sie für die Milch verschiedener Thiere wie auch zu verschiedenen Zeiten während der Laktationsperiode etwas schwankend. Auch die erste und letzte Portion derselben Melkung haben eine etwas verschiedene

Reaktion der
Kuhmilch.

Reaktion. COURANT hat den alkalischen Antheil mit $\frac{N}{10}$ Schwefelsäure unter Anwendung von blauem Lackmoïd und den sauren mit $\frac{N}{10}$ Natronlauge unter Anwendung von Phenolphthaleïn als Indikator bestimmt. Er fand, als Mittel für die erste und letzte Portion der Melkung bei 20 Kühen, dass 100 cem Milch für blaues Lackmoïd ebenso alkalisch wie 41 cem $\frac{N}{10}$ Lauge und für Phenolphthaleïn ebenso sauer wie 19,5 cem $\frac{N}{10}$ Schwefelsäure reagiren.

An der Luft verändert sich die Milch nach und nach und ihre Reaktion wird mehr sauer, indem nämlich durch die Einwirkung von Mikroorganismen der Milchezucker allmählich in Milchsäure übergeführt wird.

Ganz frische, amphoter reagirende Milch gerinnt beim Sieden nicht, sondern liefert höchstens eine aus geronnenem Kaseïn und Kalksalzen bestehende Haut, welche nach dem Entfernen rasch sich erneuert. Selbst nach dem Durchleiten eines Kohlensäurestromes durch die frische Milch gerinnt diese beim Sieden nicht. In dem Masse, wie die spontane Säurebildung vorschreitet, ändert sich indessen dieses Verhalten und es kommt bald zu einem ersten Stadium, in welchem die Milch nach vorausgegangener Kohlensäurebehandlung beim Sieden gerinnt. In einem zweiten Stadium gerinnt sie beim Sieden allein, dann gerinnt sie durch Kohlensäure allein ohne Sieden und endlich, wenn eine genügende Menge Säure sich gebildet hat, gerinnt sie bei Zimmertemperatur spontan zu einer festen Masse. Es kann dabei, besonders in der Wärme, das Kaseïngerinnsel sich zusammenziehen und eine gelbliche oder gelblich-grüne, saure Flüssigkeit (saure Molken) sich ausscheiden.

Verhalten der Milch
beim Sieden.

Die Milch kann verschiedenen Gärungen unterliegen. In erster Linie steht die Milchsäuregärung, die durch den HÜPPE'schen Milchsäurebacillus und auch andere Arten zu Stande kommt. Bei der spontanen Säuerung der Milch nimmt man allgemein eine Milchsäurebildung als das Wesentlichste an. Hierbei kann aber nach SALKOWSKI und BLUMENTHAL²⁾ auch eine Bildung von Bernsteinsäure stattfinden, und bei gewissen bakteriischen Zersetzungen der Milch soll sogar Bernsteinsäure und keine Milchsäure gebildet werden. Das Material, aus dem diese zwei Säuren entstehen, ist der Milchezucker und die Methylphosphor-

Saure
Gärung.

1) THÖRNER, MALY's Jahresber. 22; SEBELIEN, ebenda; COURANT, PFLÜGER's Arch. 50.
2) VIECHOW's Arch. 137 u. 146.

fleischsäure. Ausser Milchsäure und Bernsteinsäure können bei der bakteritischen Zersetzung der Milch auch flüchtige Säuren wie Essigsäure, Buttersäure u. a. entstehen.

Die Milch unterliegt bisweilen einer besonderen, eigenthümlichen Art von Gerinnung, indem sie in eine dicke, zähe, schleimige Masse (dicke Milch) umgewandelt wird. Diese Umwandlung rührt von einer eigenthümlichen Umsetzung des Milchzuckers her, bei welcher dieser eine schleimige Umwandlung erfährt. Diese Umwandlung soll durch besondere organisirte Fermente bewirkt werden¹⁾.

Wird die Milch durch Erhitzen sterilisirt und der Zutritt von Mikroorganismen dann verhindert, so kann die saure Gährung gänzlich ausbleiben. Ebenso kann das Sauerwerden wenigstens einige Zeit von mehreren Antiseptieis, wie Salicylsäure (1 : 5000), Thymol, Borsäure und anderen Stoffen verhindert werden.

Wird frisch gemolkene, amphoter reagirende Milch mit Lab versetzt, so gerinnt sie, besonders bei Körpertemperatur, rasch zu einer festen Masse (Käse), aus welcher allmählich eine gelbliche Flüssigkeit (süsse Molken) ausgepresst wird. Diese Gerinnung der Milch geschieht ohne Aenderung der Reaktion und hat folglich mit der Säuregerinnung nichts zu thun.

Gerinnung
der Milch
durch Lab.

In der Kuhmilch findet man zwar als Formbestandtheile spärliche Colostrumkörperchen (vergl. das Colostrum) und einzelne blasse, kernhaltige Zellen. Die Zahl dieser Formbestandtheile ist indessen verschwindend klein gegenüber der ungeheuren Menge des wesentlichsten Formbestandtheiles, der Milchkügelchen.

Die **Milchkügelchen**. Diese bestehen aus äusserst kleinen Fetttröpfchen, deren Anzahl nach WOLL²⁾ 1,06—5,75 Millionen in 1 cmm betragen soll, und deren Diameter nach ihm 0,0024—0,0046 mm und als Mittel für Thiere verschiedener Rassen 0,0037 mm beträgt. Dass die Milchkügelchen Fett enthalten, ist unzweifelhaft, und man betrachtet es als feststehend, dass sämtliches Milchfett in ihnen sich vorfindet. Eine andere, streitige Frage ist dagegen die, ob die Milchkügelchen ausschliesslich aus Fett bestehen oder daneben auch Eiweiss enthalten.

Die Milch-
kügelchen.

Nach einer Beobachtung ASCHERSON'S³⁾ sollen Fetttröpfchen in einer alkalischen Eiweisslösung mit einer feinen Eiweisschülle, einer sogen. *Haptogenmembran*, sich überziehen. Da nun die Milch beim Schütteln mit Aether nicht oder, bei einem grossen Ueberschuss von Aether, nur sehr langsam ihr Fett an den Aether abgiebt, während dies nach vorherigem Zusatz von Säuren oder Alkalien, welche das Eiweiss lösen, leicht geschieht, war man früher der Ansicht, dass die Fettkügelchen der Milch von einer Eiweisschülle umschlossen sein sollten. Da aber das Fett unter Umständen, bei welchen kein eiweisslösendes Mittel zugesetzt worden ist, wie z. B. wenn die Milch nach Zusatz von sehr wenig Essigsäure mit Kohlensäure gefällt oder wenn sie durch Labzusatz koagulirt wird, sehr leicht aus der Milch mit Aether extrahirt werden kann, hat man

Haben die
Milchkügel-
chen eine
Eiweiss-
chülle?

1) Vergl. SCHMIDT-MÜLHEIM, PFLÜGER's Arch. 27 und G. LEICHMANN, MALY's Jahresber. 24. S. 244.

2) F. W. WOLL, On the Conditions influencing the number and size of fat globules in cows milk. Wisconsin experiment station, agric. science. 6. 1892.

3) Arch. f. Anat. u. Physiol. 1840.

später die Annahme von einer besonderen Eiweissmembran der Fettkügelchen in der Milch fast allgemein fallen lassen. Im Anschlusse an die Beobachtungen QUINCKE'S¹⁾ über das Verhalten der Fettkügelchen in einer mit Gummi bereiteten Emulsion, nimmt man heutzutage allgemein an, dass in der Milch jedes Fettkügelchen durch Molekularattraktion von einer Schicht Kaseinlösung umgeben sei, welche das Zusammenfliessen der Kügelchen verhindere. Alles, was die physikalische Beschaffenheit des Kaseins in der Milch verändert oder die Ausfällung desselben bewirkt, muss folglich die Lösung des Fettes durch den Aether ermöglichen, und in dieser Weise soll ein Zusatz von Alkalien, Säuren und Lab wirken.

Diesen Anschauungen gegenüber hat indessen V. STORCH gezeigt, dass die Milchkügelchen mit einer Membran von einer besonderen, schleimigen Substanz umgeben sind. Diese Substanz ist sehr schwerlöslich, enthält 14,2 bis 14,79 p. c. Stickstoff und giebt beim Sieden mit Salzsäure Zucker oder jedenfalls einen reduzierenden Stoff. Sie ist also weder Kasein noch Laktalbumin, wogegen sie allem Anscheine nach mit der von RADENHAUSEN und DANILEWSKY nachgewiesenen sogen. „Stromsubstanz“ identisch ist. Dass diese Substanz wie eine Membran die Fettkügelchen umhüllt, konnte STORCH durch Färbung derselben mit gewissen Farbstoffen zeigen²⁾.

Membran
der Milch-
kügelchen.

Das *Milchfett* hat ein ziemlich schwankendes spez. Gewicht, welches nach BOHR³⁾ bei + 15° C. 0,949—0,996 beträgt. Das Milchfett, wie es unter dem Namen Butter erhalten wird, besteht zum grössten Theil aus den Neutralfetten *Palmitin*, *Olein* und *Stearin*. Daneben enthält es auch als Triglyceride *Myristinsäure*, kleine Mengen von *Buttersäure* und *Kaprinsäure* nebst Spuren von *Kapryl-* und *Kaprinsäure*, *Laurinsäure* und *Arachinsäure*. Butter, welche der Einwirkung des Sonnenlichtes ausgesetzt worden ist, soll auch Ameisensäure enthalten (DUCLAUX). Das Milchfett enthält auch ein wenig *Lecithin* und *Cholesterin* nebst einem gelben *Farbstoffe*. Die Menge der flüchtigen Fettsäuren in der Butter beträgt nach DUCLAUX⁴⁾ im Mittel gegen 70 p. m., darunter 37 bis 51 p. m. Buttersäure und 20—33 p. m. Kaprinsäure. Das nicht flüchtige Fett besteht zu $\frac{3}{10}$ bis $\frac{4}{10}$ aus Olein und im Uebrigen aus einem Gemenge von Palmitin und Stearin⁵⁾.

Das Milch-
fett.

Das *Milchplasma* oder diejenige Flüssigkeit, in welcher die Milchkügelchen suspendirt sind, enthält mehrere verschiedene Eiweisskörper, *Kasein*, *Laktoglobulin*, *Laktalbumin* und ein wenig *Opalisin* (vergl. die Frauenmilch), und zwei Kohlehydrate, von denen jedoch nur das eine, der *Milchzucker*, von grösserer

Bestand-
theile der
Milch-
flüssigkeit.

1) PFLÜGER'S Arch. **19**.

2) V. STORCH, vergl. MALY'S Jahresber. **27**. RADENHAUSEN und DANILEWSKY, Forschungen auf dem Gebiete der Viehhaltung, Bremen 1880. Hft. 9.

3) MALY'S Jahresber. **10**, S. 182.

4) Compt. rend. **104**.

5) Abweichende Angaben über die Zusammensetzung des Milchfettes findet man bei KOEFOED, Bull. de l'Acad. Roy. Danoise 1891 und WANKLYN, MALY'S Jahresber. **21**, S. 143.

Bedeutung ist. Das Milchplasma enthält ferner Extraktivstoffe, Spuren von *Harnstoff*, *Kreatin*, *Kreatinin*, *Hypoxanthin* (?), *Lecithin*, *Cholesterin*, *Citronensäure* (SOXHLET und HEXKEL¹⁾) und endlich auch *Mineralstoffe* und *Gase*.

Kasein. Diese Proteinsubstanz, welche bisher mit Sicherheit nur in der Milch nachgewiesen ist, gehört der Nukleoalbumin-Gruppe an und unterscheidet sich von den Albuminaten vor allem durch ihren Phosphorgehalt und durch ihr Verhalten zu dem Labenzyme. Das Kasein der Kuhmilch hat folgende ^{Zusammensetzung des Kaseins.} Zusammensetzung **C** 53,0, **H** 7,0, **N** 15,7, **S** 0,8, **P** 0,85 und **O** 22,65 p. c. Die spez. Drehung desselben ist nach HOPPE-SEYLER²⁾ etwas schwankend; in neutraler Lösung soll jedoch $\alpha(D) = -80^{\circ}$ sein. In wie weit das Kasein der verschiedenen Milchsorten identisch sei, bezw. in wie weit es mehrere verschiedene Kaseine gebe, steht noch dahin.

Das Kasein stellt trocken ein staubfeines, weisses Pulver dar, welches nach dem Erhitzen auf 100^o C. oder etwas darüber die Eigenschaften und Löslichkeitsverhältnisse des eben ausgefallten, noch feuchten Kaseins zeigt. Das Kasein ist in Wasser oder in Lösungen der gewöhnlichen Neutralsalze nur äusserst schwer löslich. Von einer 1prozentigen Lösung von Fluornatrium, Ammonium- oder Kaliumoxalat wird es dagegen nach ARTHUS³⁾ ziemlich leicht gelöst. Es verhält sich wie eine ziemlich starke Säure, löst sich leicht in Wasser bei Zusatz von sehr wenig Alkali zu einer neutralen oder sauren Flüssigkeit und löst sich endlich auch in Wasser bei Gegenwart von Calciumkarbonat, aus welchem es die Kohlensäure austreibt. Löst man das Kasein in Kalkwasser und setzt dann dieser Lösung vorsichtig stark verdünnte Phosphorsäure bis zu neutraler Reaktion zu, so kann das Kasein anscheinend in Lösung bleiben, ist ^{Eigenschaften und Verhalten des Kaseins.} jedoch wahrscheinlich wohl nur stark gequollen wie in der Milch, und gleichzeitig enthält die Flüssigkeit reichliche Mengen Calciumphosphat, ohne dass irgend eine Fällung oder irgend welche suspendirten Partikelchen in ihr zu sehen sind. Die kalkhaltigen Kaseinlösungen sind opalisirend und nehmen beim Erwärmen das Aussehen der fettarmen Milch an. Es ist deshalb auch kaum zu bezweifeln, dass die weisse Farbe der Milch zum Theil auch von Kasein und Calciumphosphat herrührt. SÖLDNER hat zwei Calciumverbindungen des Kaseins mit bezw. 1,55 und 2,36 p. c. CaO dargestellt, und diese Verbindungen werden von COURANT⁴⁾ als Di-, resp. Tricalciumkasein bezeichnet.

Kaseinlösungen gerinnen beim Sieden nicht, die Kaseinkalklösungen überziehen sich aber dabei wie die Milch mit einer Haut. Von sehr wenig Säure

1) Cit. nach F. SÖLDNER, Die Salze der Milch etc. Landw. Versuchsst. 35.

2) Handb. d. physiol. u. pathol. chem. Analyse. 6. Aufl. S. 259.

3) M. ARTHUS, Thèse présentée à la faculté des sciences de Paris, 1. thèse Paris (PAUL DUPONT) 1893.

4) SÖLDNER, Die Salze der Milch etc., COURANT l. c. Ueber die Salze des Kaseins liegen neuere Untersuchungen von SÖLDNER, MALY's Jahresber. 25 und von J. RÖHMANN, Berlin. klin. Wochenschr. 1895 vor.

Verhalten
der Kasein-
lösungen.

werden sie gefällt, aber gleichzeitig anwesende Neutralsalze wirken der Ausfällung entgegen. Eine salzhaltige Kaseinlösung oder gewöhnliche Milch erfordert deshalb auch zur Fällung mehr Säure als eine salzfreie Kaseinlösung derselben Konzentration. Das gefällte Kasein löst sich sehr leicht wieder in einem kleinen Ueberschuss von Salzsäure, weniger leicht aber in überschüssiger Essigsäure. Von Mineralsäuren im Ueberschuss werden diese sauren Lösungen gefällt. Von Kochsalz oder Magnesiumsulfat in Substanz wird das Kasein mit unveränderten Eigenschaften aus der neutralen Kaseinlösung oder aus der Milch gefällt¹⁾. Metallsalze, wie Alaun, Zink- oder Kupfersulfat, fällen eine neutrale Kaseinlösung vollständig.

Wirkung
des
Labenzym.

Dasjenige, was das Kasein am meisten charakterisirt, ist seine Eigenschaft, bei Gegenwart von einer hinreichend grossen Menge Kalksalz mit Lab zu gerinnen. In kalksalzfreier Lösung gerinnt das Kasein nicht mit Lab; aber es wird hierbei derart verändert, dass die Lösung nunmehr (selbst wenn das zugesetzte Enzym durch Erhitzen zerstört wird) bei Zusatz von Kalksalzen eine geronnene Masse von den Eigenschaften des Käses giebt. Die Einwirkung des Labenzymes, des Chymosins, auf das Kasein findet also auch bei Abwesenheit von Kalksalzen statt und die letzteren sind nur für die Gerinnung, d. h. für die Ausscheidung des Käses nothwendig. Diese, zuerst vom Verf.²⁾ festgestellten Thatsachen sind später wiederholt, in neuerer Zeit namentlich von ARTHUR und PAGES³⁾ bestätigt worden.

Bedeutung
der
Kalksalze.

Der bei der Gerinnung der Milch gebildete Käse enthält reichliche Mengen von Calciumphosphat. Nach SOXHLET und SÖLDNER sind trotzdem nur die löslichen Kalksalze von wesentlicher Bedeutung für die Gerinnung, während das Calciumphosphat bedeutungslos sein soll. Nach COURANT kann das Calciumkasein bei der Gerinnung, wenn Dicalciumphosphat in der Lösung enthalten ist, einen Theil desselben als Tricalciumphosphat mit niederreißen, wobei in dem Labserum Monocalciumphosphat in Lösung bleibt. Der chemische Verlauf bei der Labgerinnung ist noch nicht genügend erforscht worden; es sprechen aber mehrere Beobachtungen für die Annahme, dass das Kasein dabei theils in einen schwerlöslicheren, seiner Zusammensetzung nach dem Kasein nahestehenden Stoff, das *Parakasein* (oder *Käse*), welches das Hauptprodukt bildet, und theils in eine leichtlöslichere, kohlen- und stickstoffärmere (50,3 p. c. C und 13,2 p. c. N KÖSTER⁴⁾), albumoseartige Substanz, das *Molkeneiweiss*, welches nur in sehr geringer Menge entsteht, sich spaltet. Das Parakasein⁵⁾ wird von

¹⁾ Aus einer ammoniakalischen Lösung von Kasein und Magnesiumchlorid erhielt MORACZEWSKI mikroskopische Sphärolithe, die aus Eiweiss und 45 p. c. Asche bestanden (Zeitschr. f. physiol. Chem. 21.).

²⁾ Vergl. MALY's Jahresber. 2 u. 4; ferner HAMMARSTEN: Zur Kenntniss des Kaseins etc. Nova Acta Reg. Soc. Scient. Upsal. 1877. Festschrift.

³⁾ Arch. de Physiol. (5.) 2 und Mém. Soc. biol. 43.

⁴⁾ Vergl. MALY's Jahresber. 11. S. 14.

⁵⁾ Man hat in neuerer Zeit vorgeschlagen, das gewöhnliche Kasein als Kaseinogen und den Käse als Kasein zu bezeichnen. Wenn auch ein solcher Vorschlag theoretisch be-

dem Labenzyme nicht weiter verändert¹⁾ und es hat nicht in demselben Grade wie das Kasein die Fähigkeit, das Calciumphosphat in Lösung zu halten. Bezüglich anderer wie Lab wirkender Enzyme vergl. man Kap. 9.

Bei der Verdauung des Kaseins mit Pepsinchlorwasserstoffsäure spaltet sich Pseudonuklein ab, und die Menge des letzteren ist, wie die Untersuchungen von SALKOWSKI, HAHN, MORACZEWSKI und SEBELIEN²⁾ gezeigt haben, eine sehr schwankende. Auch der Gehalt des so gewonnenen Pseudonukleins an Phosphor schwankt sehr. Nach SALKOWSKI ist die Menge des abgespaltenen Pseudonukleins von der Relation zwischen Kasein und Verdauungsflüssigkeit derart abhängig, dass sie mit steigenden Mengen Pepsinsalzsäure abnimmt. Bei Gegenwart von 500 Pepsinsalzsäure auf 1 g Kasein konnte SALKOWSKI eine vollständige Verdauung des Kaseins ohne irgend welchen Rückstand von Pseudonuklein erhalten.

Sowohl bei der Pepsin- wie bei der Trypsinverdauung spaltet sich ein mit anhaltender Verdauung zunehmender Theil des organisch gebundenen Phosphors als Orthophosphorsäure ab, während ein anderer Theil des Phosphors in organischer Bindung sowohl in den Albumosen wie in den echten Peptonen zurückbleibt (SALKOWSKI, BIFFI, ALEXANDER³⁾).

Die Darstellung des Kaseins kann in folgender Weise geschehen. Die Milch wird mit 4 Vol. Wasser verdünnt und das Gemenge mit Essigsäure zu 0,75 bis 1 p. m. versetzt. Das hierbei sich ausscheidende Kasein wird durch wiederholtes Auflösen in Wasser mit Hilfe von möglichst wenig Alkali, Filtration, Ausfüllung mit Essigsäure und gründliches Auswaschen mit Wasser gereinigt. Die Hauptmasse des Milchfettes wird bei der ersten Filtration von dem Filtrum zurückgehalten, und die das Kasein verunreinigenden Spuren von Fett werden zuletzt durch Alkohol-Aetherbehandlung entfernt.

Laktoglobulin stellte SEBELIEN aus der Kuhmilch durch Sättigung derselben mit Kochsalz in Substanz (wobei das Kasein ausgefällt wird) und Sättigung des Filtrates mit Magnesiumsulfat dar. Soweit es bisher untersucht worden ist, hat es die Eigenschaften des Serumglobulins; das von TIEMANN⁴⁾ aus Colostrum isolirte Globulin hatte indessen einen wesentlich niedrigeren Kohlenstoffgehalt 49,83 p. c.

rechtigt ist, so dürfte er jedoch in der Praxis zu einer sehr bedauerlichen Verwirrung führen. Aus diesem Grunde hat Verf. sich ihm nicht anschließen können und er hat den Käse nach dem Vorgange von SCHULZE und RÖSE (Landwirthsch. Versuchst. 31) Parakasein genannt.

1) Vergl. HAMMARSTEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 22. Unter neueren Arbeiten über die Milchgerinnung sind zu nennen diejenigen von HILLMANN, Milchzeitung 25, BENJAMIN, VIRCHOW's Archiv 145 und LÖRCHER, PFLÜGER's Arch. 69.

2) SALKOWSKI und HAHN, PFLÜGER's Arch. 59; SALKOWSKI, ebenda 63; v. MORACZEWSKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. 20; SEBELIEN, ebenda 20.

3) SALKOWSKI l. c. BIFFI, VIRCHOW's Arch. 152; ALEXANDER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 25.

4) Zeitschr. f. physiol. Chem. 25.

Laktalbumin ist ebenfalls zuerst von SEBELIEN¹⁾ aus der Milch in reinem Zustande dargestellt worden. Seine Zusammensetzung ist nach SEBELIEN folgende: **C** 52,19, **H** 7,18, **N** 15,77, **S** 1,73, **O** 23,13 p. c. Das Laktalbumin hat die Eigenschaften der Albumine. Es gerinnt je nach der Konzentration und dem Salzgehalte bei + 72 bis + 84° C. Es steht dem Serumalbumin nahe, unterscheidet sich aber von ihm durch eine bedeutend niedrigere spez. Drehung $\alpha(D) = -37^{\circ}$.

Das Prinzip für die Darstellung des Laktalbumins ist dasselbe wie für die Darstellung des Serumalbumins aus dem Serum. Das Kasein und das Globulin scheidet man mit $MgSO_4$ in Substanz aus und behandelt dann das Filtrat wie oben (S. 132) angegeben.

Das Vorkommen anderer Eiweisskörper, wie *Albumosen* und *Peptone*, in der Milch ist nicht bewiesen. Dagegen entstehen solche Stoffe leicht als Laborationsprodukte aus den anderen Eiweissstoffen der Milch. Ein solches Laborationsprodukt ist das *Laktoprotein* von MILLOX und COMAILLE, ein Gemenge von wenig Kasein mit verändertem Albumin und durch die chemischen Operationen entstandener Albumose²⁾. Bezüglich des *Opalisins* vergl. man die Menschenmilch.

Die Milch enthält ferner, wie SIEGFRIED³⁾ gefunden hat, ein der Phosphorfleischsäure verwandtes *Nukleon*, welches als Spaltungsprodukte Gährungsmilchsäure (statt Paramilchsäure) und eine besondere Fleischsäure, die *Orylsäure* (statt der Muskelfleischsäure) giebt. Die Milchphosphorfleischsäure kann als Eisenverbindung aus der von Kasein und koagulablem Eiweiss wie auch von den Erdphosphaten befreiten Milch ausgefällt werden.

Milchzucker, Laktose $C_{12}H_{22}O_{11} + H_2O$. Dieser Zucker kann unter Aufnahme von Wasser in zwei Glukosen — *Dextrose* und *Galaktose* — sich spalten. Bei der Einwirkung von verdünnter Salpetersäure giebt er ausser anderen organischen Säuren Schleimsäure. Bei stärkerer Einwirkung von Säuren entsteht neben Ameisensäure und Häminsubstanzen Lävulinsäure. Durch Alkalieinwirkung können unter anderen Produkten Milchsäure und Pyrokatechin entstehen.

Milchzucker kommt in der Regel nur in der Milch vor, doch hat man ihn auch im Harne der Wöchnerinnen bei Milchstauung wie auch im Harne nach Einnahme grösserer Mengen dieses Zuckers gefunden. Nach einer Angabe von PAPPEL und RICHMOND⁴⁾ soll die Milch des ägyptischen Büffels nicht Milchzucker, sondern eine andere, von ihnen „Tjufikose“ genannte Zuckerart enthalten.

Der Milchzucker, von dem nach TANRET ebenfalls drei Modifikationen vorkommen (vergl. Kap. 3), kommt gewöhnlich als farblose, rhombische Krystalle mit 1 Mol. Krystallwasser, welches bei langsamem Erhitzen auf 100° C., leichter bei 130—140° C. entweicht, vor. Bei 170—180° C. geht er in eine braune, amorphe Masse, Laktokaramel, $C_6H_{10}O_5$, über. Kocht man eine Milchzucker-

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. **9**.

2) Vergl. HAMMARSTEN, MALY's Jahresber. **6**. S. 13.

3) Zeitschr. f. physiol. Chem. **21** u. **22**.

4) MALY's Jahresber. **20**. S. 166.

lösung rasch ein, so scheidet sich wasserfreier Milchzucker aus. Der gewöhnliche Milchzucker löst sich in sechs Theilen kaltem und in 2,5 Theilen siedendem Wasser; er schmeckt nur schwach süß. In Aether oder in absolutem Alkohol löst er sich nicht. Die Lösungen sind dextrögyr. Das Drehungsvermögen, welches durch Erhitzen der Lösung auf 100° C. konstant wird, ist: $\alpha(D) = +52,5^\circ$. Der Milchzucker verbindet sich mit Basen; die Alkaliverbindung ist unlöslich in Alkohol.

Von reiner Hefe wird Milchzucker nicht in Gährung versetzt. Mit gewissen Schizomyceten geht er dagegen in Alkoholgährung über, und hierbei wird nach E. FISCHER¹⁾ der Milchzucker erst durch ein in der Hefe vorhandenes Enzym, eine *Laktase*, in Glukose und Galaktose gespalten. Auf der Alkoholgährung des Milchzuckers gründet sich die Bereitung von Milchbranntwein, „*Kümys*“ aus Stutenmilch und „*Kephir*“ aus Kuhmilch. Hierbei sind indessen auch andere Mikroorganismen betheiligt, die eine Milchsäuregährung des Zuckers bewirken.

Der Milchzucker verhält sich den Traubenzuckerreaktionen (der MOORE'schen, der TROMMER'schen oder RÜBNER'schen Reaktion und der Wismuthprobe) gegenüber positiv. Er reduziert auch Quecksilberoxyd in alkalischer Lösung. Nach dem Erwärmen mit essigsauerm Phenylhydrazin giebt er beim Erkalten eine gelbe, krystallisirende Fällung von Phenyllaktosazon $C_{24}H_{32}N_4O_9$. Von dem Rohrzucker unterscheidet er sich durch positives Verhalten zu der MOORE'schen Probe, der Kupfer- und der Wismuthprobe, wie auch dadurch, dass er beim Erhitzen mit entwässelter Oxalsäure auf 100° C. sich nicht schwärzt. Von Traubenzucker und Maltose unterscheidet er sich durch andere Löslichkeit und Krystallform, besonders aber dadurch, dass er mit Hefe nicht vergäht und mit Salpetersäure Schleimsäure giebt.

Zur Darstellung des Milchzuckers benutzt man die als Nebenprodukt bei der Käsebereitung erhaltenen süßen Molken. Das Eiweiss entfernt man durch Koagulation in der Hitze und das Filtrat verdunstet man zum Syrup. Die nach einiger Zeit sich ausscheidenden Krystalle krystallisirt man, nach Entfärbung mit Thierkohle, aus Wasser um. Aus künstlichem Milchzucker kann man durch wiederholtes Umkrystallisiren ein reines Präparat erhalten. Die quantitative Bestimmung des Milchzuckers kann theils mit dem Polaristrobometer und theils durch Titration mit FEHLING's Flüssigkeit geschehen. 10 ccm der FEHLING'schen Lösung entsprechen 0,0676 g Milchzucker in 0,5—1,5 procentiger Lösung bei 6 Minuten langem Kochen (bezüglich der Reagenzlösung und der Titration auf Zucker vergl. Kapitel 15).

RITTHAUSEN hat in der Milch ein anderes, in Wasser lösliches, nicht krystallisirendes Kohlehydrat gefunden, welches zwar direkt schwach reduzierend wirkt, nach dem Sieden mit einer Säure aber eine grössere Reduktionsfähigkeit erlangt. Von LANDWEHR wird es als thierisches Gummi, von BÉCHAMP²⁾ als Dextrin betrachtet.

Die *Mineralstoffe* der Milch sollen im Zusammenhang mit der quantitativen Zusammensetzung abgehandelt werden.

1) Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. **27**.

2) RITTHAUSEN, Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) **15**; LANDWEHR, Fussnote 1. S. 45; BÉCHAMP, Bull. soc. chim. (3) **6**.

Die Methoden zur quantitativen Analyse der Milch sind sehr zahlreich und da sie hier nicht alle abgehandelt werden können, werden hier nur die Hauptzüge einige der zuverlässigsten und am meisten geübten Methoden angegeben.

Bestimmung der festen Stoffe
 Zur Bestimmung der *festen Stoffe* mischt man die genau abgewogene Menge Milch mit einer ebenfalls gewogenen Menge ausgeglühten Quarzsandes, feinen Glaspulvers oder Asbests. Das Eintrocknen der Milch geschieht zuerst im Wasserbade und dann in einem Kohlensäure- oder Wasserstoffstrome bei nicht über 100° C.

Bestimmung der Mineralstoffe.
 Zur Bestimmung der *Mineralstoffe* äschert man die Milch unter Beobachtung der in den Handbüchern angegebenen Kautelen ein. Die für die Phosphorsäure erhaltenen Zahlen werden jedoch durch die Verbrennung der phosphorhaltigen Stoffe, des Kaseins und Lecithins, dabei unrichtig. Man muss deshalb nach SÖLDNER von der gesammten Phosphorsäuremenge der Kuhmilch rund 25 p. c. abziehen. Ein Gehalt der Asche an Sulfat rührt ebenfalls von dem Einäschern (Verbrennung des Eiweisses) her.

Methode von Ritt- hausen und Munk.
 Zur Bestimmung des *Gesamteiwisses* kann man die Methode RITT- HAUSEN's, die Milch mit Kupfersulfat zu fällen, nach der von J. MUNK¹⁾ ange- gebenen Modifikation verwenden. MUNK fällt sämtliches Eiweiss mittels auf- geschlemmten Kupferoxydhydrates in der Siedehitze aus und bestimmt den Stick- stoffgehalt des Niederschlages nach KJELDAHL. Diese Modifikation giebt genaue Resultate.

Methode von Sebelien.
 Die alte Methode von PULS und STENBERG²⁾, nach welcher mit Alkohol gefällt wurde, ist zu umständlich und zudem nicht hinreichend zuverlässig. Eine sehr gute Methode ist dagegen die von SEBELIEN³⁾. Man verdünnt 3—4 g Milch mit einigen Vol. Wasser, setzt ein wenig Kochsalzlösung zu und fällt mit Gerbsäure im Ueberschuss. Der Niederschlag wird mit kaltem Wasser gewaschen und endlich der Gehalt desselben an Stickstoff nach KJELDAHL bestimmt. Die gefundene Stickstoffmenge mit 6,37 multipliziert (Kasein und Lakt- albumin enthalten beide 15,7 p. c. Stickstoff) giebt die Gesamtmenge der Eiweissstoffe an. Diese leicht ausführbare Methode giebt sehr gute Resultate. J. MUNK hat die Zuverlässigkeit derselben auch für die Analyse von Frauen- milch dargethan. In diesem Falle multipliziert man den gefundenen Eiweiss-N mit 6,34. Gegen diese Methode, wie auch gegen die übrigen Methoden zur Aufspaltung der Proteinstoffe, lässt sich einwenden, dass vielleicht auch andere Stoffe (Extraktivstoffe) mit niedrigerissen werden (CAMERER u. SÖLDNER⁴⁾). In wie weit dies der Fall ist, bleibt aber vorläufig unentschieden.

Stickstoff der Milch.
 Ein Theil des Stickstoffes in der Milch kommt als Extraktivstoffe vor, und dieser Stickstoff wird als Differenz zwischen dem Gesamstickstoffe und dem Proteinstickstoffe berechnet. Nach den Analysen von J. MUNK entfallen von dem gesammten Stickstoff der Kuhmilch knapp $\frac{1}{10}$ und von dem der Frauenmilch $\frac{1}{11}$ auf den Extraktivstickstoff. CAMERER und SÖLDNER bestimmten in dem Filtrate von dem Eiweissgerbsäureniederschlage theils den Stickstoff nach KJELDAHL und theils nach HUFNER (mit Bromlauge). In dieser Weise fanden sie in 100 g Frauenmilch 11 mgm Stickstoff als Harnstoff etc. (Stickstoff nach HUFNER). Von dem übrigen Stickstoffe kamen auf Eiweiss höchstens 88 p. c. und der Rest auf stickstoff- haltige Extraktivstoffe. In der Kuhmilch fanden sie 18 mgm Stickstoff nach HUFNER, von dem Reste entfielen 98 p. c. auf die Eiweissstoffe.

¹⁾ RITTHAUSEN, Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) **15**: J. MUNK, VIRCHOW'S Arch **134**.

²⁾ PULS, PFLÜGER'S Arch. **13**; STENBERG, vergl. MALY'S Jahresber. **7**, S. 169.

³⁾ Zeitschr. f. physiol. Chem. **13**.

⁴⁾ Zeitschr. f. Biologie **33** u. **36**.

Zur getrennten Bestimmung des *Kaseins* und *Albumins* kann man das zuerst von HOPPE-SEYLER und TOLMATSCHEFF¹⁾ geübte Verfahren, das Kasein mit Magnesiumsulfat auszufüllen, verwenden. Nach SEBELIEN verdünnt man erst die Milch mit einigen Vol. gesättigter Magnesiumsulfatlösung, sättigt dann mit dem Salze in Substanz, filtrirt und wäscht den Niederschlag mit gesättigter Magnesiumsulfatlösung aus. In dem Niederschlage bestimmt man den Stickstoff nach KJELDAHL und erfährt durch Multiplikation mit 6,37 die Kaseinmenge (+ Globulin). Die Menge des Laktalbumins kann als Differenz zwischen Kasein und Gesamteiweiss berechnet werden. Man kann aber auch das Laktalbumin in dem von dem Kaseinniederschlage getrennten, mit Wasser verdünnten, magnesiumsulfathaltigen Filtrate mit Gerbsäure fällen, den Stickstoffgehalt des Niederschlages nach KJELDAHL bestimmen und die gefundene Zahl mit 6,37 multiplizieren.

Gesonderte Bestimmung von Kasein und Albumin.

Zur Trennung des Kaseins von dem übrigen Eiweisse benutzt SCHLOSSMANN²⁾ eine Alaunlösung, von der das Kasein gefällt wird. Aus dem Filtrate fällt man das Eiweiss mit Gerbsäure. Die Niederschläge werden zur Stickstoffbestimmung nach KJELDAHL verwendet.

Das *Fett* kann man gewichtsanalytisch, durch erschöpfende Extraktion der eingetrockneten Milch mit Aether, Verdunsten des Aethers aus dem Extrakte und Wägung des Rückstandes bestimmen. Auf aräometrischem Wege kann die Menge des Fettes durch Alkalizusatz zu der Milch, Schütteln mit Aether und Bestimmung des spez. Gewichtes der Aetherfettlösung mit dem Apparate von SOXHLET bestimmt werden. Zur Ausführung von Fettbestimmungen in grösserem Massstabe eignet sich vorzüglich der Laktokrit von DE LAVAL. Man mischt die Milch mit dem gleichen Volumen eines Gemenges von Eisessig und konzentrierter Schwefelsäure, wärmt im Wasserbade 7—8 Minuten und centrifugirt dann die Mischung in gradirten Röhren bei $+ 50^{\circ}$ C. Die Höhe der Fettschicht giebt den Fettgehalt an. Die zahlreichen, sehr genauen Analysen von NILSON haben gezeigt, dass die für niedrigere Fettmengen — unter 1,5 p. c. — früher nöthigen Korrekturen überflüssig werden und dass diese Methode ausgezeichnete Resultate giebt, wenn man statt des obengenannten Gemenges von Eisessig und Schwefelsäure eine mit 5 p. c. Chlorwasserstoffsäure versetzte Milchsäure verwendet. Es giebt übrigens zahlreiche andere Methoden zur Bestimmung des Milchfettes, unter denen die Methode von GOTTLIEB ebenso einfach wie sicher sein soll (WEIBULL³⁾).

Bestimmung des Fettes.

Zur Bestimmung des *Milchzuckers* entfernt man zuerst das Eiweiss. Zu dem Ende fällt man entweder mit Alkohol, welcher dann aus dem Filtrate durch Verdunstung entfernt wird, oder man verlünnt mit Wasser, scheidet das Kasein durch Zusatz von wenig Säure aus und entfernt das Laktalbumin durch Koagulation in der Siedehitze. In dem Filtrate bestimmt man dann den Zucker durch Titration mit FEHLING's oder KNAPP's Flüssigkeit (vergl. Kap. 15 Zucker im Harn). Das Prinzip der Titrirung ist dasselbe wie für die Zuckertitrirung im Harn. 10 cem der FEHLING'schen Flüssigkeit entsprechen 0,0676 g Milchzucker. Von der KNAPP'schen Flüssigkeit entsprechen 10 cem 0,0311 bis 0,0310 g Milchzucker, wenn die zuckerhaltige Flüssigkeit etwa $\frac{1}{2}$ —1 p. c. Zucker ent-

Bestimmung des Milchzuckers.

1) HOPPE-SEYLER, Med. chem. Untersuch. Hft. 2.

2) Zeitschr. f. physiol. Chem. 22.

3) NILSON, MALY's Jahresber. 21; GOTTLIEB, MALY's Jahresber. 20; WEIBULL, Landbruks akad. Handl. o. tidskr. 1898. Stockholm.

hält. Bezüglich der Ausführung der Titirung muss auf ausführlichere Handbücher und auf das Kapitel 15 hingewiesen werden.

Anstatt dieser volumetrischen Bestimmung kann man auch die Bestimmungsmethode von ALLIEN, die polarimetrische Untersuchung oder die anderen, in ausführlicheren Handbüchern für die Bestimmung des Zuckers angegebenen Methoden benutzen. Für die Berechnung der Analysen ist es, wie CAMERER und SÖLDNER hervorheben, von Wichtigkeit sich zu erinnern, dass man bei der Bestimmung der festen Stoffe den Milchzucker in dem Rückstande wasserfrei erhält.

Die *quantitative Zusammensetzung* der Kuhmilch kann selbstverständlich nicht unbedeutenden Schwankungen unterliegen. Im Mittel enthält die Kuhmilch jedoch nach KÖNIG¹⁾ in 1000 Theilen:

Wasser	Feste Stoffe	Kasein	Albumin	Fett	Zucker	Salze
871,7	128,3	30,2	5,3	36,9	48,8	7,1
		35,5				

Die Menge der *Mineralstoffe* in 1000 Theilen Kuhmilch war in SÖLDNER's Analysen folgende: K_2O 1,72; Na_2O 0,51; CaO 1,98; MgO 0,20; P_2O_5 1,82 (nach Korrektion für das Pseudonuklein); Cl 0,98 g. BUNGE²⁾ fand 0,0035 g Fe_2O_3 . Nach SÖLDNER finden sich K, Na und Cl in derselben Menge in der ganzen Milch wie in dem Milchserum. Von der Gesamtposphorsäure sind 36—56 p. c. und von dem Kalk 53—72 p. c. nicht einfach in der Flüssigkeit gelöst. Ein Theil dieses Kalkes ist an Kasein gebunden; der Rest findet sich an Phosphorsäure gebunden als ein Gemenge von Di- und Triäciumphosphat, welches von dem Kasein gelöst oder suspendirt gehalten wird. In dem Milchserum überwiegen die Basen über die Mineralsäuren. Der Ueberschuss der ersteren ist an organische Säuren, welche einer Menge von 2,5 p. m. Citronensäure entsprechen (SÖLDNER), gebunden.

Die *Gase* der Milch bestehen hauptsächlich aus CO_2 nebst ein wenig N und Spuren von O . PFLÜGER³⁾ fand 10 Vol. p. c. CO_2 und 0,6 Vol. p. c. N , bei 0° C. und 760 mm Hg-druck berechnet.

Die Schwankungen der Zusammensetzung rühren von mehreren Umständen her.

Das *Colostrum* oder die Milch, welche vor dem Kalben und in den nächsten Tagen nach demselben abgesondert wird, ist gelblich, bisweilen alkalisch aber oft auch sauer, von höherem spez. Gewicht, 1,046—1,080, und einem grösseren Gehalte an festen Stoffen als gewöhnliche Milch. Nebst Fettkügelchen enthält das Colostrum zahlreiche Colostrumkörperchen — kernhaltige, granulirte Zellen von 0,005—0,025 mm Durchmesser mit zahlreichen Fettkörnchen und Fettkügelchen. Das Fett des Colostrums hat einen etwas höheren Schmelzpunkt und ist ärmer an flüchtigen Fettsäuren als das Fett der gewöhnlichen

1) Chemie der menschl. Nahrungs- und Genussmittel. 3. Aufl.

2) Zeitschr. f. Biologie **10**.

3) PFLÜGER's Arch. **2**.

Zuckerbestimmung.

Menge der Mineralstoffe.

Die Milchgase.

Colostrum.

Milch (NILSON¹⁾. Der Gehalt an Cholesterin und Lecithin ist regelmässig grösser. Der augenfälligste Unterschied von gewöhnlicher Milch liegt jedoch darin, dass das Colostrum wegen seines absolut und relativ grösseren Gehaltes an Globulin und Albumin beim Erhitzen zum Sieden gerinnt²⁾. Die Zusammensetzung des Colostrums ist sehr schwankend. Als Mittel giebt KÖNIG folgende Zahlen für 1000 Theile an:

Wasser	Feste Stoffe	Kasein	Albumin u. Globulin	Fett	Zucker	Salze
746,7	253,3	40,4	136,0	35,9	26,7	15,6

Mit der Dauer der Laktation ändert die Milch angeblich ihre Beschaffenheit, so dass sie reicher an Kasein aber ärmer an Fett und auch an Milchsücker wird. Die Abendmilch scheint nach den Analysen mehrerer Forscher in der Regel reicher an Fett als die Morgenmilch zu sein (ALEX. MÜLLER und EISENSTUCK, NILSON u. A.³⁾. Die Rasse der Thiere übt auch einen grossen Einfluss aus.

Veränderungen während der Laktation.

Die Frage von dem Einfluss der Nahrung auf die Zusammensetzung der Milch soll im Zusammenhange mit der Frage von dem Chemismus der Milchsekretion abgehandelt werden.

Im nächsten Anschluss an die Zusammensetzung der Milch werden Mittelzahlen für die abgerahmte Milch und einige andere Milchpräparate hier angeführt.

	Wasser	Eiweiss	Fett	Zucker	Milchsäure	Salze
Abgerahmte Milch	906,6	31,1	7,4	47,5	—	7,4
Rahm	655,1	36,1	267,5	35,2	—	6,1
Buttermilch	902,7	40,6	9,3	37,3	3,4	6,7
Molken	932,4	8,5	2,3	47,0	3,3	6,5

Kumys und Kephir erhält man, wie oben erwähnt, durch Alkohol- und Milchsäuregärung des Milchsückers, im ersteren Falle aus Stutenmilch, im letzteren aus Kuhmilch. Es werden dabei reichliche Mengen Kohlensäure gebildet, und die Eiweisskörper der Milch sollen dabei angeblich theilweise in Albumosen und Peptone übergehen, wodurch die Verdaulichkeit erhöht werden soll. Der Gehalt an Milchsäure in diesen Präparaten kann etwa 10 bis 20 p. m. betragen. Der Gehalt an Alkohol schwankt recht bedeutend, von 10—35 p. m.

Kumys und Kephir.

Milch anderer Thierarten. Die Ziegenmilch hat eine mehr gelbliche Farbe und einen anderen, mehr spezifischen Geruch als die Kuhmilch. Die mit Säure oder Lab erhaltenen Gerinnsel sollen fester und härter als die der Kuhmilch sein. Die Schafmilch steht der Ziegenmilch nahe, hat aber ein höheres spez. Gewicht und einen grösseren Gehalt an festen Stoffen.

Ziegenmilch und Schafmilch.

Die Stutenmilch reagirt alkalisch und enthält angeblich ein Kasein, welches von Säure nicht in Klümpchen oder festeren Massen, sondern wie das Kasein der Frauenmilch als feine Flocken gefällt werden soll. Von Lab soll dieses Kasein nur unvollständig koagulirt werden und es ähnelt übrigens auch in anderer Hinsicht sehr dem Kasein der Menschenmilch. Nach BIEL⁴⁾ soll indessen das Kasein der Kuh- und der Stutenmilch dasselbe sein, und das in gewisser Hinsicht verschiedene Verhalten der zwei Milchsorten soll nur durch einen verschiedenen Salzgehalt und eine verschiedene Relation zwischen Kasein und Albumin bedingt sein. Die Eselinnenmilch soll älteren Angaben zufolge der Menschenmilch ähnlich sein; nach SCHLOSSMANN ist sie indessen bedeutend ärmer an Fett. Die Rennthiermilch zeichnet sich nach WERENSKIOLD⁵⁾ durch seinen grossen Gehalt an Fett, 144,6—197,3 p. m., und an Kasein 80,6—86,9 p. m. aus.

Stuten- und Eselinnenmilch.

Die Milch der Fleischfresser, der Hündinnen und Katzen, soll sauer reagiren und sehr reich an festen Stoffen sein. Die Zusammensetzung der Milch dieser Thiere schwankt jedoch mit der Zusammensetzung der Nahrung sehr.

Milch der Fleischfresser.

1) NILSON l. c.

2) Vergl. SEBELIEN, Maly's Jahresber. 18 und TIEMANN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 25.

3) Vergl. hierüber KÖNIG l. c. I. S. 313 und NILSON l. c.

4) Studien über die Eiweissstoffe des Kumys und Kephirs. St. Petersburg 1886 (RICKER).

5) SCHLOSSMANN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 22; WERENSKIOLD, Maly's Jahresber. 25.

Um die Zusammensetzung der Milch einiger Thiere näher zu beleuchten, werden hier einige, zum Theil den Zusammenstellungen KÖNIG's entlehnte Zahlen mitgetheilt. Da die Milch jeder Thierart eine wechselnde Zusammensetzung haben kann, sind indessen diese Zahlen mehr als Beispiele wie als allgemeingiltige Ausdrücke für die Zusammensetzung der verschiedenen Milchsorten zu betrachten¹⁾.

	Milch von	Wasser	Feste Stoffe	Eiweiss	Fett	Zucker	Salze
Zusammensetzung der Milch verschiedener Thierarten.	Hund . . .	754,4	245,6	99,1	95,7	31,9	7,3
	Katze . . .	816,3	183,7	90,8	33,3	49,1	5,8
	Ziege . . .	869,1	130,9	36,9	40,9	44,5	8,6
	Schaf . . .	835,0	165,0	57,4	61,4	39,6	6,6
	Kuh . . .	871,7	128,3	35,5	36,9	48,8	7,1
	Pferd . . .	900,6	99,4	18,9	10,9	66,5	3,1
	Esel . . .	900,0	100,0	21,0	13,0	63,0	3,0
	Schwein . . .	823,7	167,3	60,9	64,4	40,4	10,6
	Elefant . . .	678,5	321,5	30,9	195,7	88,4	6,5
	Delphin . . .	486,7	513,3		137,6		4,6

Menschenmilch.

Die Frauenmilch reagirt amphoter. Nach COURANT reagirt sie relativ stärker alkalisch als die Kuhmilch, zeigt aber dieser gegenüber einen niedrigeren absoluten Grad sowohl der Alkaleszenz wie der Acidität. COURANT fand für die Zeit zwischen dem 10. Tage und 14. Monate nach der Entbindung in der Milch ziemlich konstante Zahlen, die sowohl für die Alkaleszenz wie für die Acidität nur wenig niedriger als im Wochenbett waren. 100 ccm Milch reagirten als Mittel alkalisch wie 10,8 ccm $\frac{N}{10}$ Lauge und ebenso sauer wie 3,6 ccm $\frac{N}{10}$

Reaktion. Säure. Die Relation zwischen Alkaleszenz und Acidität war also in der Frauenmilch gleich 3 : 1, in der Kuhmilch dagegen gleich 2,1 : 1.

Die Frauenmilch soll ferner eine geringere Menge von Fettkügelchen als die Kuhmilch enthalten, wogegen jene in der Frauenmilch grösser sein sollen. Das spez. Gewicht der Frauenmilch schwankt zwischen 1026 und 1036, meistens jedoch zwischen 1028 und 1034. Bei gut genährten Frauen findet man übrigens die höchsten, bei schlecht ernährten dagegen die niedrigsten Werthe.

Fett. Das Fett der Frauenmilch ist von RUPPEL untersucht worden. Es stellt eine gelblich weisse, der Kuhbutter ähnliche Masse dar, deren spez. Gewicht bei + 15° C. 0,966 betrug. Der Schmelzpunkt lag bei 34,0° und der Erstarrungspunkt bei 20,2° C. Aus dem Fette konnten folgende Fettsäuren in Substanz dargestellt werden, nämlich Buttersäure, Kapronsäure, Kaprinsäure, Myristinsäure, Palmitinsäure, Stearinsäure und Oelsäure. Das Fett der Frauenmilch ist nach RUPPEL und nach LAVES²⁾ verhältnissmässig arm an flüchtigen Säuren. Die nicht flüchtigen bestehen fast zur Hälfte aus Oelsäure, während unter den festen Fettsäuren die Myristin- und Palmitinsäure der Stearinsäure gegenüber vorherrschen.

¹⁾ Ausführlicheres über die Milch verschiedener Thiere findet man bei PRÖSCHER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 24.

²⁾ RUPPEL, Zeitschr. f. Biologie 31; LAVES, Zeitschr. f. physiol. Chem. 19.

Der wesentlichste qualitative Unterschied zwischen Frauenmilch und Kuhmilch betrifft, wie es scheint, das Eiweiss oder näher bestimmt das *Kasein*. Eine Menge von älteren und jüngeren Forschern¹⁾ haben hervorgehoben, dass das Kasein der Frauenmilch andere Eigenschaften als das Kasein der Kuhmilch hat. Die wesentlichsten Unterschiede sind folgende. Das Frauenmilchkasein ist schwieriger mit Säuren oder Salzen auszufällen; es gerinnt nicht regelmässig in der Milch nach Labzsatz; es kann freilich von Magensaft gefällt werden, löst sich aber leicht vollständig in einem Ueberschusse davon; der durch Säure erzeugte Kaseinniederschlag löst sich leichter in überschüssiger Säure, und endlich stellen die aus Frauenmilchkasein bestehenden Gerinnsel nicht so grosse und derbe Massen wie die aus Kuhkasein dar, sondern sind mehr locker und feinflockig. Diesem letztgenannten Umstande misst man, und zwar mit Recht, eine grosse Bedeutung bei, indem man hierdurch die allgemein angenommene leichtere Verdaulichkeit des Frauenmilchkaseins erklären will. Die Frage, in wie weit die eben genannten Unterschiede von einem bestimmten Unterschiede der zwei Kaseine oder nur von einer ungleichen Relation zwischen Kasein und Salzen in den zwei Milchsorten, bezw. von anderen Umständen herrühren, ist erst in der letzten Zeit näher untersucht worden. Nach SZONTAGI²⁾ soll das Kasein der Menschenmilch bei der Pepsinverdauung kein Pseudonuklein liefern und demnach kein Nukleoalbumin sein. Zu demselben Resultate gelangte neuerdings auch WRÓBLEW-SKY³⁾, der ausserdem fand, dass die beiden Kaseine verschiedene Zusammensetzung haben. Für das Frauenkasein fand er nämlich folgende Zusammensetzung: C 52,24; H 7,32; N 14,97; P 0,68, S 1,117; O 23,66 p. c. Neben dem Kasein enthält die Frauenmilch auch Laktalbumin und eine andere, sehr schwefelreiche (4,7 p. c.) und verhältnissmässig kohlenstoffarme Proteinsubstanz, welche WRÓBLEW-SKY *Opalisin* nennt. Die Angaben über das Vorkommen von Albumosen oder Peptonen sind hier, wie in so vielen anderen Fällen, streitig; ein sicherer Nachweis von solchen in der frischen Milch ist indessen noch nicht geliefert worden.

Unterschiede zwischen dem Kasein der Frauenmilch und der Kuhmilch.

Die quantitative Zusammensetzung der Frauenmilch ist, selbst wenn man von denjenigen Differenzen absieht, welche von der Unvollkommenheit der angewendeten analytischen Methoden herrühren, recht schwankend. Durch die neueren Analysen, von denen einige, wie die von PFEIFFER, ADRIANCE, CAMERER und SÖLDNER⁴⁾, an einer grossen Anzahl von Milchproben angestellt wurden,

1) Vergl. hierüber BIEDERT, Untersuchungen über die chemischen Unterschiede der Menschen- und Kuhmilch. Stuttgart 1884. LANGGAARD, VIRCHOW's Arch. **65** und MAKRES, Studien über die Eiweisskörper der Frauen- und Kuhmilch. Inaugural-Dissertation. Strassburg 1876.

2) MALY's Jahresber. **22**, S. 168.

3) Beiträge zur Kenntniss des Frauenkaseins. Inaug.-Diss. Bern 1894 und „Ein neuer eiweissartiger Bestandtheil der Milch“, Anzeiger der Akad. d. Wiss. in Krakau 1898.

4) PFEIFFER, Jahrb. f. Kinderheilkunde **20**, auch MALY's Jahresber. **13**; V. ADRIANCE and J. ADRIANCE, a chemical report etc., Archives of Pediatrics 1897. New-York; CAMERER und SÖLDNER, Zeitschr. f. Biologie **33** u. **36**. Hinsichtlich der Zusammensetzung der Frauen-

ist es indessen sicher festgestellt worden, dass die Frauenmilch wesentlich ärmer an Eiweiss, aber reicher an Zucker als die Kuhmilch ist. Die Menge des Eiweisses schwankt gewöhnlich zwischen 10—20 p. m., beträgt oft nur 15—17 p. m. oder darunter, ist aber von der Dauer der Laktation abhängig (s. unten). Die Menge des Fettes schwankt ebenfalls bedeutend, beträgt aber gewöhnlichen Falls 30—40 p. m. Der Gehalt an Zucker dürfte kaum unter 50 p. m. herabgehen, kann aber bis gegen 80 p. m. betragen. Als Mittel dürfte er zu etwa 60 p. m. angeschlagen werden können, wobei indessen zu beachten ist, dass auch die Milchzuckermenge von der Laktation abhängig ist, indem sie mit der Dauer derselben ansteigt. Die Menge der Mineralstoffe schwankt zwischen 20 und 40 p. m.

Als wesentlichste Unterschiede zwischen Frauenmilch und Kuhmilch sind in quantitativer Hinsicht folgende hervorzuheben. Die Menge des Kaseins ist nicht nur absolut sondern auch relativ — im Verhältniss zu der Menge des Albumins — kleiner in der Frauenmilch als in der Kuhmilch, wogegen letztere ärmer an Milchzucker ist. Die Frauenmilch ist reicher an Lecithin und Nukleon. Nach WITTMACK enthält die Kuhmilch 0,566 p. m. und die Frauenmilch 1,24 p. m. Nukleon. Nach SIEGFRIED¹⁾ beträgt in der Kuhmilch der Nukleophosphor 60 p. m., in der Frauenmilch 415 p. m. des Gesamtposphors, und übrigens soll in der Frauenmilch fast nur organisch gebundener Phosphor vorhanden sein. Die Frauenmilch ist ärmer an Mineralstoffen, namentlich Kalk, und sie enthält nur $\frac{1}{6}$ von der entsprechenden Menge dieses Stoffes in der Kuhmilch. Als weiterer, wenn auch nicht wesentlicher Unterschied ist, ferner hervorzuheben, dass die Frauenmilch auch ärmer an Citronensäure sein soll (SCHEIBE²⁾).

Ueber die Menge der *Mineralstoffe* in der Frauenmilch liegen Analysen von BUNGE vor. Er analysirte die Milch derselben Frau, theils 14 Tage nach der Geburt nach einer 4tägigen Periode von sehr koehsalzärmer Nahrung (A), theils 3 Tage später nach einem täglichen Zusatz von 30 g NaCl zu der Nahrung (B). BUNGE fand folgende Zahlen, auf 1000 Theile Milch berechnet.

Die Mineral-
stoffe der
Frauen-
milch.

	A	B
K ₂ O	0,780	0,703
Na ₂ O	0,232	0,257
CaO	0,328	0,343
MgO	0,064	0,065
Fe ₂ O ₃	0,004	0,006
P ₂ O ₅	0,473	0,469
Cl	0,438	0,445

Das Verhältniss der zwei Stoffe, des Kaliums und des Natriums, zu einander kann nach den Bestimmungen BUNGE's recht bedeutend schwanken (1,3—4,4 Aeqv Kali auf je 1 Aeqv Natron). Durch Zusatz von Koehsalz zu der Nahrung steigt der Gehalt der Milch an Natrium und Chlor, während ihr Gehalt an Kalium

milch vergleiche man ferner: BIEL, MALY's Jahresber. **4**; CHRISTENN, ebenda **7**; MENDES DE LEON, ebenda **12**; GERBER, Bull. soc. chim. **23**; TOLMATSCHIEFF, HOPPE-SEYLER's med. chem. Untersuch. Hft. 2.

1) WITTMACK, Zeitschr. f. physiol. Chem. **22**; SIEGFRIED, ebenda **22**.

2) MALY's Jahresber. **21**.

abnimmt. DE LANGE¹⁾ fand im Anfange der Laktation mehr Na als K in der Milch.

Die Gase der Frauenmilch sind von E. KÜLZ²⁾ untersucht worden. Er fand in 100 ccm Milch 1,07—1,44 ccm Sauerstoff, 2,35—2,87 ccm Kohlensäure und 3,37—3,81 ccm Stickstoff.

Gase.

In wie weit die Kuhmilch durch Verdünnung mit Wasser und passende Zusätze geeignet gemacht werden kann, die Frauenmilch als Nahrung für den Säugling zu ersetzen, ist nicht sicher zu entscheiden, bevor die Verschiedenheiten des Eiweisses dieser zwei Milchsorten eingehender studirt worden sind.

Das Colostrum hat ein höheres spez. Gewicht, 1,040—1,060, einen grösseren Reichthum an koagulablem Eiweiss und eine mehr gelbliche Farbe als gewöhnliche Frauenmilch. Schon einige Tage nach der Entbindung wird jedoch die Farbe mehr weiss und der Albumingehalt kleiner, und ebenso nimmt die Anzahl der Colostrumkörperchen ab.

Ueber die Veränderungen in der Zusammensetzung der Milch nach der Entbindung liegen, ausser den älteren Analysen von CLEMM³⁾, neuere Untersuchungen von PFEIFFER, V. und J. ADRIANCE, CAMERER und SÖLDNER vor. Aus diesen Untersuchungen geht als einstimmiges Resultat hervor, dass der Eiweissgehalt, welcher in den zwei ersten Tagen mehr, zuweilen wesentlich mehr als 30 p. m. betragen kann, zuerst ziemlich rasch und dann mit der Dauer der Laktation mehr allmählich abnimmt, so dass er in der dritten Woche meistens etwa 10—18 p. m. beträgt. Wie die Proteinstoffe nehmen auch die Mineralbestandtheile allmählich ab. Die Menge des Fettes zeigt keine regelmässigen und konstanten Schwankungen während der Laktation, wogegen der Milchzucker, namentlich nach den Beobachtungen von V. und J. ADRIANCE (120 Analysen), während der ersten Tage ziemlich rasch und dann nur sehr langsam bis zum Ende der Laktation ansteigt. Auch die Analysen von PFEIFFER, CAMERER und SÖLDNER lassen ein Ansteigen der Milchzuckermenge erkennen.

Zusammensetzung und Laktation.

Die beiden Brüste derselben Frau können, wie SOURDAT und später auch BRUNNER⁴⁾ gezeigt haben, eine etwas verschiedene Milch liefern. Ebenso können verschiedene Milchportionen derselben Melkung eine abweichende Zusammensetzung haben. Die zuerst austretende Portion wird regelmässig ärmer an Fett gefunden.

Nach L'HÉRITIER, VERNOS und BECQUEREL soll die Milch der Blondinen weniger Kasein als die der Brünetten enthalten, ein Unterschied, den TOLMATSCHIEFF⁵⁾ indessen nicht hat konstatiren können. Frauen von zarterem Bau sollen eine an festen Stoffen, besonders an Kasein, reichere Milch als Frauen kräftigerer Konstitution liefern (V. u. B.)

Einwirkung verschiedener Umstände auf die Zusammensetzung der Frauenmilch.

Das Alter der Frau soll nach V. und B. derart auf die Zusammensetzung der Milch einwirken, dass man bei Frauen von 15—20 Jahren den grössten Eiweiss- und Fettgehalt und

1) BUNGE, Zeitschr. f. Biologie 10; DE LANGE, Maly's Jahresber. 27.

2) Zeitschr. f. Biologie 32.

3) Vergl. HOPPE-SEYLER, Physiol. Chem. 8 734.

4) SOURDAT, Compt. rend. 71; BRUNNER, PFLÜGER's Arch. 7.

5) L'HÉRITIER cit. nach HOPPE-SEYLER, Physiol. Chem. 8. 738; VERNOS und BECQUEREL. Du lait chez la femme dans l'état de santé etc. Paris 1853. TOLMATSCHIEFF l. c. S. 272.

den kleinsten Zuckergehalt findet. Der kleinste Eiweiss- und der grösste Zuckergehalt sollen in dem Alter von 20 oder von 25—30 Jahren vorkommen. Nach V. und B. soll die Milch von Erstgebärenden wasserreicher — mit einer gleichförmigen Verminderung des Kasein-, des Zucker- und Fettgehaltes — als die von Mehrgebärenden sein.

Die Einwirkung der Menstruation soll nach V. und B. in einer geringen Verminderung des Milchzuckers und einer unbedeutenden Vermehrung des Fettes und des Kaseins bestehen.

Hexenmilch nennt man das Sekret der Brustdrüsen bei Neugeborenen beider Geschlechter unmittelbar nach der Geburt. Dieses Sekret hat in qualitativer Hinsicht dieselbe Beschaffenheit wie die Milch, kann aber in quantitativer Hinsicht bedeutende Abweichungen und Schwankungen zeigen. Von SCHLOSSBERGER und HAUFF, GÜBLER und QUEVENNE und v. GENSER¹⁾ ausgeführte Analysen der Hexenmilch von Kindern haben für dieselbe einen Gehalt von 10,5—28 p. m. Eiweiss, 8,2—14,6 p. m. Fett und 9—60 p. m. Zucker ergeben.

Da die Milch während einer bestimmten Periode des Lebens ein für Menschen und Säugethiere ausreichendes Nahrungsmittel ist, so muss sie auch sämtliche für das Leben notwendige Nährstoffe enthalten. Dem entsprechend findet man auch in der Milch Repräsentanten der drei Hauptgruppen organischer Nährsubstanz, Eiweiss, Kohlehydrate und Fette, und ausserdem dürfte zweifelsohne alle Milch Lecithin und Nukleon enthalten. Auch die Mineralstoffe müssen in ihr in einem passenden Mengenverhältniss vorkommen, und von diesem Gesichtspunkte aus ist es von besonders grossem Interesse, dass, wie BUNGE für Hunde nachgewiesen hat, die Milch die Mineralstoffe in ziemlich demselben relativen Verhältniss enthält, in welchem sie in dem Körper des säugenden jungen Thieres vorkommen. Es kommen nach BUNGE²⁾ auf 1000 Gewichtstheile Asche in dem neugeborenen Hunde (A) und in der Hundemilch (B)

	A	B
K ₂ O	114,2	149,8
Na ₂ O	106,4	88,0
CaO	295,2	272,4
MgO	18,2	15,4
Fe ₂ O ₃	7,2	1,2
P ₂ O ₅	394,2	342,2
Cl	83,5	169,0

Dass die Milchasche etwas kalireicher und natronärmer als die Asche des neugeborenen Thieres ist, findet nach BUNGE eine teleologische Erklärung darin, dass in dem wachsenden Thiere die kalireiche Muskulatur relativ zunimmt und die natronreichen Knorpel dagegen relativ abnehmen. Das unerwartete Verhalten, dass der Gehalt an Eisen in der Milchasche sechsmal geringer als in der Asche des Säuglings ist, erklärt BUNGE durch die von ihm und ZALESKY gefundene Thatsache, dass der Eisengehalt des Gesamtorganismus und der Organe bei der Geburt am höchsten ist. Der Säugling hat also seinen Eisenvorrath für das Wachsthum der Organe schon bei der Geburt mit auf den Lebensweg erhalten.

¹⁾ SCHLOSSBERGER und HAUFF, Annal. d. Chem. u. Pharm. **96**; GÜBLER und QUEVENNE, cit. nach HOPPE-SEYLER, Physiol. Chem. S. 723; v. GENSER, ebenda.

²⁾ Zeitschr. f. physiol. Chem. **13**, S. 399. Die neuen Untersuchungen von DE LANGE (l. c.) über den Aschengehalt der Menschenmilch und des neugeborenen Kindes zeigen, dass beim Menschen die Verhältnisse andere als beim Hunde sind.

Die Mineralbestandtheile der Milch und d. Gesamtorganismus des Säuglings.

Die Menge der Mineralstoffe in der Milch und namentlich die Menge des Kalkes und der Phosphorsäure steht übrigens, wie BUNGE und PRÖSCHER und PAGÈS¹⁾ des näheren gezeigt haben, in naher Beziehung zu der Schnelligkeit des Wachsthums, indem nämlich die Menge dieser Mineralbestandtheile in der Milch der rasch sich entwickelnden und wachsenden Thiere grösser als bei langsam wachsenden Thierarten ist. Nach PRÖSCHER besteht ein ähnlicher Zusammenhang zwischen Eiweissgehalt und Wachsthumsgeschwindigkeit.

Die Milch
und das
Wachsthum.

Der *Einfluss der Nahrung* auf die Zusammensetzung der Milch ist aus mehreren Gesichtspunkten von Interesse und er ist auch Gegenstand vieler Untersuchungen gewesen. Aus diesen Untersuchungen ergibt sich, dass beim Menschen wie bei Thieren unzureichende Nahrung die Menge der Milch und den Gehalt derselben an festen Stoffen herabsetzt, während reichliche Nahrung beide vermehrt. Nach den Beobachtungen von DECAISNE²⁾ an stillenden Frauen während der Belagerung von Paris 1871 nimmt bei unzureichender Nahrung die Menge des Kaseïns, des Fettes, des Zuckers und der Salze, vor Allem aber die des Fettes ab, während der Gehalt an Laktalbumin meistens etwas vermehrt gefunden wurde. Reichlicher Eiweissgehalt der Nahrung vermehrt die Menge der Milch und ihren Gehalt an festen Stoffen. Die Menge des Zuckers in der Frauenmilch fanden einige Forscher nach eiweissreicher Nahrung vermehrt, andere dagegen vermindert. Reichlicher Fettgehalt der Nahrung kann, wie namentlich die neueren Fütterungsversuche von SOXHLET³⁾ gezeigt haben, den Fettgehalt der Milch wesentlich vermehren, wenn nur das Fett in aufnahmefähiger, leicht verdaulicher Form verabreicht wird. Die Gegenwart von grösseren Mengen Kohlehydraten in der Nahrung scheint keine konstante, direkte Einwirkung auf die Menge der Milchbestandtheile auszuüben⁴⁾. Bei Fleischfressern findet, wie SUBOTIN⁵⁾ gezeigt hat, die Absonderung von Milchzucker selbst bei ausschliesslicher Fütterung mit magerem Fleisch ununterbrochen statt. Wasserreiche Nahrung giebt eine wasserreiche, weniger werthvolle Milch. In der Milch von Kühen, welche mit Schlempe gefüttert worden, fand COMMAILLE⁶⁾ 906,5 p. m. Wasser, 26,4 p. m. Kaseïn, 4,3 p. m. Albumin, 18,2 p. m. Fett und 33,8 p. m. Zucker. Solche Milch hat bisweilen, aber nicht immer, einen besonderen, scharfen Nebengeschmack⁷⁾.

Einfluss der
Nahrung auf
Menge und
Zusammen-
setzung der
Milch.

1) PRÖSCHER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **24**; PAGÈS, Arch. de Physiol. (5) **7**. S. 591.

2) Cit. nach HOPPE-SEYLER l. c. S. 739.

3) Vergl. MALY's Jahresber. **26**.

4) Litteraturangaben über die Einwirkung verschiedener Nahrung auf die Frauenmilch findet man bei ZALESKY: Ueber die Einwirkung der Nahrung auf die Zusammensetzung und Nahrhaftigkeit der Frauenmilch, Berl. klin. Wochenschr. 1888. Nr. 4 und 5, wo man auch viele Litteraturangaben über die Bedeutung der Nahrung für die Zusammensetzung anderer Milch findet. Hinsichtlich der umfangreichen Litteratur über den Einfluss verschiedener Nahrung auf die Milchproduktion bei Thieren wird auf das Buch von KÖNIG: Chem. d. menschl. Nahrungs- und Genussmittel, 3. Aufl., Bd. 1, S. 298 u. f. verwiesen.

5) Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1866. S. 337.

6) Cit. nach KÖNIG. **2**. 235.

7) Vergl. BECK, MALY's Jahresber. **25**. S. 223.

Chemismus
der Milch-
absonder-
ung.

Chemismus der Milchabsonderung. Dass die in der Milch vorkommenden, wirklich gelösten Bestandtheile nicht durch eine Filtration oder Diffusion allein in das Sekret übergehen, sondern vielmehr durch eine spezifisch sekretorische Wirksamkeit der Drüsenelemente abgesondert werden, geht schon daraus hervor, dass der Milchzucker, welcher in dem Blute nicht gefunden worden ist, allem Anscheine nach in der Drüse selbst gebildet wird. Ein weiterer Beweis liegt darin, dass das Laktalbumin nicht mit dem Serumalbumin identisch ist und endlich darin, dass, wie BUNGE¹⁾ gezeigt hat, die mit der Milch abgesonderten Mineralstoffe in ihr in ganz anderen Mengenverhältnissen als in dem Blutserum sich vorfinden.

Entstehung
des Kaseins.

Ueber die Entstehung und Absonderung der spezifischen Milchbestandtheile ist nur wenig bekannt. Die ältere Angabe, dass das Kasein aus dem Laktalbumin durch die Einwirkung eines Enzymes entstehe, ist unrichtig und rührt zum Theil von einer Verwechslung von Alkalialbuminat und Kasein her. Besser begründet scheint die Ansicht zu sein, dass das Kasein aus dem Protoplasma der Drüsenzellen abstamme. Das oben (S. 393) besprochene Nukleoproteid der Drüsenzellen dürfte dem Kasein verwandt sein und es könnte vielleicht die Muttersubstanz desselben darstellen. Dass das Protoplasma der Zellen an der Sekretion in der Weise betheilig ist, dass es selbst zu Sekretbestandtheilen wird, scheint auch, in Uebereinstimmung mit der Ansicht von HEIDENHAIN²⁾ allgemein angenommen zu sein. Nach den Untersuchungen von BANSCH³⁾ soll das Kasein in der Milchdrüse dadurch entstehen, dass die Nukleinsäure des frei gewordenen Kernes intraalveolär mit dem transsudirten Serum zu einem Nuklealbumin, dem Kasein, sich verbindet; es können aber gegen diese Untersuchungen wichtige Einwendungen erhoben werden.

Entstehung
des Milch-
fettes.

Dass das Milchfett durch eine Fettbildung im Protoplasma entsteht und dass die Fettkügelchen bei dem Zerfalle desselben frei werden, ist eine allgemein verbreitete Ansicht, welche jedoch die Möglichkeit nicht ausschliesst, dass das Fett auch zum Theil von der Drüse aus dem Blute aufgenommen und mit dem Sekrete eliminiert werden kann. Dass ein Uebergang von Nahrungsfett in die Milch möglich ist, geht in der That aus den Beobachtungen von WINTERNITZ⁴⁾ hervor, indem er nämlich den Uebergang von jodirtem Fett in die Milch hat nachweisen können. Dasselbe lehren auch die Beobachtungen von SPAMPANI und DADDI⁵⁾ über den Uebergang von Sesamölfett in die Milch. Da eine Fettbildung aus Kohlehydraten im Thierkörper als sicher bewiesen angesehen wird, bleibt ferner die Möglichkeit offen, dass die Milchdrüse auch Fett aus Kohlehydraten, die ihr mit dem Blute zugeführt werden, erzeugen könne. Dass

1) Lehrb. 3. Aufl. S. 93.

2) HERMANN's Handbuch. 5. Thl. 1. S. 380.

3) Jahrbuch f. Kinderheilkunde 1898.

4) Zeitschr. f. physiol. Chem. 24.

5) Vergl. MALY's Jahresber. 26. S. 298.

wenigstens ein Theil des mit der Milch ausgeschiedenen Fettes irgendwo im Körper gebildet wird, geht in der That unzweifelhaft daraus hervor, dass ein Thier während längerer Zeit täglich mit der Milch eine bedeutend grössere Menge Fett als die, welche es mit der Nahrung aufnimmt, abgeben kann. In wie weit dieses Fett in der Milchdrüse selbst direkt entsteht oder aus anderen Organen und Geweben mit dem Blute der Drüse zugeführt wird, lässt sich jedoch noch nicht entscheiden.

Der Ursprung des Milchzuckers ist nicht bekannt. MÜNTZ erinnert daran, dass eine Menge in dem Pflanzenreiche sehr verbreiteter Stoffe — Pflanzenschleim, Gummi, Pektinstoffe — als Zersetzungsprodukt Galaktose liefern, und er glaubt deshalb, dass der Milchzucker bei den Pflanzenfressern durch eine Synthese aus Dextrose und Galaktose entstehen könne. Diese Entstehungsweise trifft aber jedenfalls für die Fleischfresser nicht zu, weil diese auch bei ausschliesslicher Fütterung mit magerem Fleisch Milchzucker produziren können. Die Beobachtungen von BERT und THIERFELDER¹⁾, dass in der Drüse eine Muttersubstanz des Milchzuckers, ein Saccharogen, vorkommen soll, können, da die Natur dieser Muttersubstanz noch unbekannt ist, keine weiteren Aufschlüsse über die Entstehungsweise des Milchzuckers geben. Ob das oben (S. 393) besprochene Proteid, welches beim Sieden mit verdünnter Säure eine reduzierende Substanz giebt, zu der Milchzuckerbildung in irgend einer Beziehung steht, kann ebenfalls erst durch eingehendere fortgesetzte Untersuchungen ermittelt werden.

Ursprung
des Milch-
zuckers.

Im nächsten Anschlusse an die Frage von den chemischen Vorgängen der Milchabsonderung steht die Frage von dem Uebergange fremder Stoffe in die Milch.

Dass die Milch einen fremden, von dem Futter der Thiere herrührenden Geschmack annehmen kann, ist eine allbekannte Thatsache, welche schon an und für sich ein Zeugniß von dem Uebergange fremder Stoffe in die Milch ablegt. Von besonderer Bedeutung sind jedoch vor allem die Angaben über den Uebergang solcher schädlich wirkenden Stoffe in die Milch, die mit der Milch dem Säuglinge zugeführt werden können.

Unter solchen Stoffen sind zu nennen: Opium und Morphin, welche nach grösseren Gaben in die Milch übergehen und auf das Kind einwirken sollen. Auch Alkohol soll in die Milch übergehen können, obwohl doch wahrscheinlich nicht in so grosser Menge, dass er eine direkte Wirkung auf den Säugling ausüben könne²⁾. Nach Fütterung mit Schlempe glaubt man ebenfalls das Auftreten von Alkohol in der Milch beobachtet zu haben.

Uebergang
fremder
Stoffe in die
Milch.

Unter den anorganischen Stoffen hat man Jod, Arsen, Wismuth, Antimon, Zink, Blei, Quecksilber und Eisen in der Milch gefunden. Bei Ikterus gehen weder Gallensäuren noch Gallenfarbstoffe in die Milch über.

1) MÜNTZ, Compt. rend. **102**; BERT und THIERFELDER, Fussnoten 1 u. 2 S. 393.

2) Vergl. KLINGEMANN, VIRCHOW's Arch. **126**.

Unter krankhaften Verhältnissen hat man keine konstanten Veränderungen der Frauenmilch gefunden. In einzelnen Fällen hat man (SCHLOSSBERGER, JOLY und FILHOL¹⁾ zwar eine wesentlich abweichende Zusammensetzung beobachtet, aber es lassen sich hieraus keine bestimmten Schlüsse ziehen.

Auch die Veränderungen der Kuhmilch bei Krankheiten sind wenig studirt. Bei Tuberkulose des Enters fand STORCH²⁾ Tuberkelbacillen in der Milch und er fand ferner, dass die Milch im Verlaufe der Krankheit immer mehr mit einer serösen, dem Blutserum ähnlichen Flüssigkeit verdünnt wird, so dass die Drüse zuletzt statt der Milch nur Blutserum oder eine seröse Flüssigkeit liefert. Die Milch an Rinderpest erkrankter Kühe fand HUSSON³⁾ reich an Eiweiss aber bedeutend ärmer an Fett und (in schweren Fällen) Zucker als normale Milch.

Durch die Entwicklung von Mikroorganismen kann die Milch eine blaue oder rothe Farbe annehmen.

Konkremente in den Ausführungsgängen des Kuhenters sind nicht selten beobachtet. Sie bestehen überwiegend aus Calciumkarbonat oder aus Karbonat und Phosphat mit nur einer geringen Menge organischer Substanz.

1) SCHLOSSBERGER, Annal. d. Chem. u. Pharm. **96**; JOLY und FILHOL, cit. nach v. GORUP-BESANEZ, Lehrb. 4. Aufl. S. 739.

2) Die fraglichen Analysen finden sich in einem Aufsätze von BANG: Om Tuberkulose i Kocus Yver og om tuberkulös Mälk. Nord. med. Arkiv. **16**, STORCH, MALY's Jahresber. **14**.

3) Compt. rend. **73**.

Fünfzehntes Kapitel.

Der Harn.

Für die stickstoffhaltigen Stoffwechselprodukte wie auch für das Wasser und die gelösten Mineralstoffe ist der Harn das wichtigste Exkret des menschlichen Organismus und er muss also in vielen Fällen wichtige Aufschlüsse über den Verlauf des Stoffwechsels, seine Abweichungen in quantitativer und, beim Auftreten von fremden Stoffen im Harn, auch in qualitativer Hinsicht liefern können. Es muss ferner der Harn durch die chemischen oder morphologischen Bestandtheile, welche er aus Nieren, Harnleitern, Blase und der Harnröhre aufnehmen kann, in mehreren Fällen uns gestatten, den Zustand dieser Organe zu beurtheilen; und endlich giebt uns die Harnanalyse auch ein ausgezeichnetes Mittel in die Hände, die Frage zu entscheiden, in wie weit gewisse Heilmittel oder andere in den Organismus eingeführte fremde Substanzen resorbirt und innerhalb desselben chemisch umgewandelt worden sind. Besonders von dem letztgenannten Gesichtspunkte aus hat die Harnanalyse sehr wichtige Aufschlüsse über die Natur der chemischen Prozesse innerhalb des Organismus geliefert, und die Harnanalyse ist deshalb auch nicht nur für den Arzt ein wichtiges diagnostisches Hilfsmittel, sondern sie ist auch für den Toxikologen und den physiologischen Chemiker von der allergrössten Bedeutung.

Bedeutung
der Harn-
analyse.

Bei dem Studium der Se- und Exkrete sucht man gern die Beziehungen zwischen dem chemischen Bau des absondernden Organes und der chemischen Zusammensetzung des von ihm abgesonderten Produktes zu erforschen. Mit Rücksicht auf die Nieren und den Harn hat die Forschung jedoch bis jetzt in dieser Hinsicht nur äusserst wenig geleistet. Ebenso fleissig wie die anatomischen Verhältnisse der Nieren studirt worden sind, ebenso wenig ist ihre chemische Zusammensetzung Gegenstand mehr eingehender, chemischer Untersuchungen gewesen. In den Fällen, in welchen eine chemische Untersuchung der Nieren unternommen wurde, hat sie sich auch im Allgemeinen mit dem Organe als solchem und nicht mit dessen anatomisch verschiedenartigen Theilen beschäftigt. Eine Aufzählung der bisher gefundenen chemischen Bestandtheile kann also nur einen untergeordneten Werth haben.

In den Nieren finden sich Eiweisskörper verschiedener Art. Nach HALLIBURTON enthält die Niere kein Albumin, sondern nur bei $+ 52^{\circ}$ C. gerinnendes *Globulin* und ein *Nukleoprotein* mit 0,37 p. c. Phosphor. Nach L. LIEBERMANN enthält die Niere *Lecithalbumin*, dem er eine besondere Bedeutung für die Absonderung des sauren Harnes zuschreibt, und nach LÖNNBERG *mucinähnliche Substanz*. Diese letztere, welche beim Sieden mit Säure keine reduzierende Substanz giebt, gehört hauptsächlich dem Papillartheile an und ist nach LÖNNBERG ein Nukleoalbumin (Nukleoprotein?). Die Kortikalsubstanz ist reicher an einem anderen, nicht mucinähnlichen Nukleoalbumin (Nukleoprotein). In welcher Beziehung das letztere zu dem Nukleoproteide HALLIBURTON's steht, ist noch nicht ermittelt worden. *Chondroitinschwefelsäure* kommt nach K. MÖRNER¹⁾ in Spuren vor. *Fett* ist nur in geringer Menge in den Zellen der gewundenen Harnkanälehen vorhanden. Unter den Extraktivstoffen der Nieren hat man *Xanthinkörper*, ferner *Harnstoff* und *Harnsäure* (spurenweise), *Glykogen*, *Leucin*, *Inosit*, *Taurin* und *Cystin* (in der Ochsenniere) gefunden. Die bisher ausgeführten quantitativen Analysen der Nieren haben nur untergeordnetes Interesse. OIDTMANN²⁾ fand in der Niere einer alten Frau 810,94 p. m. Wasser, 179,16 p. m. organische und 0,99 p. m. anorganische Substanz.

Die unter pathologischen Verhältnissen, bei der Hydronephrose, sich ansammelnde Flüssigkeit ist dünnflüssig von schwankendem, aber im Allgemeinen niedrigem spez. Gewicht. Sie ist gewöhnlich strohgelb oder blasser, bisweilen fast farblos. Am häufigsten ist sie klar oder nur schwach trübe von weissen Blutkörperchen und Epithelzellen; in einzelnen Fällen ist sie aber so reich an Formelementen, dass sie dem Eiter ähnlich wird. Eiweiss kommt meistens in nur geringer Menge vor. Bisweilen fehlt es ganz, in einzelnen, selteneren Fällen aber ist seine Menge fast ebenso gross wie im Blutserum. Harnstoff kommt, wenn das Parenchym der Niere nur zum Theil atrophisch geworden ist, bisweilen in bedeutender Menge vor; bei vollständiger Atrophie kann er gänzlich fehlen.

Chemische Bestandtheile der Niere.

Flüssigkeit bei Hydronephrose.

I. Physikalische Eigenschaften des Harnes.

Konsistenz, Durchsichtigkeit, Geruch und Geschmack des Harnes

Der Harn ist unter physiologischen Verhältnissen dünnflüssig und giebt, wenn er mit Luft geschüttelt wird, einen bald verschwindenden Schaum. Der Harn des Menschen und der Fleischfresser, welcher regelmässig sauer reagirt, erscheint unmittelbar nachdem er gelassen ist klar und durchsichtig, oft schwach fluorescirend. Wenn er einige Zeit gestanden hat, enthält der Menschenharn ein leichtes Wölkchen (*Nubecula*), welches aus sogenanntem „Schleim“ besteht und meistens auch einzelne Epithelzellen, Schleimkörperchen und Uratkörnchen enthält. Bei Gegenwart von grösseren Mengen Uraten (harnsauren Salzen) kann der Harn — wegen der grösseren Schwerlöslichkeit der letzteren bei Zimmerals bei Körpertemperatur — beim Erkalten sich trüben und einen lehmgelben,

Klarheit u. Durchsichtigkeit oder Trübung des Harnes.

¹⁾ HALLIBURTON, Journ. of Physiol. 13 Suppl und 18; LIEBERMANN, PFLÜGER's Arch. 50 u. 54; LÖNNBERG, vergl. MALY's Jahresber. 20; MÖRNER, Skand. Arch. f. Physiol. 6.

²⁾ Cit. nach v. GORUP-BESANEZ, Lehrb. 4. Aufl. S. 732.

gelbgrauen, rosafarbigen oder oft ziegelrotheu Niederschlag (*Sedimentum lateritium*) absetzen. Diese Trübung verschwindet wieder bei gelindem Erwärmen. Bei neugeborenen Kindern ist der Harn in den ersten 4—5 Tagen regelmässig von Epithelien, Schleimkörperchen, Harnsäure oder harnsauren Salzen getrübt. Der Harn der Pflanzenfresser ist, wenn er, was regelmässig vorkommt, eine neutrale oder alkalische Reaktion hat, von Karbonaten der alkalischen Erden stark getrübt. Auch der Harn des Menschen kann bisweilen unter physiologischen Verhältnissen alkalisch sein. In diesem Falle ist er auch von Erdphosphaten trübe, und diese Trübung verschwindet zum Unterschiede von dem *Sedimentum lateritium* beim Erwärmen nicht. Der Harn hat einen durch Chlor-natrium und Harnstoff bedingten salzigen und schwach bitterlichen Geschmack. Der Geruch des Harnes ist eigenthümlich aromatisch; die Stoffe, welche denselben bedingen, sind aber unbekannt.

Die Farbe des Harnes ist normalerweise bei einem spez. Gewicht von 1,020 hellgelb. Sie hängt sonst von der Konzentration des Harnes ab und schwankt von blass strohgelb, bei geringem Gehalte an festen Stoffen, zu dunkel rothgelb oder rothbraun bei sehr starker Konzentration. Von der Regel, dass die Intensität der Farbe mit der Konzentration parallel läuft, kommen unter pathologischen Verhältnissen Ausnahmen vor, und eine solche Ausnahme bildet der diabetische Harn, welcher bei grossem Gehalte an festen Stoffen und hohem spez. Gewicht oft eine blassgelbe Farbe hat.

Farbe und
Konzentration.

Die Reaktion des Harnes hängt wesentlich von der Beschaffenheit der Nahrung ab. Die Fleischfresser sondern einen sauren, die Pflanzenfresser in der Regel einen neutralen oder alkalischen Harn ab. Setzt man einen Fleischfresser auf Pflanzenkost, so kann sein Harn weniger sauer oder neutral werden, während umgekehrt der Pflanzenfresser beim Hungern, wenn er also auf Kosten seiner eigenen Fleischmasse lebt, einen sauer reagirenden Harn absondern kann.

Reaktion
des Harnes.

Der Harn des gesunden Menschen hat bei gemischter Kost eine saure Reaktion, und die Summe der Säureäquivalente überwiegt also in ihm die Summe der Basenäquivalente. Dies rührt daher, dass bei der physiologischen Verbrennung innerhalb des Organismus aus neutralen Substanzen (Eiweiss u. a.) Säuren, vor allem Schwefelsäure aber auch Phosphorsäure und organische Säuren wie Hippursäure, Harnsäure, Oxalsäure, aromatische Oxy-säuren u. a. entstehen. Hieraus folgt dann weiter, dass die saure Reaktion nicht von einer Säure allein bedingt sein kann. Bis zu welchem Grade die eine oder andere Säure an der sauren Reaktion sich betheiligt, weiss man nicht; allgemein ist aber die Ansicht verbreitet, dass die saure Reaktion des Menschenharnes hauptsächlich von zweifach saurem Phosphat herrühren soll. Die Menge der sauer reagirenden Stoffe oder Verbindungen, welche im Laufe von 24 Stunden mit dem Harn eliminiert werden, beträgt, wenn man sie als Oxalsäure oder Chlorwasserstoffsäure berechnet, resp. 2—4 und 1,15—2,3 g.

Reaktion
des Harnes
beim
Menschen.

Die Beschaffenheit der Nahrung ist indessen nicht das einzige Moment, welches beim Menschen auf den Säuregrad des Harnes einwirkt. So kann z. B.

nach der Aufnahme von Nahrung im Beginn der Magenverdauung, da eine grössere Menge von salzsäurehaltigem Magensaft abgesondert wird, der Harn neutral oder sogar vorübergehend alkalisch werden¹⁾. Ueber den Zeitpunkt, wo die Maxima und Minima der sauren Reaktion auftreten, gehen die Angaben der verschiedenen Forscher leider ziemlich auseinander, was wohl auch zum Theil von verschiedener Individualität und verschiedenen Lebensverhältnissen der untersuchten Individuen herrühren dürfte. Bei ganz gesunden Personen beobachtet man nicht selten, dass in den Vormittagsstunden ein neutraler oder sogar alkalischer, von Erdphosphaten trüber Harn abgesondert wird. Die Wirkung der Muskelarbeit auf den Säuregrad des Harnes ist ebenfalls nicht ganz sicher festgestellt worden. Nach J. HOFFMANN, RINGSTEDT, ODDI und TARULLI soll Muskelarbeit den Säuregrad erhöhen, nach ADUCCO²⁾ dagegen erniedrigen. Starke Schweissabsonderung soll den Säuregrad herabsetzen (HOFFMANN).

Beim Menschen und bei den Fleischfressern scheint der Säuregrad des Harnes nicht über eine bestimmte obere Grenze hinaus gesteigert werden zu können, selbst dann nicht, wenn Mineralsäuren oder schwerverbrennliche organische Säuren in grösserer Menge aufgenommen werden. Wenn nämlich der dem Organismus zu diesem Zwecke zur Verfügung stehende Vorrath an Karbonaten der fixen Alkalien nicht mehr ausreicht, um den Säureüberschuss zu binden, so bindet dieser Säureüberschuss das aus dem Eiweiss oder dessen Zersetzungsprodukten abgespaltene Ammoniak, welches in den Harn als Ammoniumsalz übergeht. Bei den Pflanzenfressern scheint eine derartige Bindung des Säureüberschusses an Ammoniak nicht oder wenigstens nicht in demselben Umfange³⁾ stattzufinden, und die Pflanzenfresser gehen deshalb auch bei Säurezufuhr bald zu Grunde. Der Säuregrad des Menschenharnes kann dagegen leicht herabgesetzt werden, so dass die Reaktion neutral oder alkalisch wird. Dies findet nach Aufnahme von Karbonaten der fixen Alkalien oder von solchen pflanzen-sauren Alkalien — citronensauren und äpfelsauren Alkalien — welche in dem Organismus leicht zu Karbonaten verbrannt werden, statt. Unter pathologischen Verhältnissen, wie bei der Resorption alkalischer Transsudate, kann der Harn alkalisch werden.

Die Bestimmung des Säuregrades des Harnes kann nicht in gewöhnlicher Weise acidimetrisch geschehen, weil der Harn zweifach saures Phosphat, MH_2PO_4 , neben einfach saurem Phosphat, M_2HPO_4 , enthält. Bei der Titration wird das zweifachsaure Phosphat nach und nach in M_2HPO_4 umgesetzt, und man erhält also eine Zeit lang ein Gemenge in wechselnden Verhältnissen von den zwei Phosphaten, welches Gemenge nicht neutral sondern amphoter reagirt. Da man aber die Menge der als zweifach saures Phosphat enthaltenen Phosphorsäure als ein Mass für die Acidität des Harnes betrachtet, fällt die Bestimmung der Acidität mit der Bestimmung des zweifach sauren Phosphates zu-

1) Widersprechende Angaben findet man bei LIXOSSIER, MALY's Jahresber. 27.

2) HOFFMANN, vergl. MALY's Jahresber. 14, S. 213; RINGSTEDT, ebenda 20, S. 196; ODDI und TARULLI, ebenda 24; ADUCCO, ebenda 17.

3) Vergl. WINTERBERG, Zeitschr. f. physiol. Chem. 25

Umstände,
welche den
Säuregrad
beeinflussen

Wirkung
von Säure-
zufuhr.

Bestimmung
des
Säure-
grades.

sammen. Die hierzu geeignete Methode soll im Zusammenhange mit der Bestimmung der Gesamtposphorsäure abgehandelt werden.

Ein Harn, dessen alkalische Reaktion durch fixe Alkalien bedingt ist, hat in diagnostischer Hinsicht eine andere Bedeutung als ein Harn, dessen alkalische Reaktion von der Gegenwart von Ammoniumkarbonat herrührt. Im letzteren Falle handelt es sich nämlich um eine durch Mikroorganismen bewirkte Zersetzung des Harnstoffes im Harne.

Will man entscheiden, ob die alkalische Reaktion eines Harnes von Ammoniak oder fixen Alkalien herrührt, so taucht man ein rothes Lackmuspapier in den Harn ein und lässt es dann direkt an der Luft oder in gelinder Wärme eintrocknen. Rührte die alkalische Reaktion von Ammoniak her, so wird das Papier wieder roth; rührte sie dagegen von fixen Alkalien her, so bleibt es blau.

Das spezifische Gewicht des Harnes, welches von dem Verhalten der abgesonderten Wassermenge zu der Menge der festen Harnbestandtheile, vor allem des Harnstoffes und Kochsalzes, bedingt ist, kann sehr bedeutend schwanken, ist aber gewöhnlich 1,017—1,020. Nach reichlichem Wassertrinken kann es auf 1,002 herabsinken, während es nach reichlicher Schweißabsonderung oder nach Aufnahme von nur sehr wenig Wasser auf 1,035—1,040 ansteigen kann. Bei Neugeborenen ist das spez. Gewicht niedrig, 1,007—1,005. Die Bestimmung des spez. Gewichtes hat ihre grösste Bedeutung als Mittel die Menge der festen Stoffe, welche mit dem Harne den Organismus verlassen, kennen zu lernen, und aus diesem Grunde wird diese Bestimmung auch erst dann von wahren Werth, wenn man gleichzeitig die während einer bestimmten Zeit abgesonderte Harnmenge genau bestimmt. Man soll also die zu verschiedenen Zeiten im Laufe von 24 Stunden gelassenen Harnportionen aufsammeln, zusammensetzen, die gesammte Tagesmenge messen und dann das spez. Gewicht bestimmen.

Die Bestimmung des spez. Gewichtes geschieht am genauesten mittels des Pyknometers. Für gewöhnliche Fälle kann das spez. Gewicht jedoch mit hinreichender Genauigkeit mittels des Aräometers bestimmt werden. Oft sind die im Handel vorkommenden Aräometer, Urometer, von 1,000—1,040 gradirt; bei genaueren Arbeiten ist es jedoch besser, zwei Urometer zu benutzen, von denen das eine von 1,000—1,020 und das andere von 1,020—1,040 gradirt ist.

Bei der Ausführung einer Bestimmung giesst man den klaren, nöthigenfalls filtrirten Harn, welcher, wenn er ein Uratsediment enthält, erst zur Lösung des Sedimentes gelinde erwärmt wird, in einen trockenen Glaszylinder mit der Vorsicht jedoch, dass kein Schaum sich bildet. Luftblasen und Schaum müssen, wenn sie vorhanden sind, mit einem Glasstabe und Fliesspapier entfernt werden. Der Cylinder, welcher zu etwa $\frac{1}{5}$ mit Harn gefüllt wird, soll so weit sein, dass das Urometer frei in der Flüssigkeit schwimmt und an keiner Stelle die Wand berührt. Cylinder und Aräometer sollen beide trocken oder vorher mit dem Harne aus-, bezw. abgespült worden sein. Bei dem Ablesen bringt man das Auge in eine Ebene mit dem unteren Flüssigkeitsrande — was erreicht ist, sobald man den hinteren Rand der Flüssigkeitsoberfläche gerade nicht mehr sieht — und liest dann die Stelle ab, wo diese Ebene die Skala schneidet. Bei nicht richtiger Ablesung, sobald das Auge zu tief oder zu hoch liegt, erscheint die Oberfläche der Flüssigkeit in der Form einer Ellipse. Vor dem Ablesen drückt

man das Urometer mit dem Finger um einige Theilstriche tiefer in den Harn herab, lässt es wieder aufsteigen und wartet mit dem Ablesen bis es ruhig steht.

Bestimmung
des sp.
Gewichtes.

Jedes Urometer ist bei einer bestimmten Temperatur gradirt, welche auf dem Instrumente, wenigstens auf besseren Instrumenten, angegeben ist. Kann man nun mit der Ausführung der Bestimmung nicht warten, bis der Harn diese Temperatur angenommen hat, so muss man folgende Korrektion für die abweichende Temperatur machen. Für je drei Temperaturgrade über der Normaltemperatur muss man dem abgelesenen Werthe einen Aräometergrad zuzählen und für je drei Temperaturgrade unter derselben muss man von dem abgelesenen Werthe einen Aräometergrad abziehen. Wenn beispielsweise ein für $+ 15^{\circ}$ C. gradirtes Urometer in einem Harn von $+ 24^{\circ}$ C. ein spez. Gewicht von 1,017 anzeigt, ist also das spez. Gewicht bei $+ 15^{\circ}$ C. $= 1,017 + 0,003 = 1,020$.

Wenn es um sehr genaue Bestimmungen, wie um eine Bestimmung der Dichte bis zur vierten Decimale sich handelt, bedient man sich eines von LOHNSTEIN¹⁾ konstruirten Urometers. JOLLES²⁾ hat ferner besondere kleine Urometer zur Bestimmung der Dichte, wenn nur kleine Harnmengen, 20—25 ccm, zur Verfügung stehen, konstruirt. Das spez. Gewicht kann auch mittels der WESTPHAL'schen hydrostatischen Wage bestimmt werden.

II. Organische, physiologische Harnbestandtheile.

Zusammen-
setzung.

Der **Harnstoff**, Ur , welcher gewöhnlich als Karbamid $\text{CO}(\text{NH}_2)_2$ aufgefasst wird, kann synthetisch auf verschiedene Weise, wie aus Carbonylchlorid oder Kohlensäureäthyläther und Ammoniak: $\text{COCl}_2 + 2 \text{NH}_3 = \text{CO}(\text{NH}_2)_2 + 2 \text{HCl}$, resp. $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}_2\text{CO} + 2 \text{NH}_3 = 2 (\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}) + \text{CO}(\text{NH}_2)_2$, ferner durch metamere Umsetzung des Ammoniumisocyanates $\text{CO.N.NH}_4 = \text{CO}(\text{NH}_2)_2$ (WÖHLER 1828) und auf viele andere Weisen erhalten werden. Er entsteht auch bei Zersetzung oder Oxydation von gewissen im Thierkörper gefundenen Stoffen, wie Kreatin und Harnsäure.

Vorkommen
des Harn-
stoffes.

Der Harnstoff kommt am reichlichsten im Harn des Fleischfressers und des Menschen, in geringerer Menge in dem der Pflanzenfresser vor. Die Menge desselben im Menschenharn ist gewöhnlich etwa 20—30 p. m. Er ist auch im Harn von Amphibien, Fischen und einigen Vögeln in geringer Menge gefunden worden. Im Schweiß kommt Harnstoff in kleiner Menge und im Blute und den meisten thierischen Säften spurenweise vor. In Blut, Leber, Muskeln³⁾ und Galle⁴⁾ von Haifischen kommt er jedoch sehr reichlich vor. Er findet sich ferner bei Säugethieren in gewissen Geweben oder Organen, vor Allem in der Leber und der Milz, obzwar in nur geringer Menge. Unter pathologischen Verhältnissen, bei gebinderter Exkretion, kann der Harnstoff in vermehrter Menge in thierischen Säften und Geweben auftreten.

1) PFLÜGER's Arch. **59**, Chem. Centralbl. 1895 **1**. 74 und 1896 **2**. 457.

2) Wied. med. Presse Nr. 8 1897.

3) v. SCHROEDER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **14**.

4) HAMMARSTEN, ebenda **24**.

Die Menge Harnstoff, welche bei gemischter Kost p. 24 Stunden abgeseondert wird, beträgt für erwachsene Männer gegen 30 g, für Frauen etwas weniger. Kinder sondern absolut weniger aber relativ, auf das Körpergewicht berechnet, mehr Harnstoff als Erwachsene ab. Die physiologische Bedeutung des Harnstoffes liegt darin, dass dieser Stoff bei Menschen und Fleischfressern in quantitativer Hinsicht das wichtigste stickstoffhaltige Endprodukt der Umsetzung der Proteinstoffe darstellt. Aus diesem Grunde schwankt auch die Grösse der Harnstoffausscheidung in hohem Grade mit der Grösse des Eiweissumsatzes und in erster Linie mit der Menge des mit der Nahrung aufgenommenen, resorbierten Eiweisses. Die Harnstoffausscheidung ist am grössten nach einseitiger Fleischnahrung und am geringsten, sogar kleiner als beim Hungern, nach einseitiger Zufuhr von stickstofffreien Stoffen, weil diese den Umsatz des Körpereiwisses herabsetzen.

Physiologische Bedeutung des Harnstoffes.

Fällt das Eiweiss des Körpers einem gesteigerten Verbräuche anheim, so wird die Stickstoffausscheidung regelmässig vermehrt. Dies ist zum Beispiel der Fall bei Fieber, Kachexien, Diabetes, Vergiftungen mit Arsen, Antimon, Phosphor und anderen Protoplasmagiften, bei verminderter Sauerstoffzufuhr — wie bei starker und anhaltender Dyspnoe, Blutungen, Vergiftungen mit Kohlenoxyd u. s. w. In diesen Fällen nahm man früher ohne Weiteres eine vermehrte Harnstoffausscheidung an, indem man nämlich keinen genauen Unterschied zwischen der Harnstoffmenge und der Gesamtstickstoffmenge machte. Die Unzulässigkeit eines derartigen Vorgehens ist durch spätere Untersuchungen völlig dargethan worden. Nachdem nämlich PFLÜGER und BOHLAND gezeigt hatten, dass diejenige Stickstoffmenge, welche im Harne in anderen Verbindungen als im Harnstoff vorkommt, unter physiologischen Verhältnissen sogar 16 p. c. des gesammten Harnstickstoffes betragen kann, hat mau seine Aufmerksamkeit immer mehr den relativen Mengenverhältnissen der verschiedenen stickstoffhaltigen Harnbestandtheile zugewendet und dabei gefunden, dass dieses Verhältniss unter pathologischen Zuständen sich sehr bedeutend zu Ungunsten des Harnstoffes ändern kann. Ueber das Mischungsverhältniss der Stickstoffsubstanzen im normalen Harne Erwachsener liegen zahlreiche Bestimmungen von verschiedenen Forschern, wie BOHLAND, E. SCHULTZE, CAMERER, VOGES, MÖRNER und SJÖQVIST, GÜMLICH, BÖDTKER¹⁾ u. a. vor. Bei neugeborenen Kindern in dem Alter von 1—7 Tagen hat SJÖQVIST ähnliche Bestimmungen ausgeführt. Aus allen diesen Analysen resultiren folgende Zahlen, A für Erwachsene und B für neugeborene Kinder. Von dem Gesamtstickstoffe kommen, in Prozenten, auf:

Vermehrte Stickstoffausscheidung.

	A	B
Harnstoff	84—91	73—76
Ammoniak	2—5	7,8—9,6
Harnsäure	1—3	3,0—8,5
Uebr. N-haltige Subst. (Extraktivstoffe)	7—12	7,3—14,7

Mengenverhältniss der stickstoffhaltigen Harnbestandtheile.

¹⁾ PFLÜGER und BOHLAND, PFLÜGER's Arch. **38** u. **43**; BOHLAND, ebenda **43**, SCHULTZE, ebenda **45**; CAMERER, Zeitschr. f. Biologie **24**, **27** u. **28**; VOGES, cit. nach MALY's Jahresber. **22**, S. 444; K. MÖRNER und SJÖQVIST, Skand. Arch. f. Physiol. **2**; ferner SJÖQVIST, Nord.

Auffallend ist die wesentlich verschiedene Relation zwischen Harnsäure-, Ammoniak- und Harnstoffstickstoff bei Kindern und Erwachsenen, indem nämlich der Harn jener bedeutend reicher an Harnsäure und Ammoniak und bedeutend ärmer an Harnstoff als der Harn dieser ist. Die absolute Menge des Harnstickstoffes beträgt für den Erwachsenen pro 24 Stunden etwa 10—16 g. In Krankheiten kann die Mischung der Stickstoffsubstanzen wesentlich verändert werden, und namentlich in gewissen Leberkrankheiten hat man eine Verminderung des Harnstoffes und eine Vermehrung des Ammoniaks beobachtet, Verhältnisse, auf die bei Besprechung der Harnstoffbildung in der Leber näher eingegangen werden soll. Dass die Harnstoffbildung bei herabgesetzter Eiweisszufuhr oder herabgesetztem Eiweissverbrauch vermindert sein muss, liegt auf der Hand. Bei Nierenkrankheiten, welche die Integrität der Epithelien der gewundenen Harukanälchen stören oder vernichten, kann die Harustoffausscheidung bedeutend herabgesetzt sein.

Harn-
stickstoff in
Krank-
heiten.

Die *Entstehung des Harnstoffes* im Organismus. Die Versuche, aus dem Eiweisse durch Oxydation Harnstoff direkt zu erzeugen, haben zu keinen sicheren positiven Resultaten geführt. Als hydrolytische Spaltungsprodukte der Eiweissstoffe hat man dagegen unter anderen die basischen Stoffe Lysatin und Arginin, die ebenfalls bei der Trypsinverdauung entstehen, erhalten, und diese Stoffe können bei Alkalieinwirkung Harnstoff liefern (vergl. Kap. 2). Es ist deshalb möglich, dass Harnstoff durch hydrolytische Spaltung des Eiweisses mit diesen Stoffen als Zwischenstufen entsteht, und nach DRECHSEL hätte man für etwa 10 p. c. des Harnstoffes einen solchen Ursprung anzunehmen. Durch Alkalieinwirkung könnte ebenfalls ein Theil des Harnstoffes aus Kreatin, bezw. Kreatinin entstehen.

Entstehung
des Harn-
stoffes.

Als weitere Muttersubstanzen des Harnstoffes betrachtet man die Amidosäuren. Durch Versuche von SCHULTZEN und NENCKI und SALKOWSKI mit Leucin und Glykokoll und von v. KNIEREM mit Asparagin ist es nämlich bewiesen worden, dass Amidosäuren im Thierkörper zum Theil in Harnstoff übergehen können. Neuere Untersuchungen von SALASKIN mit den drei Amidosäuren Glykokoll, Leucin und Asparaginsäure haben zudem unzweideutig gezeigt, dass die überlebende, mit arteriellem Blut gespeiste Hundeleber die Fähigkeit hat, die obigen Amidosäuren in Harnstoff oder eine nahestehende Substanz umzuwandeln. Zu ähnlichen Resultaten haben auch die Versuche von LOEWI mit dem von RICHET entdeckten „harnstoffbildenden“ Enzyme der Leber und Glykokoll oder Leucin, wie auch die von ASCOLI¹⁾ geführt. In wie weit Amidosäuren, abgesehen etwa von der Verdauung im Darne, bei dem physiologischen Eiweisszerfalle im Thier-

Mutter-
substanzen
des Harn-
stoffes.

Med. Arkiv Jahrg. 1892 Nr. 36 und 1894 Nr. 10; GÜMLICH, Zeitschr. f. physiol. Chem. **17**; BÖDTKER, vergl. MALY's Jahresber. **26**.

1) SCHULTZEN und NENCKI, Zeitschr. f. Biologie **8**; v. KNIEREM, ebenda **10**; SALKOWSKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. **4**; SALASKIN, ebenda **25**; LOEWI, ebenda; RICHET, Compt. rend. **118** und Compt. rend. soc. biol. **49**. ASCOLI, PFLÜGER's Arch. **72**.

körper entstehen, lässt sich allerdings noch nicht sagen. Die Möglichkeit einer Entstehung des Harnstoffes aus solchen steht aber unzweifelhaft fest.

In welcher Weise diese Harnstoffbildung zu Stande kommt, lässt sich nicht sicher sagen; man hat aber theils eine Ammoniakbildung und theils die Bildung von Karbaminsäure angenommen.

Die Möglichkeit einer Harnstoffbildung aus Ammoniak ist sicher bewiesen. Es haben nämlich mehrere Forscher, wie v. KNIEREM, SALKOWSKI, FEDER, J. MUNK, CORANDA, SCHMIEDEBERG und FR. WALTER und HALLERWORDEN¹⁾ Untersuchungen über das Verhalten der Ammoniaksalze im Thierkörper und die Ausscheidung des Ammoniaks unter verschiedenen Verhältnissen unternommen, und diese Untersuchungen haben gelehrt, dass nicht nur das Ammoniumkarbonat sondern auch solche Ammoniumsalze, die im Organismus zu Karbonat verbrannt werden, sowohl beim Fleisch- wie beim Pflanzenfresser in Harnstoff sich umsetzen. Dass diese Harnstoffbildung, wenigstens zum Theil, in der Leber stattfindet, hat zuerst v. SCHRÖDER²⁾ durch Versuche an überlebenden Hundelebern, durch welche er mit Ammoniumkarbonat oder Ammoniumformiat versetztes Blut hindurchleitete, gezeigt. Es haben ferner NENCKI, PAWLOW und ZALESKI³⁾ gefunden, dass beim Hunde der Gehalt an Ammoniak im Pfortaderblute etwa 3,5mal grösser als in dem Lebervenenblute ist und dass demnach die Leber das ihr zugeführte Ammoniak grösstentheils zurückhält. Die Harnstoffbildung aus Ammoniak in der Leber ist also eine sichergestellte Thatsache und diese Harnstoffbildung aus Ammoniumkarbonat ist als eine unter Austritt von Wasser stattfindende Synthese zu betrachten.

Harnstoff
aus
Ammoniak-
salzen.

Harnstoff-
bildung aus
Ammon

Für die, schon vor längerer Zeit von SCHULTZEN und NENCKI⁴⁾ ausgesprochene Ansicht, dass die Amidosäuren mit der Karbaminsäure als Zwischenstufe in Harnstoff übergehen, sprechen ebenfalls wichtige Beobachtungen. DRECHSEL hat nämlich gezeigt, dass Amidosäuren bei ihrer Oxydation in alkalischer Flüssigkeit ausserhalb des Organismus Karbaminsäure liefern, und aus dem Ammoniumkarbamate hat er durch elektrische Wechselströme, also durch abwechselnde Oxydation und Reduktion, Harnstoff darstellen können. Der Nachweis von Karbamat in geringer Menge im Blute ist DRECHSEL ebenfalls gelungen und er hat später zusammen mit ABEL die Karbaminsäure in alkalischem Pferdeharn nachgewiesen. DRECHSEL nahm deshalb die Entstehung des Harnstoffes aus Ammoniumkarbamat an, und nach ihm kann man sich den Verlauf in folgender Weise, durch abwechselnde Oxydation und Reduktion, vorstellen.

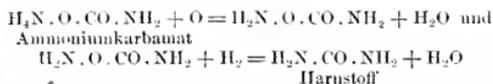
Harnstoff
aus Amido-
säuren.

1) v. KNIEREM, Zeitschr. f. Biologie **10**, FEDER, ebenda **13**; SALKOWSKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. **1**; MUNK, ebenda **2**; CORANDA, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **12**; SCHMIEDEBERG und WALTER, ebenda **7**; HALLERWORDEN, ebenda **10**.

2) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **15**; vergl. auch SALOMON, VIRCHOW'S Arch. **97**.

3) Arch. des Scienc. biol. de St. Petersbourg **4**.

4) Zeitschr. f. Biologie **8**.



ABEL und MUIRHEAD¹⁾ haben später ein reichlicheres Auftreten von Karbaminsäure im Menschen- und Hundeharn nach Einnahme von grösseren Mengen Kalkmilch beobachtet, und endlich ist das regelmässige Vorkommen dieser Säure in normalem, sauer reagirendem Menschen- und Hundeharn von M. NENCKI und HAHN²⁾ sehr wahrscheinlich gemacht worden. Die zwei letztgenannten Forscher haben ferner durch Beobachtungen an Hunden mit ECK'schen Fisteln eine wichtige Stütze für die Ansicht von einer Harnstoffbildung aus Ammoniumkarbamat geliefert. Bei der ECK'schen Fisteloperation wird die Vena portae nahe am Leberhilus untergebunden, an die Vena cava inferior festgenäht und eine Oeffnung zwischen beiden Venen etablirt, so dass das Pfortaderblut mit Umgehung der Leber direkt in die Vena cava fliesst. Bei in dieser Weise von PAWLOW und MASSEN operirten Hunden beobachteten NENCKI und HAHN heftige Vergiftungssymptome, die fast ganz identisch mit denselben waren, die nach Einführung von Karbamat in das Blut zum Vorschein kamen. Diese Symptome traten auch nach Einführung von Karbamat in den Magen auf, während das in den Magen normaler Hunde eingeführte Karbamat wirkungslos blieb. Da die Verff. ferner die Harnе der operirten Hunde reicher an Karbamat als die der normalen fanden, leiten sie die beobachteten Symptome von der Nichtumwandlung des Ammoniumkarbamates in Harnstoff in der Leber her, und sie betrachten das Ammoniumkarbamat als diejenige Substanz, aus welcher in der Säugethierleber der Harnstoff entsteht.

Die Ansicht von der Entstehung des Harnstoffes aus Ammoniumkarbamat steht übrigens nicht im Widerspruch mit der obigen Ansicht von der Umwandlung des Karbonates in Harnstoff; denn man kann sich auch vorstellen, dass das Karbonat erst durch Austritt von einem Molekül Wasser in Karbamat sich umsetzt, welches dann durch Austritt von einem zweiten Wassermoleküle in Harnstoff übergeht.

F. HOFMEISTER³⁾ hat gefunden, dass bei der Oxydation verschiedener Körper der Fettreihe, unter anderen auch Amidosäuren und Eiweissstoffe, bei Gegenwart von Ammoniak Harnstoff gebildet wird, und er nimmt deshalb auch die Möglichkeit einer Harnstoffbildung durch Oxydationssynthese an. Nach ihm würde bei der Oxydation stickstoffhaltiger Substanzen ein amidhaltiger Rest (O NH₂) in dem Bildungsaugenblicke mit dem bei der Oxydation des Ammoniaks zurückbleibenden Reste NH₂ zu Harnstoff zusammentreten.

1) DRECHSEL, Ber. d. sächs. Gesellsch. d. Wissens. 1875 u. Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) 12, 16 u. 22. ABEL, Du Bois-REYMOND's Arch. 1891; ABEL und MUIRHEAD, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 31.

2) M. HAHN, V. MASSEN, M. NENCKI et J. PAWLOW, La fistule d' Eck de la veine cave inférieur et de la veine porte etc. Arch. des scienc. biol. de St. Pétersbourg 1.

3) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 37.

Entstehung
des Harn-
stoffes aus
Karbamat.

Hofmeisters
Beobach-
tungen.

Ausser den nun genannten giebt es übrigens auch andere Theorien für die Harnstoffbildung, auf die indessen hier nicht näher eingegangen werden kann, denn das Wesentliche, was bisher ganz sicher bewiesen wurde, ist eine Harnstoffbildung aus Ammoniakverbindungen und Amidosäuren in der Leber.

Die Leber ist das einzige Organ, in welchem bisher eine Harnstoffbildung direkt nachgewiesen worden ist¹⁾, und es fragt sich also, welche Bedeutung diese in der Leber stattfindende Harnstoffbildung hat. Wird aller Harnstoff oder die Hauptmenge desselben in der Leber gebildet?

Wenn die Leber das einzige Organ der Harnstoffbildung wäre, hätte man nach der Verödung oder Ausschaltung dieses Organes eine aufgehobene oder, nach mehr kurzdauernden Versuchen, jedenfalls stark herabgesetzte Harnstoffausscheidung zu erwarten. Da ferner wenigstens ein Theil des Harnstoffes in der Leber aus Ammoniakverbindungen entsteht, müsste gleichzeitig eine vermehrte Ammoniakausscheidung zu erwarten sein.

Die an Thieren nach verschiedenen Methoden von NENCKI und HAHN, SLOSSE, LIEBLEIN, NENCKI und PAWLOW²⁾ angestellten Ausschaltungs- oder Verödungsversuche haben gelehrt, dass zwar bisweilen eine stark vermehrte Ammoniak-, bezw. verminderte Harnstoffausscheidung als Folge der Operation auftritt, dass es aber auch Fälle giebt, in welchen trotz ausgedehnter Leberverödung noch eine reichliche Harnstoffbildung stattfindet und keine oder wenigstens keine namhafte Aenderung in dem Verhältnisse des Ammoniaks zum Gesamtstickstoff und Harnstoff zum Vorschein kommt. Nach Ausschaltung der Organe der hinteren Körperhälfte, besonders Leber und Nieren, aus dem Kreislaufe fand KAUFMANN³⁾ ferner eine zum Theil nicht unerhebliche Zunahme des Harnstoffes im Blute, und es zeigen diese verschiedenen Beobachtungen, dass bei den untersuchten Thierarten die Leber nicht das einzige Organ der Harnstoffbildung ist.

Zu einem ähnlichen Schlusse führen die von zahlreichen Forschern⁴⁾ an Menschen bei Lebercirrhose, akuter gelber Leberatrophie und Phosphorvergiftung gemachten Erfahrungen. Es geht nämlich aus ihnen hervor, dass in einzelnen Fällen die Mischung der Stickstoffsubstanzen derart verändert wird, dass der

Die Leber
und die
Harnstoff-
bildung.

Ort der
Harnstoff-
bildung

1) Bezüglich der Untersuchungen von PREVOST u. DUMAS, MEISSNER, VOIT, GRÉHANT, GSCHIEDEN und SALKOWSKI u. A. über die Rolle der Nieren bei der Harnstoffbildung vergl. man v. SCHROEDER, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **15** u. **19** und VOIT, Zeitschr. f. Biologie **4**.

2) NENCKI u. HAHN l. c.; SLOSSE, DU BOIS-REYMOND's Arch. 1890; LIEBLEIN, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **33**; NENCKI und PAWLOW, Arch. des scienc. de St. Pétersburg **5**. Vergl. auch v. MEISTER, Maly's Jahresber. **25**.

3) Compt. rend. Soc. biol. **46** u. Arch. de Physiol. (5) **6**.

4) Vergl. HALLERWORDEN, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **12**; WEINTRAUD, ebenda **31**; MÜNZER u. WINTERBERG, ebenda **33**; STADELMANN, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **33**; FAWITZKI, ebenda **45**; MÜNZER, ebenda **52**; FRÄNKEL, Berlin. klin. Wochenschr. 1878; RICHTER, ebenda 1896; MÖRNER und SJÖQVIST, Skand. Arch. f. Physiol. **2** u. SJÖQVIST; Nord. Med. Arkiv 1892; GUMBLICH, Zeitschr. f. physiol. Chem. **17**; v. NOORDEN, Lehrb. d. Pathol. des Stoffwechsels S. 287.

Harnstoff-
bildung und
Leberkrank-
heiten.

Harnstoff nur 50—60 p. c. des Gesamtstickstoffes beträgt, während in anderen Fällen dagegen selbst bei sehr umfangreicher Verödung der Leberzellen eine nicht herabgesetzte Harnstoffbildung mit nicht wesentlich veränderter Relation zwischen Gesamtstickstoff, Harnstoff und Ammoniak fortbestehen kann. Und selbst in den Fällen, in welchen die Harnstoffbildung relativ herabgesetzt und die Ammoniakausscheidung bedeutend vermehrt ist, darf man nicht ohne Weiteres eine herabgesetzte harnstoffbildende Fähigkeit des Organismus annehmen. Die vermehrte Ammoniakausscheidung kann nämlich, wie besonders MÜNZER für die akute Phosphorvergiftung dargethan hat, auch daher rühren, dass in Folge des abnorm verlaufenden Stoffwechsels Säuren in abnorm grosser Menge gebildet werden, die dann, dem später zu erwähnenden Gesetze der Ammoniakausscheidung genüss, zu ihrer Neutralisation eine grössere Ammoniakmenge in Anspruch nehmen.

Man ist also gegenwärtig nicht zu der Annahme berechtigt, dass die Leber das einzige Organ der Harnstoffbildung sei, und über den Umfang und die Bedeutung der Harnstoffbildung aus Ammoniakverbindungen in der Leber müssen fortgesetzte Untersuchungen weitere Aufschlüsse geben.

Eigen-
schaften
und Reak-
tionen des
Harnstoffes.

Eigenschaften und Reaktionen des Harnstoffes. Der Harnstoff krystallisirt in Nadeln oder in langen, farblosen, vierseitigen, oft innen hohlen, wasserfreien, rhombischen Prismen von neutraler Reaktion und kühlendem, salpeterartigem Geschmack. Er schmilzt bei 130—132° C., zersetzt sich aber schon etwas bei 100° C. Bei gewöhnlicher Temperatur löst er sich in der gleichen Gewichtsmenge Wasser und in fünf Theilen Alkohol. Von siedendem Alkohol erfordert er einen Theil zur Lösung; in wasser- und alkoholfreiem Aether ist er unlöslich, ebenso in Chloroform. Erhitzt man Harnstoff in Substanz in einem Reagenzrohre, so schmilzt er, zersetzt sich, giebt Ammoniak ab und hinterlässt zuletzt einen undurchsichtigen, weissen Rückstand, welcher unter anderem auch Cyauursäure und *Biuret* enthält und welcher, in Wasser gelöst, mit Kupfersulfat und Alkali eine schön rothviolette Flüssigkeit giebt (*Biuretreaktion*). Beim Erhitzen mit Barytwasser oder Alkalilauge wie auch bei der durch Mikroorganismen vermittelten sogenannten alkalischen Gährung des Harnes spaltet sich der Harnstoff unter Wasseraufnahme in Kohlensäure und Ammoniak. Dieselben Zersetzungsprodukte entstehen auch, wenn der Harnstoff mit konzentrierter Schwefelsäure erhitzt wird. Eine alkalische Lösung von Natriumhypobromit zersetzt den Harnstoff in Stickstoff, Kohlensäure und Wasser nach dem Schema: $\text{CON}_2\text{H}_4 + 3\text{NaOBr} = 3\text{NaBr} + \text{CO}_2 + 2\text{H}_2\text{O} + \text{N}_2$.

Schiff's
Reaktion.

Mit konzentrierter Furfurollösung und Salzsäure giebt der Harnstoff in Substanz eine von Gelb durch Grün in Blau und Violett übergehende Färbung, die nach wenigen Minuten prachtvoll purpurviolett wird (SCHIFF'S REAKTION). Nach HUPPERT¹⁾ verfährt man am besten so, dass man zu 2 ccm einer konzentrirten Furfurollösung 4—6 Tropfen konzentrierter Salzsäure hinzufügt und

1) HUPPERT-NEUBAUER, Analyse des Harns 10. Aufl. S. 296.

in dieses Gemenge, welches sich nicht roth färben darf, einen kleinen Harnstoffkrystall einträgt. In wenigen Minuten tritt dann die tiefviolette Färbung auf.

Der Harnstoff geht mit mehreren Säuren krystallisirende Verbindungen ein. Unter diesen sind die mit Salpetersäure und Oxalsäure die wichtigsten.

Salpetersaurer Harnstoff, $\text{CO}(\text{NH}_2)_2 \cdot \text{HNO}_3$. Diese Verbindung krystallisirt bei schneller Ausscheidung in dünnen rhombischen oder sechsseitigen-einander oft dachziegelförmig deckenden, farblosen Tafeln, deren spitze Winkeln 82° betragen. Bei langsamer Krystallisation erhält man grössere und dickere rhombische Säulen oder Tafeln. Die Verbindung ist in reinem Wasser ziemlich leicht, in salpetersäurehaltigem Wasser dagegen bedeutend schwerer löslich, und man erhält sie, wenn eine konzentrierte Lösung von Harnstoff mit einem Ueberschuss von starker, von salpetriger Säure freier Salpetersäure versetzt wird. Beim Erhitzen verflüchtigt sich die Verbindung ohne Rückstand.

Salpetersaurer Harnstoff.

Diese Verbindung kann auch mit Vortheil zum Nachweis von kleinen Mengen Harnstoff dienen. Man bringt einen Tropfen der konzentrierten Lösung auf ein Objektglas, legt das Deckgläschen auf und lässt von der Seite einen Tropfen Salpetersäure unter dem Deckgläschen hinzutreten. Die Krystallausscheidung beginnt dann an der Stelle, an welcher die Lösung und die Säure ineinander fließen. Salpetersaure Alkalien können bei Verunreinigung mit anderen Stoffen dem salpetersauren Harnstoff sehr ähnlich krystallisiren, und wenn man auf Harnstoff prüft, muss man deshalb auch stets theils durch Erhitzen der Probe, theils in anderer Weise von der Identität der Krystalle mit salpetersaurem Harnstoff sich überzeugen.

Oxalsaurer Harnstoff, $2\text{CO}(\text{NH}_2)_2 \cdot \text{H}_2\text{C}_2\text{O}_4$. Diese Verbindung ist schwerlöslicher in Wasser als die Salpetersäureverbindung. Man erhält sie in rhombischen oder sechsseitigen Prismen oder Tafeln durch Zusatz von gesättigter Oxalsäurelösung zu einer konzentrierten Lösung von Harnstoff.

Oxalsaurer Harnstoff.

Der Harnstoff geht auch Verbindungen mit Merkurinitrat in wechselnden Verhältnissen ein. Setzt man einer etwa zweiprozentigen Lösung von Harnstoff eine nur sehr schwach saure Merkurinitratlösung zu und neutralisirt das Gemenge annähernd, so erhält man eine Verbindung von konstanter Zusammensetzung, welche auf je zehn Theile Harnstoff 7,2 Gewichtstheile Quecksilberoxyd enthält. Diese Verbindung liegt der LIEBIG'schen Titrimethode zu Grund. Der Harnstoff verbindet sich auch mit Salzen zu meist krystallisirenden Verbindungen, so mit Chlornatrium, den Chloriden schwerer Metalle u. s. w. Von Quecksilberchlorid wird eine alkalische, nicht aber eine neutrale Harnstofflösung gefällt.

Verbindungen mit Salzen.

Wird Harnstoff in verdünnter Salzsäure gelöst und darauf Formaldehyd im Ueberschuss hinzugegeben, so scheidet sich ein dicker weisser körniger, sehr schwer löslicher Niederschlag, über dessen Zusammensetzung die Ansichten etwas divergiren¹⁾, aus. Mit Phenylhydrazin giebt der Harnstoff in stark essigsaurer Lösung eine in kaltem Wasser schwerlösliche, krystallisirende, farblose, bei 172°C . schmelzende Verbindung von Phenylsemikarbazid, $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH} \cdot \text{NH} \cdot \text{CONH}_2$ (JAFFÉ²⁾).

Verbindungen mit Formaldehyd und Phenylhydrazin.

Die Methode zur Darstellung des Harnstoffes aus dem Harn ist in den Hauptzügen folgende. Man konzentriert den, nöthigenfalls sehr schwach mit Schwefelsäure angesäuerten Harn bei niedriger Temperatur, setzt dann Salpeter-

1) Vergl. TOLLENS u. seine Schüler, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. **29**, S. 2751
GOLDSCHMIDT, ebenda **29** u. Chem. Centralbl. 1897. **1**, S. 33; THOMS, ebenda **2**, S. 144 u. 737.

2) Zeitschr. f. physiol. Chem. **22**.

Darstellung
des Harn-
stoffes.

säure im Ueberschuss unter Abkühlen zu, presst den Niederschlag stark aus, zerlegt ihn in Wasser mit eben gefällttem Baryumkarbonat, trocknet im Wasserbade ein, extrahirt den Rückstand mit starkem Alkohol, entfärbt wenn nöthig mit Thierkohle und filtrirt warm. Der beim Erkalten auskrystallisirende Harnstoff kann durch Umkrystallisiren aus warmem Alkohol gereinigt werden. Aus der Mutterlauge kann man weitere Mengen Harnstoff durch Koncentriren u. s. w. erhalten. Von verunreinigenden Mineralstoffen reinigt man den Harnstoff durch Auflösung in Alkohol-Aether. Handelt es sich nur um den Nachweis des Harnstoffes im Harne, so ist es genügend, eine kleine Menge Harn auf einem Uhrgläschen zu konzentriren und nach dem Erkalten mit überschüssiger Salpetersäure zu versetzen. Man erhält dann einen Krystallbrei von salpetersaurem Harnstoff.

Quantitative Bestimmung des Gesamtstickstoffes und Harnstoffes im Harne.

Unter den zur Bestimmung des Gesamtstickstoffes benutzten Methoden ist die von KJELDAHL am meisten zu empfehlen. Da aber die LIEBIG'sche Methode der Harnstoffbestimmung, die ebenfalls eigentlich eine Methode zur Bestimmung des Gesamtstickstoffes ist, von den Aerzten, denen die zu einer KJELDAHLbestimmung nöthigen Apparate und Geräte nicht immer zur Verfügung stehen, noch vielfach benutzt wird, muss auch über diese Methode hier berichtet werden.

Methode
von
Kjeldahl.

Die KJELDAHL'sche Methode besteht darin, dass man durch Erwärmen mit hinreichend konzentrirter Schwefelsäure sämmtlichen Stickstoff der organischen Substanzen in Ammoniak überführt, das Ammoniak nach Uebersättigen mit Alkali überdestillirt und in titrirte Schwefelsäure auffängt. Es sind hierzu folgende Reagenzien erforderlich.

Reagenzien

1. Schwefelsäure. Entweder ein Gemenge von gleichen Volumina reiner, konzentrirter und rauchender Schwefelsäure oder auch eine Lösung von 200 g Phosphorsäureanhydrid in 1 Liter reiner, konzentrirter Schwefelsäure.
2. Salpetersäurefreie Natronlauge von 30—40 p. c. NaOH. Man bestimmt die zur Neutralisation von 10 ccm des Säuregemenges erforderliche Menge dieser Lauge.
3. Metallisches Quecksilber oder reines gelbes Quecksilberoxyd. (Der Zusatz hiervon erleichtert und beschleunigt die Zerstörung der organischen Substanz.)
4. Eine Schwefelkaliumlösung von 4 p. c., deren Aufgabe es ist, etwa gebildete Quecksilberamidverbindungen, welche bei der Destillation mit Natronlauge ihr Ammoniak nicht vollständig abgeben, zu zersetzen.
5. $\frac{1}{5}$ Normal-Schwefelsäure und $\frac{1}{5}$ Normal-Kalilauge.

Ausführung
der Be-
stimmung.

Bei der Ausführung einer Bestimmung giebt man genau abgemessene 5 ccm des filtrirten Harnes in einen langhalsigen, sogen. KJELDAHL-Kolben, schüttet dann in den Kolben einen Tropfen Quecksilber oder etwa 0,3 g Quecksilberoxyd hinein und setzt darauf 10—15 ccm der starken Schwefelsäure hinzu. Man erhitzt darauf den Inhalt des schief gestellten Kolbens sehr vorsichtig bis zu höchstens sehr schwachem Sieden und fährt dann mit dem Erhitzen noch etwa eine halbe Stunde, nachdem das Gemenge farblos geworden ist, fort. Nach dem Erkalten führt man alles, durch sorgfältiges Nachspülen mit Wasser, in einen geräumigen Destillirkolben über, neutralisirt den grössten Theil der Säure mit Natronlauge, giebt dann einige Zinkspäne (zur Vermeidung des starken Stossens bei der folgenden Destillation) hinein, setzt darauf überschüssige, vorher mit 30—40 ccm der Schwefelkaliumlösung versetzte Natronlauge hinzu, verbindet möglichst rasch mit dem Destillationsrohr und destillirt bis alles Ammoniak übergegangen ist. Hierbei ist es am sichersten, vor allem im Anfange der Destillation, die Spitze des Abflussrohres etwas in die Säure hineintauchen

zu lassen, wobei man durch eine kugelige Erweiterung dieses Rohres ein Zurücksteigen von Säure leicht verhindert. Von der titrirten Säure nimmt man auf je 5 cem Harn nicht weniger als 25—30 cem, und nach beendeter Destillation titirt man, unter Anwendung von Rosolsäure, Cochenilletinktur oder Lackmold als Indikator, mit $\frac{1}{5}$ Normal-Natronlauge auf die Säure zurück. Jedes cem der Säure entspricht 2,8 mg Stickstoff. Der Kontrolle halber macht man immer, um die Reinheit der Reagenzien zu kontrolliren und den durch einen zufälligen Ammoniakgehalt der Luft etwa verursachten Fehler zu eliminiren, einen blinden Versuch mit den Reagenzien allein.

Die LIEBIG'sche Titirmethode gründet sich darauf, dass eine verdünnte Lösung von Merkurinitrat unter günstigen Verhältnissen allen Harnstoff als eine Verbindung mit konstanter Zusammensetzung ausfällen kann. Als Indikator wird dabei eine Sodalösung oder auch ein dünner Brei von mit Wasser aufgeschlämmtem Natriumbikarbonat benutzt. Ein Ueberschuss von Merkurinitrat giebt hiermit eine gelbe oder gelbbraune Verbindung, während die Harnstoffquecksilberverbindung weiss ist. Die näheren Bedingungen für die volle Brauchbarkeit der Methode sind von PFLÜGER¹⁾ angegeben worden, und es wird deshalb hier auch nur die PFLÜGER'sche Modifikation der LIEBIG'schen Methode beschrieben.

Prinzip der Liebig'schen Titirmethode

Von der Merkurinitratlösung wird auch die Phosphorsäure gefällt und diese letztere muss deshalb vor der Titrirung durch Zusatz einer Barytlösung zum Harne entfernt werden. Es muss ferner während der Titrirung nach Zusatz der Quecksilberlösung die saure Reaktion durch Zusatz einer Sodalösung in der von PFLÜGER näher angegebenen Weise abgestumpft werden. Die zu der Titrirung erforderlichen Lösungen sind also folgende:

1. Merkurinitratlösung. Diese Lösung ist für eine 2prozentige Harnstofflösung berechnet, und es sollen 20 cem der ersten 10 cem der letzteren entsprechen. Jedes cem der Quecksilberlösung entspricht also 0,010 g Harnstoff. Für das Auftreten der Endreaktion (mit Alkalikarbonat, resp. Bikarbonat) ist jedoch stets ein kleiner Ueberschuss von HgO in dem Harnmenge notwendig, und in Folge dessen muss jedes cem der Quecksilberlösung 0,0772 statt 0,0720 g HgO enthalten. Die Quecksilberlösung enthält also im Liter 77,2 g HgO.

Die Merkurinitratlösung.

Man kann die Lösung aus reinem Quecksilber oder aus Quecksilberoxyd durch Auflösen in Salpetersäure bereiten. Die von überschüssiger Säure soweit möglich befreite Lösung verdünnt man durch vorsichtigen Zusatz von Wasser unter Umrühren bis das spez. Gewicht bei + 20° C. 1,10 oder ein wenig höher ist. Man bestimmt dann den Titer der Lösung mittels einer 2prozentigen Lösung von reinem, über Schwefelsäure getrocknetem Harnstoff und verfährt dabei in der unten bei Beschreibung des Titirverfahrens anzuführenden Weise. Man korrigirt darauf die Lösung, wenn sie zu konzentriert ist, durch vorsichtigen Zusatz der erforderlichen Menge Wasser, wenn dies ohne Auscheidung von basischem Salz geschehen kann, und titirt von Neuem. Die Lösung ist richtig, wenn nach Zusatz in einem Strahle von 19,8 cem zu 10 cem der Harnstofflösung und unmittelbar darnach folgendem Zusatz der zur fast vollständigen Neutralisation erforderlichen Menge Normalsodalösung (es sind hierzu zwischen 11 und 12 cem oder nur wenig mehr erforderlich) die Endreaktion (nach Zusatz von je $\frac{1}{10}$ cem nach dem Undern ohne darauffolgende Neutralisation mit Sodalösung) gerade nach Zusatz von 20 cem Quecksilberlösung zum Vorschein kommt.

Darstellung der Merkurinitratlösung.

2. Barytlösung. Diese soll aus 1 Vol. Baryumnitrat- und 2 Vol. Barythydratlösung, beide bei Zimmertemperatur gesättigt, bestehen.

Barytlösung.

3. Normalsodalösung. Diese Lösung soll im Liter 53 g wasserfreies, reines Natriumkarbonat enthalten. Nach PFLÜGER ist es genügend, eine solche

1) PFLÜGER und PFLÜGER und BOULAND in PFLÜGER's Arch. 21, 36, 37 u. 40.

Normal-
sodalösung.

Lösung von der Dichte 1,053 zu bereiten. Man bestimmt darauf durch Titration mit einer reinen, 2prozentigen Harnstofflösung diejenige Menge Sodalösung, welche zur fast vollständigen Neutralisation der beim Titriren freiwerdenden Säure erforderlich ist. Der Bequemlichkeit halber kann man die so für je 10—35 ccm Quecksilberlösung gefundenen Mengen Sodalösung tabellarisch aufzeichnen.

Auf die Ti-
trierung
störend
wirkende
Stoffe.

Bevor man zur Ausführung der Titrirung geht, muss man Folgendes beachten. Die Chlorverbindungen des Harnes wirken dadurch störend auf die Titrirung ein, dass sie mit einem Theil der Merkurinitratlösung zu Quecksilberchlorid sich umsetzen, von welchem der Harnstoff nicht gefällt wird. Man entfernt deshalb die Chloride aus dem Harn mit Silbernitratlösung, und dasselbe gilt auch von im Harn etwa vorhandenen Brom- und Jodverbindungen. Enthält der Harn Eiweiss in nennenswerther Menge, so muss dieses durch Koagulation mit Essigsäurezusatz entfernt werden, wobei jedoch darauf zu achten ist, dass die Konzentration und das Volumen des Harnes hierdurch nicht geändert werden. Enthält der Harn in Folge einer alkalischen Gährung Ammoniumkarbonat in nennenswerther Menge, so kann diese Titrimethode überhaupt nicht in Anwendung kommen. Ebenso darf der Harn nicht Leucin, Tyrosin oder von Merkurinitrat fällbare, medikamentöse Stoffe enthalten.

Spez. Ge-
wicht und
Gehalt an
Harnstoff.

In den Fällen, in welchen der Harn frei von Eiweiss oder Zucker und nicht besonders arm an Chloriden ist, lässt sich aus dem spez. Gewichte des Harnes der Gehalt desselben an Harnstoff und also die zur Titrirung erforderliche ungefähre Menge Merkurinitratlösung ziemlich annähernd abschätzen. Ein spez. Gewicht von 1,010 entspricht also etwa 10 p. m., das spez. Gewicht 1,015 meist etwas weniger als 15 p. m. und das spez. Gewicht 1,015—1,020 etwa 15—20 p. m. Harnstoff. Bei einem spez. Gewichte, welches höher als 1,020 ist, enthält der Harn wohl regelmässig mehr als 20 p. m. Harnstoff, und oberhalb dieser Grenze steigt der Harnstoffgehalt viel rascher als das spez. Gewicht, so dass jener bei einem spez. Gewichte von 1,030 über 40 p. m. betragen kann. In einem Fieberharn mit einem spez. Gewichte von mehr als 1,020 finden sich bisweilen 30—40 p. m. Harnstoff oder mehr.

Vorberei-
tungen für
die
Titrirung.

Vorbereitungen zur Titrirung. Ist wegen des gefundenen, hohen spezifischen Gewichtes des Harnes ein grosser Harnstoffgehalt desselben anzunehmen, so verdünnt man erst den Harn mit einer genau abgemessenen Menge Wasser, so dass der Gehalt an Harnstoff jedenfalls unter 30 p. m. liegt. In einer besonderen Portion desselben Harnes bestimmt man dann nach irgend einer der später anzuführenden Methoden den Gehalt an Chlor und annotirt die hierzu erforderliche Anzahl ccm Silbernitratlösung. Darauf mischt man eine grössere Menge Harn, z. B. 100 ccm, mit dem halben oder, falls dies zur vollständigen Ausfällung der Phosphorsäure und Schwefelsäure nicht hinreichend sein sollte, dem gleichen Volumen Barytlösung, lässt einige Zeit stehen und filtrirt dann durch ein trockenes Filtrum den Niederschlag ab. Von dem Filtrate misst man nun eine passende, etwa 60 ccm des ursprünglichen, bezw. mit Wasser verdünnten Harnes entsprechende Menge ab und neutralisirt genau mit Salpetersäure, welche aus einer Bürette zugesetzt wird, damit die zur Neutralisation erforderliche Menge Säure genau gemessen werden könne. Das neutralisirte Harnbarytgemenge versetzt man darauf mit der zur vollständigen Ausfällung der Chloride erforderlichen, aus der obigen Bestimmung bekannten Menge Silbernitratlösung. Das Gemenge, dessen Volumen also fortwährend genau bekannt ist, filtrirt man nun durch ein trockenes Filtrum in eine Flasche hinein und von dem Filtrate misst man zu jeder Titrirung eine, 10 ccm des ursprünglichen (bezw. mit Wasser verdünnten) Harnes entsprechende Menge ab.

Ausführung der Titrirung. Von der Quecksilberlösung lässt man in einem Strahle fast die gesammte Menge, welche nach dem spez. Gewichte zu urtheilen als Minimum zugesetzt werden darf, zufließen und fügt unmittelbar darauf die nach der empirischen Tabelle erforderliche Menge Sodalösung zu. Nimmt das Gemenge dabei eine gelbliche Farbe an, so ist zu viel Quecksilberlösung zugesetzt worden, und man muss eine neue Bestimmung machen. Wenn die Probe dagegen weiss bleibt und wenn ein herausgenommener Tropfen, wenn man ihn auf einer Glasplatte mit schwarzer Unterlage mit einem Tropfen eines dünnen Breies von Natriumbikarbonat anrührt, keine gelbliche Farbe annimmt, so fährt man mit dem Zusatze der Quecksilberlösung fort, indem man erst je einen halben und später je 0,1 cem zusetzt und nach jedem Zusatz in folgender Weise prüft. Auf eine Glasplatte mit schwarzer Unterlage bringt man einen Tropfen des Gemenges und neben ihn einen kleinen Tropfen des Bikarbonatbreies. Ist die Farbe nach dem Zusammenfliessen und dem Umrühren beider Tropfen nach einigen Sekunden noch weiss, so muss mehr Quecksilberlösung zugesetzt werden; ist sie dagegen gelblich, so ist man — wenn man nicht durch unvorsichtige Arbeit schon zu viel zugesetzt hat — dem richtigen Werthe bis auf einige Zehntel cem nahe gekommen. Durch diese annähernde Bestimmung, welche wohl in vielen Fällen für praktische Zwecke genügend sein könnte, hat man also erfahren, wie viel Quecksilberlösung im Minimum der fraglichen Menge Harnfiltrat zugesetzt werden muss, und man schreitet nun zu der endgiltigen Bestimmung.

Ausführung
der Titrir-
ung.

Man misst also wieder eine, 10 cem des ursprünglichen Harnes entsprechende Menge Filtrat ab, lässt dieselbe Menge Quecksilberlösung, welche im vorigen Versuche bis zur Endreaktion verbraucht wurde, in einem Strahle zufließen und setzt unmittelbar darnach die entsprechende Menge Sodalösung zu, wobei die Mischung nicht direkt die Endreaktion zeigen darf. Von der Quecksilberlösung setzt man dann je 0,1 cem nach dem andern ohne Neutralisation mit Normalsodalösung zu, bis ein aus der Mischung genomener Tropfen in Berührung mit Sodalösung gelb wird. Erhält man schon nach Zusatz von 0,1—0,2 cem diese Endreaktion, so kann man die Titrirung als beendet betrachten. Ist dagegen eine grössere Menge erforderlich, so muss man mit dem Zusatze der Quecksilberlösung fortfahren, bis die Endreaktion mit einer Lösung von einfachem Karbonat erhalten wird, und dann eine neue Titrirung mit Zusatz in einem Strahle von der zuletzt verbrauchten gesammten Menge Quecksilberlösung wie auch der entsprechenden Menge Normalsodalösung machen. Ist man auf diese Weise so weit gekommen, dass zur Erhaltung der Endreaktion nur noch $\frac{1}{10}$ cem erforderlich ist, so kann man die Titrirung als fertig betrachten.

Ausführung
der
Titrirung.

Misst man zu jeder Titrirung eine Menge Harnbarytfiltrat ab, welche 10 cem Harn entspricht, so wird die Berechnung (da 1 cem Quecksilberlösung 10 mgm Harnstoff entspricht) sehr einfach. Da indessen die Quecksilberlösung auf eine 2 prozentige Harnstofflösung gestellt ist, das Harnbarytfiltrat dagegen in der Regel ärmer an Harnstoff ist (wenn man von Anfang an einen konzentrierten Harn mit Wasser verdünnt, so kann man den Fehler, welcher aus einem grösseren Harnstoffgehalt als 2 p. c. in dem Filtrate erwächst, leicht vermeiden), so entsteht hierdurch ein Fehler, den man jedoch nach PFLÜGER in folgender Weise korrigiren kann. Man addirt zu dem für die Titrirung abgemessenen Volumen Harnfiltrat (Harnbarytfiltrat nach Neutralisation mit Salpetersäure, Fällung mit Silbernitrat und Filtration) die verbrauchte Menge Normalsodalösung und zieht von dieser Summe das Volumen der verbrauchten Quecksilberlösung ab. Den Rest multipliziert man mit 0,08 und zieht das Pro-

Berechnung
der Resultate
der Titrirung.

Berechnung
der
Resultate.

dukt von den verbrauchten cem Quecksilberlösung ab. Wenn man z. B. in einem Falle von dem Filtrate (Harnbarytfiltrat + Salpetersäure + Silbernitratlösung) 25,8 cem abgemessen und bei der Titration 13,8 cem Soda-lösung und 20,5 cem Quecksilberlösung verbraucht hatte, so erhält man also: $20,5 - \{(39,6 - 20,5) \times 0,08\} = 20,5 - 1,53 = 18,97$, und die korrigirte Menge der Quecksilberlösung ist also = 18,97 cem. Entsprechen in diesem Falle wie gewöhnlich die abgemessenen cem des Harnbarytfiltrates (in diesem Falle 25,8 cem) 10 cem des ursprünglichen Harnes, so war die Harnstoffmenge: $18,97 \times 0,010 = 0,1897 \text{ g} = 18,97 \text{ p. m. Harnstoff}$.

Von der Quecksilberlösung werden nicht nur der Harnstoff, sondern auch andere stickstoffhaltige Harnbestandtheile gefällt. Durch die Titrirung findet man also eigentlich nicht die Menge des Harnstoffes, sondern vielmehr, wie PFLÜGER gezeigt hat, die Gesamtmenge des Harnstickstoffes, in Harnstoff ausgedrückt. Da der Harnstoff 46,67 p. c. N enthält, kann man also aus der gefundenen Harnstoffmenge die Gesamtmenge des Harnstickstoffes berechnen. Die so berechnete Zahl stimmt nach PFLÜGER mit dem nach KJELDAHL'S Methode gefundenen Werthe für den Gesamtstickstoff gut überein.

Unter den Methoden zur gesonderten Bestimmung des Harnstoffes hat namentlich die Methode von MÖRNER-SJÖQVIST als zuverlässig und gleichzeitig leicht ausführbar sich bewährt. Aus diesem Grunde wird hier nur diese Methode ausführlicher beschrieben, während bezüglich der anderen Methoden, wie die von BUNSEN in ihrer von PFLÜGER, BOHLAND und BLEIHETREU¹⁾ abgeänderten Form, auf die ausführlicheren Handbücher hingewiesen wird.

Methode von MÖRNER-SJÖQVIST²⁾. Nach dieser Methode scheidet man erst, nach Zusatz von einer Chlorbaryum-Barytlösung, die übrigen stickstoffhaltigen Harnbestandtheile mit Ausnahme von dem Harnstoff und dem Ammoniak mit Alkohol-Aether aus und bestimmt dann in dem eingeeengten Filtrate, nach dem Austreiben des Ammoniaks, den Harnstoff nach der KJELDAHL'Schen Stickstoffbestimmungsmethode.

Methode von
Mörner und
Sjöqvist.

Das Verfahren ist folgendes. 5 cem des Harnes werden in einem Kolben mit 5 cem einer gesättigten BaCl_2 -Lösung, in welcher man 5 p. c. Baryumhydrat aufgelöst hat, gemischt. Dann werden 100 cem eines Gemisches von zwei Theilen Alkohol (97 p. c.) und einem Theil Aether zugesetzt und bis zum folgenden Tage in verschlossenem Gefäße aufbewahrt. Der Niedersehlag wird dann abfiltrirt und mit Alkohol-Aether ausgewaschen. Aus dem Filtrate wird der Alkohol-Aether bei einer Temperatur von etwa 55°C . (gar nicht über 60°) abdestillirt. Wenn die Flüssigkeit bis auf etwa 25 cem eingeeengt ist, wird ein wenig Wasser und gebrannte Magnesia zugefügt und das Abdampfen fortgesetzt, bis die Dämpfe keine alkalische Reaktion mehr zeigen, was im Allgemeinen, ehe die Flüssigkeit auf 15 - 10 cem eingeeengt ist, geschieht. Die eingeengte Flüssigkeit wird, unter Nachspülen mit Wasser, in einen passenden Kolben übergeführt, mit einigen Tropfen konzentrirter Schwefelsäure versetzt und auf dem Wasserbade stark eingeeengt. Es werden darauf 20 cem reine, konzentrirte Schwefelsäure zugesetzt und im Uebrigen nach KJELDAHL verfahren.

Die KNOP-HÜFNER'Sche Methode³⁾ gründet sich darauf, dass der Harnstoff durch Einwirkung von Bromlauge (Natriumbromid) in Wasser, Kohlensäure (welche von der Lauge

1) PFLÜGER's Arch. **38**, **43** u. **44**.

2) Skand. Arch. f. Physiol. **2**.

3) KNOP, Zeitschr. f. analyt. Chem. **9**, HÜFNER, Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) **3**; im Uebrigen wird auf die reichhaltigen Literaturangaben bei HUPPERT-NEUBAUER, 10. Aufl. S. 304 u. folg., verwiesen.

absorbirt wird) und Stickstoff, dessen Volumen gemessen wird, sich spaltet (vergl. oben S. 426). Diese Methode ist weniger genau als die vorige. Infolge der Leichtigkeit und Geschwindigkeit, mit welcher sie sich ausführen lässt, ist sie dagegen für den Arzt, wenn es nicht auf sehr genaue Resultate ankommt, von nicht zu unterschätzendem Werth. Für praktische Zwecke ist auch eine Menge von verschiedenen Apparaten, welche die Anwendung dieser Methode erleichtern, konstruirt worden. Unter diesen Apparaten sind zu nennen das *Ureometer* von *ESBACH*, mit dem man recht gute Resultate erhalten kann, und der Apparat von *BÖHLINGK*¹⁾.

Methode
von Knop-
Höfner.

Für die quantitative Bestimmung des Harnstoffes in Blut oder anderen thierischen Flüssigkeiten wie auch in den Geweben hat *SCHÖNDORFF* eine Methode angegeben, nach welcher erst das Eiweiss und die Extraktivstoffe mit Phosphorwolframsäure-Salzsäuremischung gefällt werden. In den durch Kalk alkalisch gemachten Filtraten wird theils nach dem Erhitzen mit Phosphorsäure auf 150° das gebildete Ammoniak und theils die beim Erhitzen auf 150° entstandene Kohlensäure gesondert bestimmt. Hinsichtlich der dieser Methode zu Grund liegenden Prinzipien wie auch der näheren Details wird auf den Originalaufsatz (*PFLÜGER'S ARCHIV* Bd. 62) hingewiesen.

Karbaminsäure $H_2N.CO.OH$. Diese Säure ist nicht in freiem Zustande, sondern nur als Salze bekannt. Das Ammoniumkarbamat entsteht bei Einwirkung von trockenem Ammoniak auf trockene Kohlensäure. Bei der Einwirkung von Kaliumpermanganat auf Eiweiss und mehrere andere stickstoffhaltige organische Körper entsteht ebenfalls Karbaminsäure.

Ueber das Vorkommen von Karbaminsäure im Menschen- und Thierharn ist schon oben bei der Besprechung der Harnstoffbildung berichtet worden. Für die Erkennung der Säure ist am wichtigsten das in Wasser und Ammoniak lösliche, in Alkohol unlösliche Kalksalz. Die Lösung desselben in Wasser trübt sich beim Stehen, weit rascher aber beim Kochen, und es scheidet sich hierbei Calciumkarbonat aus. Ueber die Entstehungsweise und den Nachweis der Karbaminsäure liegen neuere Untersuchungen von *NOLF*²⁾ vor.

Karbamin-
säure.

Karbaminsäureäthylester (Urethan) kann, wie *JAFFÉ*³⁾ gezeigt hat, bei der Verarbeitung grösserer Harnmengen die gegenseitige Einwirkung von Alkohol und Harnstoff in den alkoholischen Extrakten übergehen.

Kreatinin, $C_4H_7N_3O$ oder $NH:C \begin{matrix} NH - CO \\ \diagdown \quad \diagup \\ N(CH_3). \dot{C}H_2 \end{matrix}$, wird allgemein als das

Anhydrid des in den Muskeln vorkommenden Kreatins (vergl. S. 345) aufgefasst. Es kommt in dem Harn des Menschen und einiger Säugethiere vor. Auch in Rinderblut, Milch, obgleich in äusserst kleiner Menge, und in dem Fleische einiger Fische hat man es gefunden.

Kreatinin.

Die Angabe von *ST. JOHNSON*, dass das Kreatinin des Harnes von dem durch Säuren aus Kreatin dargestellten verschieden sei, soll nach anderen (*TOPPELIUS* und *POMMERHNE*, *WOERNER* und *THIELEN*⁴⁾) unrichtig sein.

Die Menge des Kreatinins im Menschenharn beträgt nach *NEUBAUER* für einen erwachsenen Mann bei normaler Harnmenge in 24 Stunden 0,6—1,3 g oder im Mittel 1 g. *ST. JOHNSON*⁵⁾ fand 1,7—2,1 g in der Tagesmenge. Die

1) Bezüglich der Handhabung des Apparates von *ESBACH*, wie auch bezüglich der zur Ausführung einer solchen Harnstoffbestimmung erforderlichen Reagenzien kann auf die Gebrauchsanweisung, welche dem von *BREWER FRÈRES*, Paris, zu beziehenden Apparate beigelegt ist, hingewiesen werden. *BÖHLINGK*, Arch. exp. de St. Pétersbourg 6, wo man auch eine Kritik anderer Apparate findet.

2) Zeitschr. f. physiol. Chem. 23.

3) Ebenda 14.

4) *STILLINGFLEET JOHNSON*, Proceed. Roy. Soc. 42 u. 43; Chem. News 55; *TOPPELIUS* und *POMMERHNE*, Arch. d. Pharm. 234; *WOERNER*, Du Bois-REYMOND'S Arch. 1898.

5) *HUPPERT-NEUBAUER*, Harnanalyse 10. Aufl.

Menge des
Kreatinins
im Harn.

Menge ist von der Nahrung abhängig und beim Hungern nimmt sie ab. Säuglinge sollen im Allgemeinen kein Kreatinin absondern, und erst wenn die Milch durch andere Nahrung ersetzt worden ist, soll es im Harn auftreten. Die Menge des Kreatinins im Harn hält im Allgemeinen mit der Menge des Harnstoffes gleichen Schritt; doch soll sie von Fleisch (wegen des Gehaltes des Fleisches an Kreatin) mehr als von Eiweiss vermehrt werden. Nach Muskelarbeit soll nach GROCCO und MOITESSIER die Kreatininausscheidung vermehrt sein, was nach ODDI und TARULLI¹⁾ jedoch nur für übermässige Arbeit gelten soll. Das Verhalten des Kreatinins in Krankheiten ist wenig bekannt. Bei gesteigertem Stoffwechsel soll die Menge jedoch angeblich vermehrt und bei herabgesetztem Stoffwechsel, wie bei Anämie und Kachexie, vermindert sein.

Kreatinin.

Das Kreatinin krystallisirt in farblosen, stark glänzenden, monoklinischen Prismen, welche zum Unterschied von den Kreatinkristallen bei 100° C. nicht durch Wasserverlust weiss werden. Es löst sich in etwa 11 Theilen kalten Wassers, leichter in warmem. In kaltem Alkohol ist es schwer löslich, die Angaben über seine Löslichkeit differiren aber sehr²⁾. In warmem Alkohol löst es sich leichter. In Aether ist es fast ganz unlöslich. In alkalischer Lösung wird das Kreatinin, besonders leicht in der Wärme, in Kreatin übergeführt.

Kreatinin-
chlorzink.

Mit Chlorwasserstoffsäure giebt das Kreatinin eine leichtlösliche, krystallisirende Verbindung. Mit Mineralsäure angesäuerte Kreatininlösungen geben mit Phosphormolybdän- oder Phosphorwolframsäure krystallinische Niederschläge, welche selbst bei starker Verdünnung (1 : 10000) auftreten (KERNER, HOFMEISTER³⁾). Von Merkurinitratlösung wird das Kreatinin wie der Harnstoff gefällt. Quecksilberchlorid fällt es ebenfalls. Aus einer verdünnten, erst mit Natriumacetat und dann mit Quecksilberchlorid versetzten Lösung scheiden sich nach einiger Zeit glasglänzende Kugeln von der Zusammensetzung $4(C_4H_7N_3O \cdot HCl \cdot HgO) \cdot 3HgCl_2$ ab (ST. JOHNSON). Unter den Verbindungen des Kreatinins ist diejenige mit Chlorzink, das *Kreatininchlorzink*, $(C_4H_7N_3O)_2ZnCl_2$, von besonderer Bedeutung. Diese Verbindung erhält man, wenn man eine genügend konzentrierte Lösung von Kreatinin in Alkohol mit einer konzentrierten, möglichst schwach sauren Lösung von Chlorzink versetzt. Freie Mineralsäure, welche die Verbindung löst, darf nicht zugegen sein; ist dies der Fall, so setzt man Natriumacetat zu. In unreinem Zustande, wie es gewöhnlich aus dem Harn erhalten wird, stellt das Kreatininchlorzink ein sandiges, gelbliches Pulver dar, welches unter dem Mikroskope gesehen aus feinen Nadeln besteht, welche konzentrisch gruppirt, meistens vollständige Rosetten oder gelbe Kügelchen bilden oder auch zu Büscheln oder mit den kurzen Stielen an einander gelagerten Pinseln gruppirt sind. Bei langsam stattfindender Krystallisation und bei

¹⁾ GROCCO, vergl. MALY's Jahresber. 16; MOITESSIER, ebenda 21, ODDI und TARULLI, ebenda 21.

²⁾ Vergl. HUPPERT-NEUBAUER, 10. Aufl. und HOPPE-SEYLER, Handbuch 6. Aufl.

³⁾ KERNER, PFLÜGER's Arch. 2; HOFMEISTER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 5.

grösserer Reinheit können mehr deutlich prismatische Krystalle erhalten werden. Die Verbindung ist schwer löslich in Wasser.

Das Kreatinin wirkt reduzierend. Quecksilberoxyd wird zu metallischem Quecksilber reduziert, und es entstehen dabei Oxalsäure und Methylguanidin (Methyluramin). Das Kreatinin reduziert auch Kupferoxydhydrat in alkalischer Lösung zu einer farblosen löslichen Verbindung, und erst bei anhaltendem Kochen mit überschüssigem Kupfersalz soll freies Oxydul entstehen. Das Kreatinin stört also die TROMMER'sche Zuckerprobe, theils weil es reduzierend wirkt und theils weil es das Kupferoxydul in Lösung halten kann. Die Verbindung mit Kupferoxydul ist in gesättigter Sodalösung nicht löslich, und wenn man in einer kalt gesättigten Sodalösung ein wenig Kreatinin löst und darauf einige Tropfen FEHLING'scher Lösung zusetzt, scheidet sich deshalb auch nach dem Erwärmen auf 50–60° C. beim Erkalten die weisse Verbindung flockig aus (Reaktion von MASCHKE¹). Eine alkalische Wismuthlösung (vergl. die Zuckerproben weiter unten) wird dagegen von dem Kreatinin nicht reduziert.

Setzt man einer verdünnten Kreatininlösung (oder auch dem Harn) einige Tropfen einer frisch bereiteten, stark verdünnten Nitroprussidnatriumlösung (spez. Gewicht 1,003) und dann einige Tropfen Natronlauge zu, so wird die Flüssigkeit rubinroth, aber binnen kurzem wieder gelb (Reaktion von WEYL²). Neutralisirt man die abgekühlte, gelb gewordene Lösung mit Essigsäure, so scheidet sich nach Umrührung ein krystallinischer Niederschlag von einer Nitrosoverbindung (C₄H₈N₄O₂) des Kreatinins ab (KRAMM³). Versetzt man dagegen die gelb gewordene Lösung mit überschüssiger Essigsäure und erhitzt, so färbt sie sich erst grünlich und dann blau (SALKOWSKI⁴). Zuletzt entsteht ein Niederschlag von Berlinerblau. Versetzt man eine Lösung von Kreatinin in Wasser (oder auch Harn) mit etwas wässriger Pikrinsäurelösung und einigen Tropfen verdünnter Natronlauge, so tritt sogleich schon bei Zimmertemperatur eine, mehrere Stunden anhaltende rothe Färbung auf, welche durch Säurezusatz in Gelb übergeht (Reaktion von JAFFÉ⁵). Aceton giebt eine mehr rothgelbe Farbe. Traubenzucker giebt mit dem Reagenz erst in der Wärme ein rothe Färbung.

Zur Darstellung von Kreatinin aus dem Harn stellt man gewöhnlich erst Kreatininchlorzink nach der Methode von NEUBAUER⁶) dar. Man versetzt 1 Liter Harn oder mehr mit Kalkmilch zu alkalischer Reaktion und darauf mit CaCl₂-Lösung, bis alle Phosphorsäure ausgefällt worden ist. Das Filtrat dampft man nach schwachem Ansäuern mit Essigsäure zum Syrup ein und mischt diesen noch warm mit 97 procentigem Alkohol (etwa 200 ccm auf je 1 Liter Harn). Nach etwa 12 Stunden wird filtrirt und das Filtrat erst mit ein wenig Natriumacetat und dann mit einer säurefreien Chlorzinklösung von

1) Zeitschr. f. analyt. Chem. **17**.

2) Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. **11**.

3) Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1897.

4) Zeitschr. f. physiol. Chem. **4**.

5) Ebenda **10**.

6) Annal. d. Chem. u. Pharm. **119**.

dem spez. Gewicht 1,20 (etwa 2 ccm auf je 1 Liter Harn) versetzt. Nach tüchtigem Umrühren lässt man 48 Stunden stehen, sammelt den Niederschlag auf einem Filtrum und wäscht mit Alkohol aus. Das Kreatininchlorzink löst man dann in heissem Wasser, kocht mit Bleioxydhydrat, filtrirt, entfärbt das Filtrat mit Thierkohle, trocknet ein, extrahirt den Rückstand mit starkem Alkohol (welcher das Kreatin ungelöst zurücklässt), verdunstet zur Krystallisation und krystallisirt aus Wasser um.

Zur Darstellung des Kreatinins aus dem Harn kann man als Fällungsmittel auch Quecksilberchloridlösung verwenden, entweder nach dem Vorgange von MALY oder von ST. JOHNSON¹⁾.

Quantitative
Bestimmung
nach
Neubauer-
Salkowski.

Die *quantitative Bestimmung des Kreatinins* geschieht nach der zur Darstellung desselben verwendeten NEUBAUER'schen Methode, am einfachsten mit den von SALKOWSKI²⁾ angegebenen Modifikationen. Von dem eiweissfreien (bezw. durch Sieden mit Säurezusatz von Eiweiss befreien) und zuckerfreien (bezw. mit Hefe vergährten) Harn macht man 240 ccm im Masseylinder mit Kalkmilch alkalisch, fällt mit CaCl_2 und füllt auf 300 ccm auf. Vom Filtrate misst man 250 ccm (= 200 ccm Harn) ab, neutralisirt oder macht sehr schwach sauer mit Essigsäure und verdampft auf etwa 20 ccm, die mit demselben Volumen absolutem Alkohol durchgerührt und dann ganz vollständig (durch Nachspülen der Schale mit Alkohol) in einen 100 ccm fassenden Masskolben, welcher vorher etwas Alkohol enthält, übergeführt werden. Nach hinreichendem Umschütteln und vollständigem Erkalten füllt man mit absolutem Alkohol genau bis zum Marke auf und lässt 24 Stunden stehen. Von dem Filtrate giesst man 80 ccm (= 160 ccm Harn) in ein Becherglas, setzt 0,5—1 ccm Chlorzinklösung hinzu und lässt das Becherglas, mit einer Glasplatte bedeckt, zwei bis drei Tage an einem kühlen Orte stehen. Den Niederschlag sammelt man auf einem kleinen, trockenen, vorher gewogenen Filtrum, wobei das Filtrat zum Nachspülen der Krystalle benutzt wird. Nach vollständigem Abtropfen aller Flüssigkeit wäscht man mit ein wenig Alkohol, bis das Filtrat keine Chlorreaktion mehr giebt, und trocknet bei 100° C. 100 Theile Kreatininchlorzink enthalten 62,44 Theile Kreatinin. Der Sicherheit wegen kann man auch den Gehalt an Zink durch Verdunsten mit Salpetersäure, Glühen, Extraktion des Zinkoxydes mit Wasser (um etwa anwesendes NaCl zu entfernen), Trocknen, Glühen und Wägen bestimmen. 22,4 Theile Zinkoxyd entsprechen 100 Theilen Kreatininchlorzink.

Methode von
Kolisch

KOLISCH³⁾ fällt ebenfalls mit Kalkmilch und CaCl_2 , filtrirt, macht das Filtrat schwach sauer mit Essigsäure, verdunstet zum Syrup und extrahirt mit Alkohol. Von dem Alkoholextrakte wird ein abgemessenes Volumen, welches einer bekannten Harnmenge entspricht, mit einer essigsäurehaltigen, alkoholischen Quecksilberchloridlösung gefällt. In dem mit absolutem Alkohol (dem etwas Natriumacetat und einige Tropfen Essigsäure zugesetzt sind) genau ausgewaschenen Niederschlage wird der Stickstoff nach KJELDAHL bestimmt. Durch Multiplikation der Stickstoffmenge mit 2,69 erhält man die Menge des Kreatinins. Die Quecksilberchloridlösung besteht aus 30 Theilen Sublimat, 1 Theil Natriumacetat, 125 Theilen Alkohol absolutus und 3 Tropfen Eisessig.

Xantho-
kreatinin.

Xanthokreatinin, $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}$. Diesen, zuerst von GAUTIER aus Fleischextrakt dargestellten Stoff hat MONARI im Hundeharne nach Injektion von Kreatinin in die Leibeshöhle und ebenso im Harn von Menschen nach mehrere Stunden anhaltenden, anstrengenden Märschen gefunden. Nach COLASANTI kommt es in verhältnissmässig reichlicher Menge im

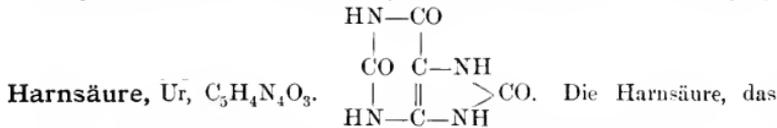
1) MALY, Annal. d. Chem. u. Pharm. **159**; JOHNSON, Proceed. Roy. Soc. **43**.

2) Zeitschr. f. physiol. Chem. **10** u. **14**.

3) Centralbl. f. innere Med. 1895.

Löweharn vor. STADTHAGEN¹⁾ hält das aus Menschenharn nach Muskelanstrengung isolirte Xanthokreatinin für unreines Kreatinin.

Das Xanthokreatinin stellt schwefelgelbe, cholesterinähnliche, dünne Blättchen von bitterem Geschmack dar. Es löst sich in kaltem Wasser und in Alkohol, liefert eine kristallisirende Verbindung mit Salzsäure und giebt Doppelverbindungen mit Gold- und Platinchlorid. Mit Chlorzink giebt es eine in feinen Nadeln kristallisirende Verbindung. Es wirkt giftig.



Diureid einer Trioxyakrylsäure, steht den Nukleïnbasen sehr nahe (vergl. Kap. 5) und kann als 2,6,8-Trioxypurin bezeichnet werden (E. FISCHER).

Die Harnsäure ist von HORBACZEWSKI²⁾ auf mehrfache Weise synthetisch dargestellt worden. Beim Zusammenschmelzen von Harnstoff und Glykokoll wird Harnsäure nach der Gleichung: $3\text{CON}_2\text{H}_4 + \text{C}_2\text{H}_5\text{NO}_2 = \text{C}_5\text{H}_4\text{N}_4\text{O}_3 + 2\text{H}_2\text{O} + 3\text{NH}_3$ gebildet, und bei dieser Harnsäure-synthese. Reaktion sollen Hydantoin und Biuret als intermediäre Produkte entstehen. Sie entsteht ferner auch beim Erhitzen von Trichlormilchsäure oder noch besser Trichlormilchsäureamid mit überschüssigem Harnstoff. Sieht man von den reichlichen Nebenprodukten (Cyanursäure, Kohlensäure etc.) ab, so lässt sich dieser Prozess durch die Gleichung: $\text{C}_3\text{Cl}_3\text{H}_4\text{O}_2\text{N} + 2\text{CON}_2\text{H}_4 = \text{C}_5\text{H}_4\text{N}_4\text{O}_3 + \text{H}_2\text{O} + \text{NH}_4\text{Cl} + 2\text{HCl}$ ausdrücken. Aus der Pseudoharnsäure, die um ein Molekül reicher an Wasser als die gewöhnliche Harnsäure ist, haben ferner E. FISCHER und ACH³⁾ durch Erhitzen mit Oxalsäure auf 145° C. Harnsäure darstellen können.

Bei starkem Erhitzen zersetzt sich die Harnsäure unter Bildung von Harnstoff, Cyanwasserstoff, Cyanursäure und Ammoniak. Beim Erhitzen mit konzentrierter Salzsäure im zugeschmolzenen Rohre auf 170° C. spaltet sie sich in Glykokoll, Kohlensäure und Ammoniak. Bei Einwirkung oxydirender Agenzien findet eine Spaltung und Oxydation statt, und es entstehen dabei entweder Mono- oder Diureide. Bei der Oxydation mit Bleihyperoxyd entstehen Kohlensäure, Oxalsäure, Harnstoff und Allantoin, welches letzteres Glyoxyldiureid ist (vergl. unten). Bei der Oxydation mit Salpetersäure entstehen zunächst in der Kälte Harnstoff und ein Monoureid, der Mesoxalylharnstoff oder das Alloxan: $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_4\text{O}_3 + \text{O} + \text{H}_2\text{O} = \text{C}_4\text{H}_2\text{N}_2\text{O}_4 + (\text{NH}_2)_2\text{CO}$. Beim Erwärmen mit Salpetersäure liefert das Alloxan Kohlensäure und Oxalylharnstoff oder Parabansäure, $\text{C}_3\text{H}_2\text{N}_2\text{O}_3$. Durch Aufnahme von Wasser geht die Parabansäure in die in dem Harn spurenweise vorkommende Oxalursäure, $\text{C}_3\text{H}_4\text{N}_2\text{O}_4$, über, welche ihrerseits leicht in Oxalsäure und Harnstoff sich spaltet. In alkalischer Lösung kann aus der Harnsäure unter Aufnahme von Wasser und Sauerstoff eine neue Säure, die Uroxansäure, $\text{C}_5\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_6$, die dann in Oxonsäure, $\text{C}_4\text{H}_5\text{N}_3\text{O}_4$ übergehen kann⁴⁾, entstehen.

Zersetzungs- und Oxydationsprodukte.

Die Harnsäure kommt am reichlichsten in dem Harn der Vögel und der beschuppten Amphibien vor, bei welchen Thieren die Hauptmasse des Stick-

1) GAUTIER, Bull. d. l'acad. de méd. (2) 15 u. Bull. de la soc. chim. (2) 48; MONARI, MALY's Jahresber. 17; COLASANTI, Arch. ital. de Biologie 15. Fasc. 3; STADTHAGEN, Zeitschr. f. klin. Med. 15.

2) Monatshefte f. Chem. 6 u. 8; vergl. auch BEHREND und ROOSEN, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 21.

3) Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 28.

4) Vergl. SUNDWIK, Zeitschr. f. physiol. Chem. 20.

Vorkommen
der Harn-
säure.

stoffes in dieser Form im Harne erscheint. Im Harne der fleischfressenden Säugethiere kommt die Harnsäure häufig vor, fehlt aber bisweilen vollständig. Im Harne der Pflanzenfresser kommt sie regelmässig, obwohl nur spurenweise, in dem Harne des Menschen dagegen in zwar grösserer, aber jedenfalls nur geringer und schwankender Menge vor. Die Harnsäure ist auch spurenweise in mehreren Organen oder Geweben, wie Milz, Luugen, Herz, Pankreas, Leber (besonders bei Vögeln) und Gehirn gefunden worden. Im Vogelblute soll sie nach MEISSNER regelmässig vorkommen. Im Menschenblute kommt sie unter normalen Verhältnissen nach ABELES spurenweise vor. Unter pathologischen Verhältnissen ist sie in vermehrter Menge im Blute bei Pneumonie und Nephritis (v. JAKSCH¹) u. A.), aber sonst von vielen Forschern besonders bei Leukämie und von einigen auch bei Arthritis gefunden worden. Harnsäure kommt übrigens in reichlicher Menge in Gichtknoten, gewissen Harnkonkrementen und im Guano vor. Im Harne der Insekten und einiger Schuecken, wie auch in den Flügeln einiger Schmetterlinge, deren weisse Farbe sie bedingt, ist sie auch nachgewiesen worden (HOPKINS²).

Die Menge der mit dem Harne ausgeschiedenen Harnsäure ist beim Menschen bedeutenden individuellen Schwankungen unterworfen, beträgt aber bei gemischter Kost im Mittel 0,7 g pro 24 Stunden. Das Verhältniss der Harnsäure zum Harnstoff bei gemischter Kost schwankt sehr bedeutend, wird aber gewöhnlich als Mittel gleich 1 : 50 à 1 : 70 gesetzt. Bei Neugeborenen und in den ersten Lebenstagen ist die Harnsäureausscheidung nach MAREŠ vermehrt und die Relation zwischen Harnsäure und Harnstoff etwa wie 1 : 13 — 14. SJÖQVIST³) fand bei Neugeborenen die Relation 1 : 6,42 — 17,1.

Grösse der
Harnsäure-
ausscheid-
ung

Hinsichtlich der Wirkung der Nahrung weiss man durch die Beobachtungen von RANKE, MAREŠ u. A., dass die Harnsäureausscheidung im Hungerzustande gering ist und nach Aufnahme von Nahrung, besonders eiweissreicher Nahrung, rasch ansteigt. MAREŠ fand das Minimum etwa in der 13. Stunde nach der letzten Nahrungsaufnahme und ein starkes Ansteigen etwa 2—5 Stunden nach Fleischnahrung. Dieses Ansteigen nach einer eiweissreichen Mahlzeit bringt HORBACZEWSKI in Verbindung mit der dabei regelmässig auftretenden Verdauungsleukocytose (s. unten). Uebrigens giebt man ziemlich allgemein aber nicht einstimmig an, dass die Menge der ausgeschiedenen Harnsäure bei vegeta-

1) MEISSNER, Cit. nach HOPPE-SEYLER, *Physiol. Chem.* S. 432; ABELES, *Wien. Med. Jahrbücher* 1887. Cit. nach MALY's Jahresber. 17; v. JAKSCH, über die klin. Bedeut. des Vorkommens der Harnsäure etc. *Prager Festschrift*. Berlin 1890; ferner *Zeitschr. f. Heilk.* 11 u. *Centrabl. f. innere Med.* 1896; vergl. ferner KLEMPERER, *deutsch. med. Wochenschr.* 1895.

2) *Philos. Trans. Roy. Soc.* 186. B. S. 661.

3) Vergl. *Lehrbuch der Pathologie des Stoffwechsels* von v. NOORDEN, 1893, S. 54, wo man eine sehr gute tabellarische Uebersicht über die Schwankungen in der Harnsäureausscheidung und der Relation Gesamtstickstoff: Harnsäurestickstoff findet; ferner MAREŠ, *Centrabl. f. d. med. Wissensch.* 1888; SJÖQVIST, *Nord. med. Arkiv* 1894.

bilischer Nahrung kleiner als bei Fleischnahrung ist, wo ihre Menge bis auf 2 g und darüber pro 24 Stunden ansteigen kann¹⁾.

Ueber den Einfluss von anderen Umständen wie auch von verschiedenen Stoffen auf die Harnsäureausscheidung sind die Angaben recht widersprechend, was theils daher rührt, dass die älteren Untersuchungen nach einer ungenauen Methode (der Methode von HEINTZ) ausgeführt wurden, und theils daher, dass die Grösse der Harnsäureausscheidung in erster Linie von individuellen Verschiedenheiten abhängig ist. So gehen z. B. die Angaben über die Wirkung des Wassertrinkens²⁾ und die Wirkung der Alkalien³⁾ sehr auseinander. Gewisse Arzneimittel, wie Chinin und Atropin vermindern, andere dagegen, wie das Pilocarpin und, wie es scheint, auch die Salicylsäure⁴⁾, vermehren die Harnsäureausscheidung. Nach HORBACZEWSKI⁵⁾ und seinen Schülern führen jene zu einer Verminderung und diese zu einer Vermehrung der Menge der Leukocyten im Blute.

Ueber das Verhalten der Harnsäureausscheidung in Krankheiten ist wenig Sicheres bekannt. In akuten, kritisch endenden Krankheiten soll die Harnsäure nach stattgefundener Krise in vermehrter Menge ausgeschieden werden; wogegen die ältere Annahme, dass die Harnsäure im Fieber regelmässig vermehrt werde, vielfach bestritten wird⁶⁾. Ebenso unsicher und einander widersprechend sind die Angaben über die Harnsäureausscheidung bei der Gicht⁷⁾ und bei Nephritis⁸⁾. In der Leukämie ist dagegen die Ausscheidung sowohl absolut wie im Verhältnis zu der des Harnstoffes gesteigert (RANKE, SALKOWSKI, FLEISCHER und PENTZOLDT, STADTHAGEN, STICKER, BOHLAND und SCHURZ⁹⁾ u. A.), und das Verhältniss zwischen Harnsäure und Harnstoff (Gesamtstickstoff in Harnstoff umgerechnet) kann dabei sogar auf 1 : 9 heraufgehen, während es im

Wirkung
verschiede-
ner Um-
stände auf
die Harn-
säureaus-
scheidung.

Harnsäure-
ausscheid-
ung.

1) RANKE, Beobacht. u. Vers. über die Ausscheid. der Harnsäure etc. München 1858; MARES, l. c.; HORBACZEWSKI, Wien, Sitzungsber. 100. Abth. 3. Rücksichtlich der Wirkung verschiedener Kost vergl. man ausser den oben citirten Verff. besonders A. HERMANN, Abhängigkeit der Harnsäureausscheidung von Nahrungs- und Genussmitteln etc. Arch. f. klin. Med. 43 und CAMERER, Zeitschr. f. Biolog. 33.

2) Vergl. SCHÖNDORFF, PFLÜGER's Arch. 46, wo man die einschlägige Litteratur findet.

3) Vergl. CLAR, Centralbl. f. d. med. Wiss. 1888; HAAG, Journ. of Physiol. 8 und A. HERMANN, Arch. f. klin. Med. 43.

4) Vergl. BOHLAND, cit. nach MALY's Jahresber. 26.

5) Wien, Sitzungsber. 100.

6) Vergl. v. NÖRDEN, Lehrbuch S. 211 u. 212; KÜHNAU, Zeitschr. f. klin. Med. 28; DUNIN und NOWACZEK, ebenda 32.

7) Vergl. LAQUER, über die Ausscheidungsverhältnisse der Alloxykörper, Wiesbaden 1896 (ausführliche Litteraturangaben); E. PFEIFFER, Berlin, klin. Wochenschr. 1896; MAGNUS-LEVY, ebenda; MALFATTI, Wien, klin. Wochenschr. 1896; HIS, Wien, med. Blätter 1896.

8) Vergl. v. JAKSCH, Zeitschr. f. Heilk. 11 u. Centralbl. f. innere Med. 1896; KÖLISCH und DOSTAL, Wien, klin. Wochenschr. 1895; GÉZA FODOR, MALY's Jahresber. 25; ZUELZER, Berlin, klin. Wochenschr. 1896.

9) RANKE, vergl. SCHMIDT's Jahrb. 1859; SALKOWSKI, VIRCHOW's Arch. 50; FLEISCHER und PENTZOLDT, Arch. f. klin. Med. 26; STADTHAGEN, VIRCHOW's Arch. 109; STICKER, Zeitschr. f. klin. Med. 14; BOHLAND und SCHURZ, PFLÜGER's Arch. 47.

normalen Zustande nach den Angaben verschiedener Forscher gleich 1 : 40 à 66 à 100 ist.

Die *Entstehung der Harnsäure* im Organismus. Durch die Zufuhr von Ammoniaksalzen wird die Harnsäurebildung bei Vögeln vermehrt (v. SCHRÖDER) und in derselben Weise wirkt bei ihnen auch der Harnstoff (MEYER und JAFFÉ), während umgekehrt im Säugethierorganismus, wie WÖHLER und FRERICHS¹⁾ für den Hund zeigten, die eingeführte Harnsäure mehr oder weniger vollständig in Harnstoff umgesetzt wird. Nach Exstirpation der Leber bei Gäusen beobachtete MINKOWSKI eine sehr bedeutende Abnahme der Harnsäureausscheidung, während die Ausscheidung des Ammoniaks in entsprechendem Grade vermehrt war. Es spricht dieses für eine Beteiligung des Ammoniaks an der Harnsäurebildung bei Vögeln; und da MINKOWSKI ferner nach der Leberexstirpation auch reichliche Mengeu Milchsäure im Harne der Thiere fand, wird es wahrscheinlich, dass bei den Vögeln die Harnsäure in der Leber, vielleicht durch eine Synthese aus Milchsäure und Ammoniak, entsteht. Amidosäuren — Leucin, Glykokoll und Asparaginsäure — vermehren ebenfalls die Harnsäureausscheidung bei Vögeln (v. KNIERIEM), ob aber die Amidosäuren dabei zuerst unter Abspaltung von Ammoniak zerfallen, ist noch unbekannt. Dass übrigens auch ein kleiner Theil der Harnsäure bei Vögeln von dem Hypoxanthin abstammen kann, hat v. MACH²⁾ gezeigt, und nach MINKOWSKI ist ein ähnlicher Ursprung der Harnsäure auch bei Säugethieren sehr wahrscheinlich.

Für die Annahme einer Harnsäurebildung aus Ammoniaksalzen in der Menschen- und Säugethierleber liegen noch keine Gründe vor. Dagegen scheint bei ihnen die Harnsäurebildung in bestimmter Beziehung zu den Kernnukleinen zu stehen. Aus nukleinreichen Geweben, wie z. B. Milzpulpa, und aus dem Milznuklein selbst hat HORBACZEWSKI³⁾ durch schwache Fäulniss, nachberige Oxydation mit Blut und darauf folgende Spaltung durch Sieden Harnsäure dargestellt. Wurde die Oxydation unterlassen, so erhielt er eine äquivalente Menge Xanthinkörper. Das aus der Milzpulpa dargestellte Nuklein bewirkte nach Einverleibung in den Thierkörper eine vermehrte Harnsäureausscheidung und dieselbe Wirkung kann auch nach den Erfahrungen vieler Forscher⁴⁾ die Verfütterung der an Kernnukleïn sehr reichen Thymusdrüse haben. Nach HORBACZEWSKI entsteht die Harnsäure hierbei nicht aus den Alloxurbasen als Zwischenstufen, sondern sämtliche Alloxurkörper entstehen aus den Nukleïnen — die Harn-

Entstehung
der Harn-
säure im
Organismus.

Harnsäure
und
Nukleïne.

1) v. SCHRÖDER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **2**; MEYER und JAFFÉ, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch **10**; WÖHLER und FRERICHS, Annal. d. Chem. u. Pharm. **65**.

2) MINKOWSKI, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **21**; v. KNIERIEM, Zeitschr. f. Biologie **13**; v. MACH, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **24**.

3) Wien. Sitzungsber. **100**.

4) Vergl. WEINTRAUD, Berlin. klin. Wochenschr. 1895 und DU BOIS-REYMOND's Arch. 1895; UMBER, Zeitschr. f. klin. Med. **29**; P. MAYER, Deutsch. med. Wochenschr. 1896; SMITH JEROME, Journ. of Physiol. **22**; HEISS u. SCHMOLL, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **37**.

säure, wenn der Spaltung eine Oxydation vorausgeht, und die Alioxurbasen bei Spaltung ohne Oxydation.

Die nach Einverleibung von Nukleïn in den Thierkörper oft auftretende vermehrte Harnsäureausscheidung leitet HORBACZEWSKI übrigens nicht direkt von einer Zersetzung des Nukleïns her. Sie kann nach ihm indirekt von der durch das Nukleïn hervorgerufenen Leukocytose herrühren. Nach HORBACZEWSKI stammt nämlich die Harnsäure hauptsächlich von dem Nukleïn der zerfallenden Leukocyten her, und je grösser der Gehalt des Blutes an solchen Formelementen ist, um so reichlicher muss der Zerfall derselben und dementsprechend auch die Harnsäureausscheidung werden. Mit dieser Annahme stehen nach ihm auch viele Erfahrungen über die Harnsäureausscheidung im besten Einklange. So ist z. B. die Harnsäureausscheidung stark vermehrt bei der Leukämie, bei welcher Krankheit das Blut abnorm reich an Leukocyten ist, und es sollen ferner solche Arzneimittel, welche die Leukocytenzahl vermehren, im Allgemeinen auch die Harnsäureausscheidung steigern¹⁾.

Beziehungen zu den Leukocyten.

Die Ansicht von HORBACZEWSKI, dass die Harnsäure ein Produkt des Zerfalles der Leukocyten sei, ist also eine sehr zusagende. Der stringente Beweis für dieselbe ist indessen, wie schon MAREŠ hervorhob, noch nicht geliefert worden. Es ist nicht bewiesen, dass jede Steigerung der Leukocytenzahl eine vermehrte Harnsäureausscheidung zur Folge hat, und man hat sogar nicht immer nach Nukleïnfütterung eine solche beobachtet²⁾.

Hinsichtlich des Organes oder derjenigen Organe, in welchen die Harnsäurebildung geschieht, lässt sich wenig Sicheres sagen.

Nach der Exstirpation der Nieren bei Schlangen (ZALESKY) und Vögeln (v. SCHRÖDER³⁾) hat man eine Anhäufung von Harnsäure in Blut und Geweben beobachtet. Dass die Niere bei diesen Thieren also jedenfalls nicht das ausschliessliche Organ der Harnsäurebildung sein kann, ist hiermit bewiesen, und irgend welche direkten Beweise für eine Harnsäurebildung in den Nieren hat man zur Zeit noch nicht erbracht. Eine direkte Beziehung der Milz zu der Harnsäurebildung auch beim Menschen haben dagegen mehrere Forscher wahrscheinlich zu machen versucht. Nach den Untersuchungen HORBACZEWSKI's scheint indessen diese Beziehung mehr indirekter Art zu sein, indem sie nämlich in nahem Zusammenhange mit der Bedeutung der Milz für die Neubildung der Leukocyten stehen soll. Wenn die Harnsäure bei Menschen und Säugthieren, wie man allgemein annimmt, hauptsächlich von dem Nukleïn herrührt,

Organe der Harnsäurebildung.

1) Ueber die Erklärung des abweichenden Verhaltens des Antifebris und Antipyris, vergl. man HORBACZEWSKI l. c.

2) MAREŠ, Wien. Sitzungsber. **101** und: Zur Theorie der Harnsäurebildung etc. Prag 1892. (Carl Bellman). Vergl. auch MILROY und MALCOLM, Journ. of Physiol. **23**. GUMLICH, Zeitschr. f. physiol. Chem. **18** und STADTHAGEN, VIRCHOW'S Arch. **109**.

3) ZALESKY, Untersuchungen über den uranischen Prozess, Tübingen 1865. Cit. nach HERMANN'S Handb. **5**. Thl. 1. S. 305 (wo man auch weitere Litteraturangaben findet); v. SCHRÖDER, DE BOIS REYMOND'S Arch. 1880. Suppl. Bd. und LUDWIG-Festschrift 1887.

dürfte ihre Entstehung wohl auch überall, wo ein Zerfall nukleinhaltiger Gewebe geschieht, zu suchen sein, wenn sie auch nach HORBACZEWSKI in erster Linie aus dem Zerfalle der Leukocyten hervorgeht. Für die Annahme einer Harnsäurebildung in der Leber des Menschen und der Säugethiere liegen noch keine stichhaltigen Gründe vor, wogegen eine Harnsäurebildung in der Leber bei Vögeln, wie schon oben gesagt, durch die Untersuchungen MINKOWSKI's im höchsten Grade wahrscheinlich geworden ist.

Harnstoff-
bildung aus
Harnsäure.

Nach den Untersuchungen von FRERICHS und WÖHLER soll die in den Säugethierorganismus eingeführte Harnsäure zum grossen Theil in Harnstoff übergehen und nach WIENER soll bei dem Zerfallen der Harnsäure beim Kaninchen Glykokoll als Zwischenstufe auftreten. Da nun ferner nach SALASKIN und LOEWI (vergl. oben) die Leber Harnstoff oder eine nahestehende Substanz aus Glykokoll zu erzeugen vermag, ist es also wohl möglich, dass die Leber ein Organ ist, in welchem die Harnsäure unter Harnstoffbildung zerlegt werden kann, eine Annahme, die mit den Beobachtungen von CHASSEVANT und RICHET¹⁾ und von ASCOLI im Einklange ist.

Eigenschaften und Reaktionen der Harnsäure. Die reine Harnsäure ist ein weisses, geruch- und geschmackloses, aus sehr kleinen rhombischen Prismen oder Täfelchen bestehendes Pulver. Die unreine Säure erhält man leicht in etwas grösseren, gefärbten Krystallen.

Harnsäure-
krystalle.

Bei rascher Krystallisation entstehen kleine, nur mit dem Mikroskope sichtbare, anscheinend ungefärbte, dünne, vierseitige rhombische Tafeln, welche durch Abrundung der stumpfen Winkel oft spulförmig erscheinen. Bisweilen sind die Täfelchen sechseckig, unregelmässig ausgezogen; in anderen Fällen sind sie rektangulär, mit theils geraden, theils gezackten Seiten und in anderen Fällen wiederum zeigen sie noch mehr unregelmässige Formen, sogen. Dumbbells etc. Bei langsam stattfindender Krystallisation, wie z. B. wenn der Harn ein Sediment absetzt oder mit einer Säure versetzt worden ist, scheiden sich grössere, stets gefärbte Krystalle aus. Mit dem Mikroskope betrachtet, erscheinen diese Krystalle stets gelb oder gelbbraun gefärbt. Die gewöhnlichste Form ist die Wetzsteinform, entstanden durch Abrundung der stumpfen Winkel der rhombischen Tafel. Die Wetzsteine sind vielfach, zu zweien oder mehreren sich kreuzend, mit einander verwachsen. Ausserdem kommen auch Rosetten von prismatischen Krystallen, unregelmässige Kreuze, braungefärbte, rauhe, in Nadeln oder Prismen zerfallende Krystallmassen nebst verschiedenen anderen Formen vor.

Die Harnsäure ist unlöslich in Alkohol und Aether, ziemlich leichtlöslich in siedendem Glycerin, sehr schwerlöslich in kaltem (14 000—16 000 Theilen) und schwerlöslich in siedendem Wasser (in 1800—1600 Theilen). In Wasser von 40° C. löst sie sich im Verhältnisse 1 : 2400 (SMALE). Salzsäure löst

¹⁾ WIENER, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **40**; CHASSEVANT und RICHET, Compt. rend. soc. biol. **49**; ASCOLI, PFLÜGER's Arch. **72**.

sie etwas besser als Wasser. Von einer heißen Lösung von Natriumdiphosphat wird die Harnsäure gelöst, und bei Gegenwart von überschüssiger Harnsäure entstehen dabei Monophosphat und saures Urat. Das Natriumdiphosphat soll nach der gewöhnlichen Ansicht auch ein Lösungsmittel für die Harnsäure im Harn sein, während diese nach SMALE nur sehr wenig von dem Monophosphate gelöst wird. Ein wichtiges Lösungsmittel ist nach RÜDEL¹⁾ der Harnstoff. 1000 ccm einer 2prozentigen Harnstofflösung können nämlich im Mittel 0,529 g Harnsäure lösen, und bei einer täglichen Harnmenge von 1500—2000 ccm und einem Harnstoffgehalte von 2 p. c. würde also der Harnstoff allein im Stande sein, die Lösung fast der gesammten ausgeschiedenen Harnsäuremenge zu bewirken. Die Harnsäure wird nicht nur von Alkalien und Alkalikarbonaten, sondern auch von mehreren org. Basen, wie Aethyl- und Propylamin, Piperidin und Piperazin gelöst. Von konzentrierter Schwefelsäure wird die Harnsäure ohne Zersetzung gelöst. Von Pikrinsäure wird sie nach JAFFÉ²⁾ sehr vollständig aus dem Harn gefällt. Mit Phosphorwolframsäure giebt sie bei Gegenwart von Salzsäure einen chokoladebraunen Niederschlag.

Löslichkeit.

Die Harnsäure ist zweibasisch und bildet dementsprechend zwei Reihen von Salzen, neutrale und saure. Nach BENCE JONES³⁾ sollen auch übersaure Verbindungen, Quadrurate von der allgemeinen Formel $C_5H_3MN_4O_3 \cdot C_5H_4N_4O_3$ vorkommen.

Von den Alkaliuraten lösen sich die neutralen Kalium- und Lithiumsalze am leichtesten, das saure Ammonsalz am schwersten. Die sauren Alkaliurate sind sehr schwerlöslich und scheiden sich aus konzentrierteren Harnen beim Erkalten als Sediment (Sedimentum lateritium) aus. Die Salze mit alkalischen Erden sind sehr schwerlöslich.

Salze.

Wird ein wenig Harnsäure in Substanz in einer Porzellanschale mit ein paar Tropfen Salpetersäure versetzt, so löst sich die Harnsäure unter starker Gasentwicklung beim Erwärmen, und nach dem vollständigen Eintrocknen auf dem Wasserbade erhält man einen schön rothen Rückstand, welcher bei Zusatz von ein wenig Ammoniak eine (aus purpursauem Ammon oder Murexid herführende) schön purpurrothe Farbe annimmt. Setzt man statt des Ammoniaks ein wenig Natronlauge (nach dem Erkalten) zu, so wird die Farbe mehr blau oder blauviolett. Diese Farbe verschwindet rasch beim Erwärmen (Unterschied von gewissen Xanthinstoffen). Die nun beschriebene Reaktion nennt man die *Murexidprobe*.

Murexidprobe.

Wird die Harnsäure durch vorsichtige Salpetersäureeinwirkung in Alloxan übergeführt und die überschüssige Säure vorsichtig verjagt, so erhält man mit einigen Tropfen konzentrierter Schwefelsäure und käuflichen (thiophenhaltigen) Benzols eine blaue Färbung (Reaktion von DENIGÈS⁴⁾).

Reaktion von Denigès.

1) SMALE, Centralbl. f. Physiol. 9; RÜDEL, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 30.

2) Zeitschr. f. physiol. Chem. 10.

3) Cit. nach HALLIBURTON und Kaiser, Lehrb. d. chem. Physiol. und Pathol. S. 759.

4) Journ. de Pharm. et de Chim. 18, cit. nach MALY's Jahresber. 18.

Die Harnsäure reduziert eine alkalische Wismutblösung nicht, reduziert dagegen eine alkalische Kupferoxydhydratlösung. Bei Gegenwart von nur wenig Kupfersalz erhält man dabei einen aus harnsaurem Kupferoxydul bestehenden, weissen Niederschlag. Bei Gegenwart von mehr Kupfersalz scheidet sich rothes Oxydul aus. Die Verbindung der Harnsäure mit Kupferoxydul entsteht ebenfalls, wenn man Kupfersalz in alkalischer Lösung bei Gegenwart von Urat mit Glukose oder Bisulfit reduziert.

Reduzierende
Eigen-
schaften.

Schiff's
Reaktion.

Versetzt man eine Lösung von Harnsäure in alkalikarbonathaltigem Wasser mit Magnesiamixtur und setzt darauf Silbernitratlösung hinzu, so entsteht ein gelatinöser Niederschlag von Silbermagnesiumurat. Bringt man auf Filtrirpapier, welches man vorher mit Silbernitratlösung benetzt hat, einen Tropfen einer Lösung von Harnsäure in kohlenurem Natron, so entsteht durch Reduktion des Silberoxydes ein braunschwarzer oder, bei Anwesenheit von nur 0,002 mg Harnsäure, ein gelber Fleck (SCHIFF'S REAKTION).

Darstellung
der Harn-
säure.

Darstellung der Harnsäure aus dem Harn. Normalen, filtrirten Harn versetzt man mit Salzsäure, 20–30 ccm Salzsäure von 25 p. c. auf je 1 Liter Harn. Nach 48 Stunden sammelt man die Krystalle und reinigt sie durch Auflösung in verdünntem Alkali, Entfärbung mit Thierkohle und Ausfällung mit Salzsäure. Grössere Mengen Harnsäure erhält man leicht aus Schlangenkrementen durch Kochen derselben mit verdünnter Kalilauge von 5 p. c., bis kein Ammoniak mehr entweicht. In das Filtrat leitet man Kohlensäure, bis es kaum noch alkalisch reagirt, löst das ausgeschiedene und gewaschene saure Kaliumurat in Kalilauge und fällt die Harnsäure durch Eingiessen des Filtrates in überschüssige Salzsäure.

Quantitative Bestimmung der Harnsäure im Harn. Die ältere, von HEINTZ herrührende Methode giebt selbst nach der neueren Modifikation derselben ungenaue Resultate und wird deshalb hier nicht weiter besprochen.

Methode von
Salkowski
und Ludwig.

Die Methode von SALKOWSKI und LUDWIG¹⁾ besteht in den Hauptzügen darin, dass man die Harnsäure mit Silbernitratlösung aus dem mit Magnesiamixtur versetzten Harn fällt und die aus der Silberfällung freigemachte Harnsäure wägt. Bei Harnsäurebestimmungen nach dieser Methode arbeitet man oft nach folgendem, von E. LUDWIG herrührenden Verfahren, welches folgende Lösungen erfordert.

Erforder-
liche Lös-
ungen.

1. Eine ammoniakalische Silbernitratlösung, welche im Liter 26 g Silbernitrat und eine zur vollständigen Wiederauflösung des bei Ammoniakzusatz zuerst entstandenen Niederschlages erforderliche Menge Ammoniak enthält. 2. Magnesiamixtur. Man löst 100 g krystallisirtes Chlormagnesium in Wasser, setzt erst so viel Ammoniak hinzu, dass die Flüssigkeit stark danach riecht, und dann eine zur Auflösung des Niederschlages erforderliche Menge Chlorammonium und füllt zuletzt zum Liter auf. 3. Eine Lösung von Schwefelnatrium. Man löst 10 g Actznatron, welches frei von Salpetersäure und salpetriger Säure ist, in 1 Liter Wasser. Von dieser Lösung wird die Hälfte mit Schwefelwasserstoff vollständig gesättigt und dann mit der anderen Hälfte wieder vereinigt.

Die Konzentration der drei Lösungen ist so gewählt, dass je 10 ccm derselben für 100 ccm Harn vollständig ausreichen.

Von dem filtrirten, eiweissfreien — bezw. durch Aufkochen nach Zusatz einiger Tropfen Essigsäure von Eiweiss befreiten — Harn giesst man in ein

¹⁾ SALKOWSKI, VIRCHOW'S Arch. **52**, PFLÜGER'S Arch. **5** u. Practicum der physiol. u. pathol. Chem. Berlin 1893; LUDWIG, Wien. med. Jahrb. 1884 u. Zeitschr. f. anal. Chem. **24**.

Becherglas, je nach der Konzentration des Harnes, 100—200 ccm. In einem anderen Gefässe mischt man dann 10, bezw. 20 ccm Silberlösung mit 10, bezw. 20 ccm Magnesiamixtur und setzt Ammoniak, wenn nöthig auch etwas Chlorammonium, bis das Gemenge wieder klar geworden ist, zu. Diese Lösung mischt man nun unter Umrühren mit dem Harn und lässt das Gemenge eine halbe bis eine Stunde ruhig stehen. Nachdem man sich davon überzeugt hat, dass die Lösung Silbersalz im Ueberschuss enthält, sammelt man den Niederschlag auf einem Saugfiltrum, wäscht mit ammoniakhaltigem Wasser aus und bringt ihn dann mit Hilfe eines Glasstabes und der Spritzflasche, ohne das Filtrum zu beschädigen, in dasselbe Becherglas zurück. Nun erhitzt man 10, bezw. 20 ccm der Schwefelalkalilösung, welche vorher mit ebensoviel Wasser verdünnt worden, zum Sieden, lässt diese Lösung durch das oben erwähnte Filtrum in das Becherglas, welches die Silberfällung enthält, einfließen, wäscht mit heissem Wasser nach und erwärmt, unter Umrühren des Inhaltes, das Becherglas einige Zeit in dem Wasserbade. Nach dem Erkalten filtrirt man in eine Porzellanschale, wäscht mit heissem Wasser nach, säuert das Filtrat mit etwas Salzsäure an, dampft auf etwa 15 ccm ein, setzt noch einige Tropfen Salzsäure zu und lässt 24 Stunden stehen. Die nach dieser Zeit auskrystallisirte, auf einem kleinen, gewogenen Filtrum gesammelte Harnsäure wäscht man mit Wasser, Alkohol, Aether, Schwefelkohlenstoff und wiederum Aether aus, trocknet bei 100—110° C. und wägt. Für je 10 ccm des wässerigen Filtrates muss man der direkt gefundenen Harnsäuremenge 0,00048 g zuzählen. Statt des gewogenen Papierfilters ist es besser, eines von LUDWIG konstruirten, mit Glaswolle beschickten, in ausführlicheren Handbüchern beschriebenen Glasrohres sich zu bedienen. Zu starkes oder zu langdauerndes Erwärmen mit dem Schwefelalkali ist zu vermeiden, weil sonst ein Theil der Harnsäure zersetzt wird.

Methode von
Salkowski
und Ludwig.

SALKOWSKI weicht von diesem Verfahren darin ab, dass er den Harn erst mit Magnesiamixtur (50 ccm auf 200 ccm Harn) fällt, mit Wasser auf 300 ccm auffüllt, filtrirt und vom Filtrate 200 ccm mit 10—15 ccm einer 3prozentigen Lösung von Silbernitrat fällt. Den Silberniederschlag schleimt er in 200—300 ccm mit einigen Tropfen Salzsäure angesäuerten Wassers auf, zersetzt ihn mit Schwefelwasserstoff, erhitzt zum Sieden, kocht das Schwefelsilber mit Wasser aus, filtrirt, konzentriert bis auf wenige ccm, setzt 5—8 Tropfen Salzsäure hinzu und lässt bis zum nächsten Tage stehen.

Verfahren
nach
Salkowski.

Die Methode von HOPKINS¹⁾ basirt auf der vollständigen Fällbarkeit der Harnsäure als Ammoniumurat aus dem Harn beim Sättigen desselben mit Ammoniumchlorid. Der Harn wird mit Chlorammonium (auf je 100 Harn 30 g) gesättigt und nach zwei Stunden wird filtrirt. Man wäscht mit gesättigter Chlorammoniumlösung aus, bringt den Niederschlag mit siedendem Wasser in ein kleines Becherglas über und zersetzt in der Wärme mit Salzsäure. Die ausgeschiedene Harnsäure wird wie bei der Methode von LUDWIG-SALKOWSKI gewogen, und für je 15 ccm Mutterlauge zählt man dabei der gewogenen Harnsäure 1 mg. zu. Die Harnsäure in dem Ammoniumurate kann auch durch Titration mit Kaliumpermanganat bestimmt werden, wobei man jedoch das Filtrum mit dem Urat erst mit gesättigter Ammoniumsulfatlösung chlorfrei waschen muss. Man spült darauf den Niederschlag mit heissem Wasser (im Ganzen 100 ccm) in einen Kolben hinab, lässt auf 20° C. erkalten und setzt dann 15 ccm konzentrierte Schwefelsäure (1,84 sp. Gew.) hinzu. Das Gemenge nimmt hierbei die

Methode von
Hopkins.

1) Journ. of Path. u. Bacteriol. 1893 u. Proceed. Roy. Soc. 52.

Temperatur von 60—63° C. an, und wenn man bei dieser Temperatur mit einer $\frac{N}{20}$ Kaliumpermanganatlösung titriert, so entspricht nach FOLIN 1 ccm Permanganatlösung konstant und genau 3,75 mg Harnsäure (HOPKINS erhielt ebenfalls die Zahl 3,75, RITTER¹⁾ dagegen die Zahl 3,61 mg Harnsäure). Die HOPKINSsche Methode soll ebenso genaue Resultate wie die von SALKOWSKI-LUDWIG geben. Nach FOLIN ist es nicht nothwendig, den Harn mit Ammoniumsalz zu sättigen, was indessen den Erfahrungen von Anderen widerspricht, und er hat das Verfahren durch Auställen mit nur 10 prozentigem Ammoniumsulfat wesentlich abgekürzt.

Methode
von
Hopkins

Bezüglich der verschiedenen Modifikationen der nun beschriebenen Methoden wie auch hinsichtlich der zahlreichen anderen, vorgeschlagenen Methoden der Harnsäurebestimmung wird auf ausführlichere Handbücher, namentlich auf das Werk von HUPPERT-NEUBAUER hingewiesen.

Xanthinstoffe (Alloxurbasen). Die im Menschenharn gefundenen Alloxurbasen (Purinbasen) sind *Xanthin*, *Guanin*, *Hypoxanthin*, *Adenin*, *Paraxanthin*, *Heteroxanthin*, *Episarkin*, *Epiguanin*, *1-Methylxanthin*, und *Karnin*. Das Vorkommen von Guanin und Karnin (nach POUCHET) ist jedoch nach KRÜGER und SALOMON²⁾ nicht sicher erwiesen. Die Menge sämtlicher dieser Stoffe im Harn ist äusserst gering und bei verschiedenen Individuen schwankend. FLATOW und REITZENSTEIN³⁾ fanden in der Tagesmenge Harn 15,6—45,1 mg. Vermehrt ist die Menge der Alloxurbasen im Harn regelmässig nach Verfütterung von Kernnukleinen und nach einem reichlichen Zerfall von Leukozyten. Besonders vermehrt ist ihre Menge bei der Leukämie. Ueber die Menge dieser Stoffe in verschiedenen Krankheiten liegt übrigens eine Menge von Beobachtungen vor, die indessen, infolge der oft unzuverlässigen Bestimmungsmethoden, noch nicht sicher verwertbar sind. Uebrigens ist zu bemerken, dass die drei Alloxurbasen, Heteroxanthin, Paraxanthin und 1-Methylxanthin, welche die Hauptmasse der Harnalloxurbasen darstellen, nach den Untersuchungen von ALBANESE, BONDZYNSKI und GOTTLIEB, E. FISCHER, M. KRÜGER und G. SALOMON aus den in unseren Genussmitteln vorkommenden Stoffen Theobromin, Koffein und Theophyllin im Körper entstehen. Da die vier eigentlichen Nukleinbasen und das Karnin schon in dem Vorigen (Kap. 5 u. 11) abgehandelt worden sind, bleibt es hier nur übrig, die besonderen Harnxanthinstoffe zu besprechen.

Xanthin-
körper.

Heteroxanthin, $C_6H_6N_4O_2 = 7$ -Monomethylxanthin ist zuerst von SALOMON⁴⁾ im Harn nachgewiesen worden. Das Heteroxanthin ist identisch mit demjenigen Monomethylxanthin, welches nach Verfütterung von Theobromin oder Koffein in den Harn übergeht.

1) FÖLIN, Zeitschr. f. physiol. Chem. **24**; RITTER, ebenda **21**.

2) Zeitschr. f. physiol. Chem. **24**; POUCHET, Contributions à la connaissance des matières extractives de Purine, These Paris 1880; cit. nach HUPPERT-NEUBAUER, S. 333 u. 335.

3) Deutsch. med. Wochenschr. 1897.

4) ALBANESE, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **35**; BONDZYNSKI und GOTTLIEB, ebenda **36** u. Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. **28**; E. FISCHER, ebenda **30**, S. 2405; KRÜGER und SALOMON, Zeitschr. f. physiol. Chem. **26**.

5) DU BOIS-REYMOND's Arch. 1885. Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. **18**. Zeitschr. f. physiol. Chem. **11**.

Das Heteroxanthin krystallisirt in glänzenden Nadeln und löst sich schwer in kaltem Wasser (1592 Th. bei 18° C.). Es ist leicht löslich in Ammoniak und Alkalien. Das krystallisirende Natriumsalz ist in starker Lauge (33 p. c.) unlöslich und löst sich schwer in Wasser. Das Chlorid krystallisirt schön, ist verhältnissmässig schwerlöslich und wird von Wasser leicht in die freie Base und Salzsäure zerlegt. Das Heteroxanthin wird gefällt von Kupfersulfat und Bisulfid, Quecksilberchlorid, Bleiessig und Ammoniak und von Silbernitrat. Die Silberverbindung löst sich verhältnissmässig leicht in verdünnter, warmer Salpetersäure; sie krystallisirt in kleinen rhombischen Blättchen oder Prismen, oft zu zweien verwachsen und so recht charakteristische, krenzförmige Figuren bildend. Das Heteroxanthin giebt nicht die Xanthinreaktion, wohl aber die WEIDEL'sche Reaction besonders nach FISCHER's Verfahren (vergl. Kap. 5).

Heteroxanthin.

1-Methylxanthin, $C_8H_8N_4O_2$ ist zuerst von KRÜGER und dann von KRÜGER und SALOMON¹⁾ aus dem Harn isolirt und näher untersucht worden. Es ist in kaltem Wasser schwer, in Ammoniak und Natronlauge leicht löslich und giebt keine schwer lösliche Natriumverbindung. In verdünnten Säuren ist es leicht löslich. Das Chlorid wird von Wasser in die Base und Salzsäure zerlegt. Das 1-Methylxanthin giebt krystallisirende Platin- und Gold-doppelsalze. Es wird nicht von Bleiessig und in reinem Zustande auch nicht von ammoniakalischem Bleiessig gefällt. Mit Ammoniak und Silbernitrat giebt es eine gelatinöse Fällung. Die aus Salpetersäure krystallisirende Silbernitratverbindung stellt zu Rosetten vereinigte Nadelchen dar. Bei der Xanthinprobe mit Salpetersäure giebt es nach Zusatz von Natronlauge Orangefärbung. Giebt die WEIDEL'sche Reaction (nach FISCHER's Verfahren) schön.

1-Methylxanthin.

Paraxanthin, $C_7H_8N_4O_2$ = 1,7-Dimethylxanthin, Urothecobromin (THUDICHUM) ist zuerst von THUDICHUM und SALOMON²⁾ aus dem Harn isolirt worden. Es krystallisirt schön in sechseckigen Tafeln oder in Nadeln. Die Natriumverbindung krystallisirt in rechtwinkligen Tafeln und Prismen und ist wie die Heteroxanthinverbindung in Lauge von 33 p. c. unlöslich. Aus der in Wasser gelösten Natriumverbindung scheidet es sich bei der Neutralisation krystallinisch aus. Das Chlorid ist leichtlöslich und wird von Wasser nicht zersetzt. Das Chlorplatinat krystallisirt sehr schön. Quecksilberchlorid fällt erst im Ueberschuss und nach längerer Zeit. Die Silbernitratverbindung scheidet sich aus heisser Salpetersäure beim Erkalten als weisse seidenglänzende Krystallbüschel aus. Es giebt die WEIDEL'sche Reaction, nicht aber die Xanthinprobe mit Salpetersäure und Alkali.

Paraxanthin.

Episarkin nennt BALKE einen Xanthinkörper, welcher in Menschenharn vorkommt. Denselben Stoff hat SALOMON³⁾ im Schweine- und Hundeharn wie auch im Harn bei Leukämie ebenfalls beobachtet. Als wahrscheinliche Formel für das Episarkin giebt BALKE $C_8H_8N_4O$ an. Das Episarkin ist fast vollständig unlöslich in kaltem Wasser, löst sich schwer in heissem, kann aber aus ihm in langen feinen Nadeln gewonnen werden. Es giebt weder die Xanthinreaktion mit Salpetersäure noch die WEIDEL'sche Reaction. Mit Salzsäure und Kaliumchlorat giebt es einen weissen Rückstand, der von Ammoniakdampf violett wird. Giebt keine schwerlösliche Natriumverbindung. Die Silberverbindung ist schwerlöslich in Salpetersäure.

Episarkin.

Epiguanin, $C_6H_7N_5O_2$ = 7-Methylguanin (KRÜGER und SALOMON) wurde zuerst von KRÜGER⁴⁾ aus dem Harn dargestellt. Es krystallisirt, ist schwer löslich in heissem Wasser oder in Ammoniak. Aus der heissen Lösung in 33 p. c. Natronlauge krystallisiren in der Kälte breite, glänzende Nadeln. Es löst sich leicht in Salzsäure oder Schwefelsäure. Giebt ein charakteristisches, in sechsseitigen Prismen krystallisirendes Chloroplatinat. Es wird weder von Bleiessig noch von Bleiessig und Ammoniak gefällt. Silbernitrat und Ammoniak geben eine gelatinöse Fällung. Giebt die Xanthinprobe mit Salpetersäure und Alkali. Zu der WEIDEL'schen Probe (nach FISCHER) verhält es sich wie das Episarkin.

Epiguanin

Zur Darstellung der Alloxurbasen aus dem Harn übersättigt man den letzteren mit Ammoniak und fällt das Filtrat mit Silbersalzlösung. Der Niederschlag wird dann mit Schwefelwasserstoff zersetzt. Die siedend heiss abfiltrirte Flüssigkeit wird zur Trockne verdunstet und der eingetrocknete Rückstand mit Schwefelsäure von 3 p. c. behandelt. Es werden dabei die Xanthinstoffe gelöst, während die Harnsäure ungelöst zurückbleibt. Das neue Filtrat übersättigt man mit Ammoniak und fällt mit Silbernitratlösung. Will man statt mit Silber-

Darstellung der Xanthinkörper aus dem Harn.

1) KRÜGER, DU BOIS-REYMOND's Arch. 1894; mit SALOMON, Zeitschr. f. physiol. Chem. **24**.

2) THUDICHUM, Grundzüge d. anal. und klin. Chemie, Berlin 1886; SALOMON, DU BOIS-REYMOND's Arch. 1882 u. Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. **16** u. **18**.

3) BALKE, Zur Kenntniss der Xanthinkörper. Inaug.-Diss. Leipzig 1893; SALOMON, Zeitschr. f. physiol. Chem. **18**.

4) DU BOIS-REYMOND's Arch. 1894; KRÜGER und SALOMON, Zeitschr. f. physiol. Chem. **24** u. **26**.

lösung nach KRÜGER und WULFF¹⁾ mit Kupferoxydul fallen, so erhitzt man den Harn zum Sieden und setzt unmittelbar nach einander auf je 1 Liter Harn 100 cem einer 50 procentigen Natriumbisulfatlösung und 100 cem einer 12 procentigen Kupfersulfatlösung hinzu. Den vollständig ausgewaschenen Niederschlag zerlegt man mit Salzsäure und Schwefelwasserstoff. Die Harnsäure bleibt grösstentheils auf dem Filtrum. Hat man ein Gemenge der Silberverbindungen der Basen (vergl. oben), so wird dieses ebenfalls mit Salzsäure zerlegt. Nähere Angaben über die weitere Verarbeitung der Lösung der Salzsäureverbindungen findet man bei KRÜGER und SALOMON (Zeitschr. f. physiol. Chemie. 26).

Quantitative Bestimmung der Alloxurbasen nach SALKOWSKI²⁾. 400 bis 600 cem des eiweissfreien Harnes werden, wie oben S. 445 bei der Beschreibung der Harnsäurebestimmung nach SALKOWSKI angegeben wurde, erst mit Magnesiummischung und dann mit einer Silbernitratlösung von 3 p. c. vollständig gefällt. Der vollständig ausgewaschene Silberniederschlag wird in etwa 600—800 cem Wasser unter Zusatz von einigen Tropfen Salzsäure mit Schwefelwasserstoff zersetzt, zum Sieden erhitzt, heiss filtrirt und dann, zuletzt auf dem Wasserbade völlig zur Trockne verdunstet. Den Rückstand zieht man mit 25—30 cem heisser Schwefelsäure von etwa 3 p. c. aus, lässt 24 Stunden stehen, filtrirt von der Harnsäure ab, wäscht aus, macht das Filtrat ammoniakalisch, fällt die Xanthinstoffe wieder mit Silbernitrat aus, sammelt den Niederschlag auf ein kleines, chlorfreies Filtrum, wäscht sorgfältig aus, trocknet, äschert vorsichtig ein, löst die Asche in Salpetersäure und titirt mit Rhodanammium nach VOLHARD. Die Rhodanammiumlösung soll im Liter 1,2—1,4 g enthalten und ihr Titer wird mit einer Silbernitratlösung gestellt. 1 Theil Silber entspricht 0,277 g Alloxurbasenstickstoff, resp. 0,7381 g Alloxurbasen. Nach dieser Methode kann man die Harnsäure und die Alloxurbasen gleichzeitig in derselben Harnportion bestimmen³⁾.

Methode von
Salkowski.

Verfahren
von
Malfatti.

MALFATTI⁴⁾ bestimmt den Alloxurbasenstickstoff in dem von der Harnsäure getrennten salzsiurehaltigen Filtrate. Dieses letztere wird nämlich erst mit Magnesia bis zur Vertreibung alles Ammoniaks eingedampft und dann zur KJELDAHL-Bestimmung verwendet.

Man hat auch den Alloxurbasenstickstoff als Differenz zwischen dem Harnsäurestickstoff und dem gesammten Alloxurkörperstickstoff des Silberniederschlages bestimmt (CAMERER, ARNSTEIN⁵⁾). Gegen dieses Verfahren ist eingewendet worden (SALKOWSKI), dass es nicht möglich ist, aus dem Silberniederschlage alles Ammoniak durch Auswaschen zu entfernen. Nach ARNSTEIN⁶⁾ soll man dies indessen leicht durch Kochen des Niederschlages mit Wasser und etwas Magnesia erreichen können, und unter diesen Umständen dürfte auch diese Methode ganz brauchbar sein. Den Stickstoff bestimmt man nach KJELDAHL. Der Harnsäurestickstoff, mit 3 multipliziert, giebt die Menge der Harnsäure. Da man das Gemenge der Alloxurbasen im Harn nicht näher kennt, kann man den Alloxurbasenstickstoff immer auf eine bestimmte Alloxurbase, z. B. das Xanthin (CAMERER), umrechnen und die so gefundene Menge als Mass der Alloxurbasen benutzen. Die Methode von KRÜGER und WULFF hat nach den Untersuchungen von HUFFERT, SALKOWSKI, FLATOW und REITZENSTEIN⁷⁾ als nicht hinreichend erwiesen.

Indirekte
Bestimmung.

Oxalursäure.

Oxalursäure, $C_2H_2N_2O_4 = (CO_2H)_2 \cdot CO \cdot COOH$. Diese Säure, deren Beziehung zu der Harnsäure und dem Harnstoffe schon oben besprochen worden ist, kommt nur spurenweise als Ammoniumsalz im Harn vor. Dieses Salz wird von $CaCl_2$ und NH_3 nicht direkt, wohl aber nach dem Sieden, wobei es in Harnstoff und Oxalat sich zerlegt, gefällt.

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. 20.

2) PFLÜGEE's Arch. 69.

3) Bezüglich der näheren Details wird auf die Originalarbeit hingewiesen.

4) Centralbl. f. innere Med. 1897.

5) CAMERER, Zeitschr. f. Biologie 26, 28; ARNSTEIN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 23.

6) SALKOWSKI l. c.; ARNSTEIN, Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1898.

7) KRÜGER und WULFF, Zeitschr. f. physiol. Chem. 20; HUFFERT, Zeitschr. f. physiol. Chem. 22; SALKOWSKI, Deutsch. med. Wochenschr. 1897; FLATOW und REITZENSTEIN, ebenda 1897.

Zur Darstellung der Oxalursäure aus dem Harn wird dieser letztere durch Thierkohle filtrirt. Das von der Thierkohle zurückgehaltene Oxalurat kann mit siedendem Alkohol ausgezogen werden.

Oxalsäure, $C_2H_2O_4$ oder $\begin{matrix} COOH \\ | \\ \dot{C} \\ | \\ COOH \end{matrix}$, kommt als physiologischer Bestandtheil im Harn in sehr geringer Menge, bis zu 0,020 g in 24 Stunden (FÜRBRINGER¹), vor. Nach der gewöhnlichen Anschauung findet sie sich im Harn als Calciumoxalat, welches von dem sauren Phosphate des Harnes in Lösung gehalten werden soll. Oxalsaurer Kalk ist ein häufiger Bestandtheil von Harnsedimenten und kommt auch in gewissen Harnsteinen vor. Oxalsäure.

Die Abstammung der Oxalsäure des Harnes ist nicht genügend bekannt. Die von aussen aufgenommene Säure wird, wie es scheint, wenigstens zum Theil mit dem Harn wieder unverändert ausgeschieden²); und da mehrere vegetabilische Nahrungs- oder Genussmittel, wie Kohlarten, Spinat, Spargel, Sauerampfer, Aepfel, Trauben u. s. w., Oxalsäure enthalten, nimmt man gewöhnlich an, dass die Oxalsäure im Harn wenigstens zum Theil von der Nahrung direkt stammt. Dass die Oxalsäure im Thierkörper als Stoffwechselprodukt aus Eiweiss und Fett entstehen kann, geht daraus hervor, dass sie nach MILLS und LÜTHJE³) beim Hunde bei ausschliesslicher Ernährung mit Fleisch und Fett wie auch beim Hungern noch mit dem Harn ausgeschieden wird. Von einem stärkeren Eiweisszerfalle dürfte wohl auch zum Theil die Oxalsäure herrühren, die, wie REALE und BOERI und auch TERRAY⁴) gefunden haben, bei verminderter Sauerstoffzufuhr und gesteigertem Eiweisszerfall in vermehrter Menge ausgeschieden wird. Man hat auch ihre Entstehung durch unvollständige Verbrennung der Kohlehydrate angenommen, was jedoch nach LÜTHJE nicht anzunehmen ist, und endlich hat man auch die Oxalsäure des Harnes als ein Oxydationsprodukt der Harnsäure betrachtet. Abstammung der Oxalsäure.

Eine vermehrte Oxalsäureausscheidung kann bei der Zuckerharnruhr und bei Ikterus vorkommen. Ob sie auch als selbständige Krankheit (*Oxalurie*, Oxalsäurediathese) vorkommen kann, darüber gehen die Angaben etwas auseinander. Oxalurie.

Die Eigenschaften und Reaktionen der Oxalsäure und des Calciumoxalates sind aus den Lehrbüchern der Chemie genügend bekannt. Das Calciumoxalat als Bestandtheil der Harnsedimente soll später ausführlicher besprochen werden.

Nachweis und quantitative Bestimmung der Oxalsäure im Harn. Die im Harn in Lösung sich vorfindende Oxalsäure weist man nach NEUBAUER in der Weise nach, dass man 500—600 ccm Harn mit $CaCl_2$ -Lösung versetzt, mit Ammoniak alkalisch und darauf mit Essigsäure wieder sauer macht. Nach 24 Stunden bringt man den Niederschlag auf ein kleines Filtrum, wäscht mit Nachweis.

1) Deutsch. Arch. f. klin. Med. 18; vergl. auch DUNLOP, Centrallbl. f. Physiol. 10

2) Ueber das Verhalten der Oxalsäure im Thierkörper vergl. man Abschn. 5 dieses Kapitels.

3) MILLS, VIRCHOW's Arch. 99; LÜTHJE, Zeitschr. f. klin. Med. 35 (Litteraturangaben).

4) REALE und BOERI, Wien. med. Wochenschr. 1895; TERRAY, PFLÜGER's Arch. 65.

Nachweis
und Bestimmung
der Oxal-
säure.

Wasser nach, behandelt mit Salzsäure (wobei die Harnsäure auf dem Filtrum ungelöst zurückbleibt) und wäscht nochmals mit Wasser. Das saure Filtrat, einschliesslich des Waschwassers, überschichtet man mit Ammoniak in einigem Ueberschusse und lässt 24 Stunden stehen. Es scheidet sich dann das Calciumoxalat in Quadratoktaedern aus. Nach demselben Prinzipie bestimmt man die Oxalsäure quantitativ. Das Oxalat wird durch Glühen in Aetzkalk übergeführt und als solcher gewogen.

Allantoïn oder Glyoxyldiureid, $C_4H_6N_4O_3$ oder

$CO \begin{cases} NH.CH.NH.CO.NH_2 \\ NH.CO \end{cases}$, kommt im Harne von Kindern innerhalb der ersten

acht Tage nach der Geburt und in sehr kleiner Menge auch im Harne Erwachsener (GUSSEROW, ZIEGLER und HERMANN) vor. In etwas reichlicherer Menge findet es sich in dem Harne Schwangerer (GUSSEROW). Das Allantoïn ist auch in dem Harne saugender Kälber (WÖHLER) und bisweilen auch im Harne anderer Thiere (MEISSNER) gefunden worden. Es findet sich ferner im Kindswasser und, wie zuerst VAUQUELIN und LASSAIGNE zeigten, in der Allantoïsflüssigkeit der Kühe (woher der Name). Das Allantoïn entsteht, wie oben erwähnt, aus der Harnsäure bei der Oxydation derselben. Die vermehrte Allantoïnausscheidung, welche SALKOWSKI bei Hunden nach Einführung von Harnsäure beobachtet hat, macht auch eine Entstehung des Allantoïns aus dieser Säure im Thierkörper nicht unwahrscheinlich. Bei Hunden hat BORISSOW nach Vergiftung mit Diamid und Tit. COHN²⁾ nach Thymusnahrung eine reichliche Ausscheidung von Allantoïn beobachtet. Auch in dem Pflanzenreiche ist das Allantoïn gefunden worden.

Vorkommen
des Allantoïns.

Das Allantoïn ist eine in farblosen, oft zu sternförmigen Drusen vereinigten Prismen krystallisirende, in kaltem Wasser schwer, in siedendem leicht und auch in heissem Alkohol, nicht aber in kaltem oder in Aether lösliche Substanz. Es verbindet sich mit Säuren zu Salzen. Eine wässrige Allantoïnlösung giebt mit Silbernitrat allein keinen Niederschlag; bei vorsichtigem Zusatz von Ammoniak entsteht dagegen ein in überschüssigem Ammoniak löslicher, weisslicher, flockiger Niederschlag, $C_4H_5AgN_4O_3$, welcher nach einiger Zeit aus sehr kleinen, durchsichtigen mikroskopischen Tröpfchen besteht. Der Gehalt des getrockneten Niederschlages an Silber ist 40,75 p. c. Eine wässrige Allantoïnlösung wird von Merkurinitrat gefällt. Bei anhaltendem Kochen reduziert das Allantoïn die FEHLING'sche Lösung. Es giebt die SCHIFF'sche Furfurolreaktion weniger schnell und weniger intensiv als der Harnstoff. Die Murexidprobe giebt es nicht.

Eigen-
schafften und
Reaktionen.

Das Allantoïn stellt man am einfachsten aus Harnsäure durch Oxydation derselben mit Bleihyperoxyd dar. Zur Darstellung des Allantoïns aus Kälber-

1) ZIEGLER und HERMANN bei GUSSEROW, Arch. f. Gynäkol. 3. Beides citirt nach HUPPERT-NEUBAUER, S. 377. WÖHLER, Annal. d. Chem. u. Pharm. 70; MEISSNER, Zeitschr. f. rat. Med. (3) 31; LASSAIGNE, Annal. de Chem. et Phys. 17.

2) SALKOWSKI, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 9; BORISSOW, Zeitschr. f. physiol. Chem. 19, COHN, ebenda 25.

harn konzentriert man den letzteren im Wasserbade zum Syrup und lässt ihn mehrere Tage kalt stehen. Die durch Schlämmen von dem übrigen Niederschlage getrennten Krystalle löst man in siedendem Wasser unter Zusatz von etwas Thierkohle, filtrirt heiss, macht das Filtrat mit Salzsäure schwach sauer (wodurch das in Lösung gegangene Phosphat in Lösung erhalten wird) und lässt krystallisiren. Im Menschenharn weist man das Allantoin nach einer, zuerst von MEISSNER angegebenen Methode nach. Die Hauptzüge dieser Methode sind folgende. Man fällt den Harn mit Barytwasser, filtrirt, scheidet den Baryt mit Schwefelsäure aus, filtrirt, fällt das Allantoin mit $HgCl_2$ bei alkalischer Reaktion, zerlegt den Niederschlag mit Schwefelwasserstoff, konzentriert stark, reinigt die ausgeschiedenen Krystalle durch Umkrystallisiren und stellt zuletzt die Silberverbindung dar.

Darstellung
des
Allantoins.

Hippursäure oder Benzoylamidoessigsäure, $C_9H_9NO_3$ oder $C_6H_5.CO.NH.CH_2.COOH$. Beim Sieden mit Mineralsäuren oder Alkalien wie auch bei der Fäulniss des Harnes zerfällt diese Säure in Benzoësäure und Glykokoll. Umgekehrt wird sie aus diesen zwei Komponenten beim Erhitzen im zugeschmolzenen Rohre unter Austritt von Wasser nach folgendem Schema gebildet: $C_6H_5.COOH + NH_2.CH_2.COOH = C_6H_5.CO.NH.CH_2.COOH + H_2O$. Die Säure kann auch synthetisch aus Benzamid und Monochloressigsäure: $C_6H_5.CO.NH_2 + CH_2Cl.COOH = C_6H_5.CO.NH.CH_2.COOH + HCl$ wie auch auf verschiedene andere Weisen dargestellt werden.

Hippur-
säuresyn-
thesen.

Die Hippursäure kommt in grösster Menge in dem Harn der Pflanzenfresser, aber nur in geringer Menge in demjenigen der Fleischfresser vor. Die Menge der mit dem Harn des Menschen ausgeschiedenen Hippursäure ist bei gemischter Kost gewöhnlich kleiner als 1 g pro 24 Stunden; im Mittel beträgt sie 0,7 g. Nach reichlichem Genuss von Gemüse, namentlich von Obst, Pflaumen u. dergl., kann ihre Menge mehr als 2 g betragen. Ausser im Harn soll die Hippursäure angeblich auch im Scheweisse, in Blut, Nebennieren der Rinder und in den Ichthyosisschuppen gefunden sein. Ueber die Menge der Hippursäure im Harn in Krankheiten ist kaum etwas Sicheres bekannt.

Vorkommen
der Hippur-
säure.

Die *Entstehung der Hippursäure* im Organismus. Die Benzoësäure, bezw. die substituirten Benzoësäuren setzen sich im Körper in Hippursäure, bezw. substituirte Hippursäuren um. Ebenso gehen solche Stoffe in Hippursäure über, welche durch Oxydation (Toluol, Zimmtsäure, Hydrozimmtsäure) oder Reduktion (Chinasäure) in Benzoësäure verwandelt werden. Die Frage von dem Ursprunge der Hippursäure fällt daher auch in der Hauptsache mit der Frage von dem Ursprunge der Benzoësäure zusammen; denn die Entstehung des zweiten Komponenten, des Glykokolls, aus den Proteïnsubstanzen im Thierkörper ist un- zweifelhaft.

Entstehung
der Hippur-
säure im
Thier-
körper.

Die Hippursäure findet sich im Harn hungernder Hunde (SALKOWSKI) wie auch im Hundeharn bei ausschliesslicher Fleischkost (MEISSNER und SHEPARD, SALKOWSKI u. A.¹⁾. Dass die Benzoësäure in diesen Fällen von

¹⁾ SALKOWSKI, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. II; MEISSNER und SHEPARD, Unters. über das Entstehen der Hippurs. im thier. Org. Hannover 1866.

Entstehung
bei der Ei-
weiss-
fäulniss.

dem Eiweisse stammt, ist offenbar und wie man allgemein annimmt rührt sie von der Eiweissfäulniss im Darne her. Unter den Produkten der Eiweissfäulniss ausserhalb des Körpers hat nämlich SALKOWSKI die Phenylpropionsäure, $C_6H_5.CH_2.CH_2.COOH$, gefunden, welche im Körper zu Benzoësäure oxydirt und, mit Glykokoll gepaart, als Hippursäure ausgeschieden wird. Die Phenylpropionsäure scheint ihrerseits aus der bisher allerdings nur aus Pflanzeneiweiss dargestellten Amidophenylpropionsäure hervorzugehen. Die Vermuthung, dass die Phenylpropionsäure bei der Darmfäulniss aus dem Tyrosin entstehe, scheint dagegen nach BAUMANN, SCHOTTEN und BAAS¹⁾ wenigstens in der Regel nicht zutreffend zu sein. Die Bedeutung der Darmfäulniss für die Entstehung der Hippursäure geht übrigens daraus hervor, dass nach kräftiger Desinfektion des Darmes mit Kalomel bei Hunden die Hippursäure aus dem Harne verschwinden kann (BAUMANN²⁾).

Beziehung
zu den
Pflanzen-
stoffen.

Das reichlichere Auftreten der Hippursäure im Harne der Pflanzenfresser könnte vielleicht zum Theil von einer mehr lebhaften Eiweissfäulniss im Darne dieser Thiere herrühren, scheint aber wesentlich durch den Gehalt der Pflanzennahrung an besonderen, Benzoësäure bildenden Substanzen bedingt zu sein. Beim Hammel sollen nach GÖTZE und PFEIFFER³⁾ die Pentosen in enger Beziehung zu der Hippursäurebildung stehen. Dass die Hippursäure im Harne des Menschen bei gemischter Kost und besonders nach dem Genusse von Gemüse, Obst u. dergl. zum Theil aus besonderen, Benzoësäure bildenden, aromatischen Substanzen, namentlich Chinasäure, hervorgeht, dürfte kaum zu bezweifeln sein.

Ort der Hip-
pursäure-
synthese.

Als besonderes Organ der Hippursäuresynthese kann bei Hunden die Niere betrachtet werden (SCHMIEDEBERG und BUNGE⁴⁾). Bei anderen Thieren, wie beim Kaninchen, scheint die Hippursäurebildung auch in anderen Organen, wie in Leber und Muskeln, von statten zu gehen. Die Hippursäuresynthese ist also nicht ausschliesslich, wenn auch vielleicht bei einer bestimmten Thierart überwiegend, an ein bestimmtes Organ gebunden.

Krystall-
form und
Löslichkeit.

Eigenschaften und Reaktionen der Hippursäure. Die Säure krystallisirt in halbdurchsichtigen, milchweissen, langen, vierseitigen rhombischen Prismen oder Säulen oder, bei rascher Ausscheidung, in Nadeln. Sie löst sich in 600 Theilen kaltem Wasser, bedeutend leichter in heissem. Von Alkohol wird sie leicht, von Aether schwerer gelöst. Von Essigäther wird sie leicht, etwa 12 Mal leichter als von Aethyläther gelöst. In Petroleumäther löst sie sich dagegen nicht.

Beim Erhitzen schmilzt die Hippursäure zuerst bei $187,5^{\circ}$ zu einer öligen Flüssigkeit, die beim Erkalten krystallinisch erstarrt. Bei fortgesetztem Erhitzen

1) E. und H. SALKOWSKI, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. **12**; BAUMANN, Zeitschr. f. physiol. Chem. **7**; SCHOTTEN, ebenda **8**; BAAS, ebenda **11**.

2) Ebenda **10**. S. 131.

3) Vergl. MALY's Jahresber. **26**.

4) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **6**. Vergl. auch AR. HOFFMANN, ebenda **7** und KOCHS, PFLÜGER's Arch. **20**.

zersetzt sie sich; die Masse wird röthlich, giebt ein Sublimat von Benzoësäure und entwickelt anfangs einen eigenthümlichen, angenehmen Heugeruch und später einen Geruch nach Blausäure. Durch dieses Verhalten wie auch durch die Krystallform und die Unlöslichkeit in Petroleumäther unterscheidet sich die Hippursäure leicht von der Benzoësäure. Mit dieser Säure hat sie dagegen die Reaktion von LÜCKE gemeinsam; d. h. nach Eindampfen mit starker Salpetersäure zur Trockne und Erhitzen des mit Sand verriebenen Rückstandes in einem Glasröhrchen entwickelt sie einen intensiven, bittermandelähnlichen Geruch von Nitrobenzol. Die Hippursäure giebt mit Basen in den meisten Fällen krystallisirende Salze. Die Verbindungen mit Alkalien und alkalischen Erden sind in Wasser und Alkohol löslich. Die Silber-, Kupfer- und Bleisalze sind in Wasser schwer löslich, das Eisenoxysalz ist unlöslich.

Eigen-
schaften und
Reaktionen.

Die Darstellung der Hippursäure geschieht am besten aus frischem Pferdeoder Kuhharn. Man kocht den Harn einige Minuten mit überschüssiger Kalkmilch. Aus der warm filtrirten, konzentrirten und dann abgekühlten Flüssigkeit fällt man die Hippursäure durch Zusatz von überschüssiger Salzsäure. Die stark gepressten Krystalle löst man in Kalkmilch unter Aufkochen, verfährt dann wie oben und fällt die Hippursäure zum zweiten Male aus dem stark konzentrirten Filtrate mit Salzsäure. Die Krystalle werden durch Umkrystallisiren und (wenn nöthig) Entfärben mit Thierkohle gereinigt.

Darstellung
der Hippur-
säure.

Die quantitative Bestimmung der Hippursäure im Harn kann in folgender Weise (BUNGE und SCHMIEDEBERG¹⁾) geschehen. Man macht den Harn erst schwach alkalisch mit Soda, verdunstet ihn dann fast zur Trockne und laugt den Rückstand gründlich mit stärkstem Alkohol aus. Nach der Verdunstung des Alkohols löst man in Wasser, säuert mit Schwefelsäure an und extrahirt vollständig durch Schütteln (wenigstens 5 Mal) mit neuen Portionen Essigäther. Den abgehobenen Essigäther wäscht man darauf wiederholt mit Wasser, welches mittels eines Scheidetrichters entfernt wird, verdunstet ihn dann bei mässiger Temperatur und behandelt den eingetrockneten Rückstand wiederholt mit Petroleumäther, welcher Benzoësäure, Oxysäuren, Fett und Phenole löst, während die Hippursäure ungelöst zurückbleibt. Diesen Rückstand löst man nun in wenig warmem Wasser und verdunstet bei 50–60° C. zur Krystallisation. Die Krystalle werden auf einem kleinen gewogenen Filtrum gesammelt. Die abfiltrirte Mutterlauge schüttelt man wiederholt mit Essigäther aus. Dieser letztere wird dann abgehoben und verdunstet; den Rückstand bringt man auf das obige, die ausgeschiedenen Krystalle enthaltende Filtrum, trocknet und wägt.

Quantita-
tive Be-
stimmung.

Phenacetursäure. $C_{10}H_{11}NO_3 = C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2 \cdot COOH$. Diese Säure, welche im Thierkörper durch eine Paarung der bei der Eiweissfäulniss entstehenden Phenyllessigsäure, $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot COOH$, mit Glykokoll entsteht, ist von SALKOWSKI²⁾ aus Pferdeharn dargestellt worden, kommt aber wahrscheinlich auch im Menschenharn vor.

Benzoësäure. $C_7H_5O_2$ oder $C_6H_5 \cdot COOH$, ist im Kaninchen- und zuweilen auch in geringer Menge im Hundeharne (WEYL und v. ANREP) beobachtet worden. Von JAARSVELD und STOKVIS und von KRONECKER wurde sie auch im Menschenharn bei Nierenleiden gefunden. Das Vorkommen von Benzoësäure im Harn scheint von einer fermentativen Zersetzung der Hippursäure herzuleiten zu sein. Eine solche Zersetzung findet nämlich in einem alkalischen oder eiweisshaltigen Harn sehr leicht statt (VAN DE VELDE und STOKVIS). Bei gewissen Thieren — Schwein und Hund — sollen die Organe (die Nieren) nach SCHMIEDE-

Benzoësäure.

1) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 6.

2) Zeitschr. f. physiol. Chem. 9.

BERG und MINKOWSKI¹⁾ ein besonderes Enzym, das *Histozym* SCHMIEDEBERG's, enthalten, welches die Hippursäure unter Abscheidung von Benzoësäure spalten soll.

Aetherschweifelsäuren. Bei der Eiweissfäulniss im Darne entstehen Phenole, als deren Muttersubstanz das Tyrosin zu betrachten ist, und ferner auch Indol und Skatol. Diese Stoffe, die zwei letztgenannten nachdem sie zu Indoxyl-, bezw. Skatoxyl oxydirt worden, gehen nach einer Paarung mit Schwefelsäure als Aetherschweifelsäuren in den Harn über. Die wichtigsten dieser Aetherschweifelsäuren sind *Phenol-* und *Kresolschwefelsäure* — früher auch phenolbildende Substanz genannt — *Indoxyl-* und *Skatoxylschwefelsäure*. Zu derselben Gruppe gehören auch: die im Menschenharn nur in sehr geringer Menge vorkommende *Brenzkatechinschwefelsäure*, die nach Vergiftung mit Phenol auftretende *Hydrochinonschwefelsäure* und wahrscheinlich auch andere im Harn physiologisch vorkommende, noch nicht isolirte Aetherschweifelsäuren. Die Aetherschweifelsäuren des Harnes sind von BAUMANN²⁾ entdeckt und besonders studirt worden. Die Menge dieser Säuren im Menschenharn ist gering, der Pferdeharn enthält dagegen reichlichere Mengen davon. Nach den Bestimmungen von v. D. VELDEN schwankt die Menge der gepaarten Schwefelsäure im Menschenharn pro 24 Stunden zwischen 0,094 und 0,620 g. Das Verhältniss der Menge der Sulfat-schwefelsäure *A* zu der Menge der gepaarten Schwefelsäure *B* bei Gesunden nimmt man gewöhnlich durchschnittlich gleich 10 : 1 an. Es zeigt aber, wie schon BAUMANN und HERTER³⁾ und nach ihnen viele andere Forscher gefunden haben, so grosse Schwankungen, dass es kaum erlaubt ist, eine Mittelzahl als die normale anzusehen. Nach Einnahme von Phenol und gewissen anderen aromatischen Substanzen, wie auch bei reichlicher Fäulniss innerhalb des Organismus nimmt die Ausscheidung der Aetherschweifelsäuren stark zu. Umgekehrt wird sie herabgesetzt durch alles, was die Eiweissfäulniss im Darne hemmt oder herabdrückt. Aus diesem Grunde kann sie durch Kohlehydrate und einseitige Milchnahrung⁴⁾ stark herabgedrückt werden. Auch durch gewisse Arzneimittel, die eine antiseptische Wirkung haben, ist es in einzelnen Fällen gelungen, die Darmfäulniss und die Aetherschweifelsäureausscheidung herabzudrücken, doch sind die Angaben hierüber nicht einstimmig.⁵⁾

Für das Studium der Intensität der Darmfäulniss unter verschiedenen Verhältnissen hat man im Allgemeinen grosses Gewicht auf die Relation zwischen

1) WEYL und v. ANREP, Zeitschr. f. physiol. Chem. **4**; JAARSVELD und STOKVIS, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **10**; KRONECKER, ebenda **16**; VAN DE VELDE und STOKVIS, ebenda **17**; SCHMIEDEBERG, ebenda **14**. S. 379; MINKOWSKI, ebenda **17**.

2) PFLÜGER's Arch. **12** u. **13**.

3) v. d. VELDEN, VIRCHOW's Arch. **70**; HERTER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **1**.

4) Vergl. HIRSCHLER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **10**. BIERNACKI, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **49**. ROVIGHI, Zeitschr. f. physiol. Chem. **16**. WINTERNITZ, ebenda; SCHMITZ, ebenda **17** u. **19**.

5) Vergl. BAUMANN und MORAX, Zeitschr. f. physiol. Chem. **10**; STELF, Zeitschr. f. klin. Med. **16**; ROVIGHI l. c.; STERN, Zeitschr. f. Hygiene. **12**; BARTOSCHIEWITSCH, Zeitschr. f. physiol. Chem. **17**; MOSSE, ebenda **23**.

Aether-
schweifelsäuren.

Ausscheidungsgrösse
der Aether-
schweifelsäuren.

Gesamtschwefelsäure und gepaarter Schwefelsäure oder zwischen der letzteren und der Sulfatschwefelsäure gelegt. Mit Recht haben indessen mehrere Forscher, F. MÜLLER, SALKOWSKI und v. NOORDEN¹⁾ scharf hervorgehoben, dass diese Relation von untergeordnetem Werthe ist und dass man vielmehr die absoluten Werthe zu beachten hat. Hierzu ist indessen zu bemerken, dass auch die absoluten Werthe für die gepaarte Schwefelsäure so stark schwanken, dass wir gegenwärtig keine, sei es obere oder untere Grenze für die normalen Werthe sicher angeben können.

Phenol- und p-Kresolschwefelsäure, $C_6H_5 \cdot O \cdot SO_2 \cdot OH$ und $C_7H_7 \cdot O \cdot SO_2 \cdot OH$. Diese Säuren finden sich als Alkalisalze im Harne des Menschen, in welchem auch Orthokresol nachgewiesen worden ist. Die Menge der Kresolschwefelsäure ist bedeutend grösser als die der Phenolschwefelsäure. Bei quantitativen Bestimmungen wurden indessen bisher die zwei aus den Aethersäuren frei gemachten Phenole nicht gesondert, sondern gemeinschaftlich als Tribromphenol bestimmt. Die Menge Phenole, welche aus den Aetherschwefelsäuren des Harnes sich abscheiden lässt, beträgt nach MUNK pro 24 Stunden 17—51 mg. Die bisher geübte quantitative Bestimmungsmethode giebt indessen nach RUMPF wie nach KOSSLER und PENNY²⁾ so ungenaue Resultate, dass neue Bestimmungen sehr wünschenswerth erscheinen. Bei Pflanzennahrung ist die Menge dieser Aetherschwefelsäuren grösser als bei gemischter Kost. Nach Einnahme von Karbolsäure, welche zum grossen Theil innerhalb des Organismus durch eine Synthese in Phenolätherschwefelsäure, daneben aber auch in Brenzkatechin- und Hydrochinonschwefelsäure³⁾ wie auch, wenn die zur Bindung der Phenole verfügbare Schwefelsäure nicht ausreicht, in Phenolglukuronsäure⁴⁾ übergeht, wird die Menge des Phenols und der Aetherschwefelsäuren im Harne auf Kosten der Sulfatschwefelsäure bedeutend vermehrt.

Phenol- und
Kresol-
schwefel-
säure.

Eine vermehrte Ausscheidung der Phenolätherschwefelsäuren kommt bei lebhafterer Darmfäulniss bei Stauungen des Darminhaltes, wie bei Ileus, diffuser Peritonitis mit Atonie des Darmes oder tuberkulöser Enteritis, nicht aber bei einfacher Obstruktion vor. Ebenso ist die Ausscheidung bei der Resorption von Fäulnissprodukten aus eiterigen Geschwüren oder Abscessen anderswo im Körper vermehrt. Bei verschiedenen anderen Krankheitszuständen hat man auch in einzelnen Fällen hohe Werthe für die Phenolausscheidung gefunden⁵⁾.

Phenol-
ausscheidung
in Krank-
heiten.

1) F. MÜLLER, *Zeitschr. f. klin. Med.* **12**. S. 63; v. NOORDEN, ebenda **17**. S. 529; SALKOWSKI, *Zeitschr. f. physiol. Chem.* **12**.

2) MUNK, *PFLÜGER's Arch.* **12**; RUMPF, *Zeitschr. f. physiol. Chem.* **16**; KOSSLER und PENNY, ebenda **17**.

3) Vergl. BAUMANN, *PFLÜGER's Arch.* **12** u. **13**, und BAUMANN und PREUSSE, *Zeitschr. f. physiol. Chem.* **3**. S. 156.

4) SCHMIEDEBERG, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* **14**. S. 307.

5) Vergl. G. HOPPE-SEYLER, *Zeitschr. f. physiol. Chem.* **12** (wo man auch Literaturangaben findet) und FEDELI, MOLESCHOTT's *Unters.* **15**.

Die Alkalisalze der Phenol- und Kresolschwefelsäuren krystallisiren in weissen, perlmutterglänzenden Blättchen, welche in Wasser ziemlich leicht löslich sind. Sie werden von siedendem, nur wenig aber von kaltem Alkohol gelöst. Beim Sieden mit verdünnten Mineralsäuren werden sie in Schwefelsäure und die entsprechenden Phenole zerlegt.

Die Phenolschwefelsäuren sind von BAUMANN synthetisch aus Kaliumpyrosulfat und Phenol-, bezw. p-Kresolkalium dargestellt worden. Bezüglich ihrer Darstellung aus dem Harne, welche nach einer ziemlich komplizirten Methode geschieht, kann, wie auch bezüglich der allgemein bekannten Phenolreaktionen, auf ausführlichere Handbücher verwiesen werden. Zur quantitativen Bestimmung dieser Aetherschwefelsäuren bestimmte man bisher durch Wägung die Menge Phenol, welche aus dem Harne als Tribromphenol abgeschieden werden kann. Zu der Bestimmung verwendete man, wenn der Harn nicht besonders reich an Phenolen war, etwa $\frac{1}{4}$ des gesammten Tagesquantums, säuerte mit konzentrirter Salzsäure — 5 ccm auf je 100 ccm Harn — an und destillirte so lange, bis eine Probe des Destillates mit dem MILLON'schen Reagenz oder mit Bromwasser nicht die geringste Reaktion auf Phenole mehr gab.

Das Destillat neutralisirte man nun genau mit Sodalösung (welche Benzoëssäure u. s. w. bindet) und destillirte von Neuem, bis eine Probe des Destillates mit den obengenannten Reagenzien als phenolfrei sich erwies. Das neue Destillat versetzte man mit Bromwasser bis zur bleibenden Gelbfärbung, liess es etwa 24 Stunden kalt stehen, brachte dann den krystallinischen Niederschlag auf ein kleines, gewogenes Filtrum, wusch mit schwachem Bromwasser nach, trocknete über Schwefelsäure ohne Anwendung des Vakuums und wogte. 100 Theile Tribromphenol entsprechen 28,4 Theilen Phenol. Das Parakresol würde, wie man annahm, bei diesem Verfahren von dem Bromwasser erst in Tribromkresolbron und dieses dann allmählich unter Abgabe von Kohlensäure in Tribromphenol übergeführt werden. Diese Voraussetzung trifft indessen, wie besonders RUMPF gezeigt hat, nicht zu, indem nämlich hauptsächlich Dibromkresol entsteht. Aus diesem und anderen Gründen ist diese Methode nicht brauchbar. Unter den anderen vorgeschlagenen Methoden scheint die folgende die brauchbarste zu sein.

Methode von KOSSLER und PENNY. Diese Methode ist eine Modifikation des von MESSINGER und VORTMANN¹⁾ ausgearbeiteten, titrimetrischen Verfahrens zur Bestimmung des Phenols. Das Prinzip dieses Verfahrens ist folgendes.

Man setzt zu der phenolhaltigen Flüssigkeit erst $\frac{N}{10}$ Natronlauge bis zu ziemlich stark alkalischer Reaktion hinzu, erwärmt die Flüssigkeit in einer mit einem Glasstöpsel verschliessbaren Flasche im Wasserbade und lässt dann $\frac{N}{10}$

Jodlösung in überschüssiger, genau abgemessener Menge zufließen. Es entsteht hierbei zuerst Jodnatrium und Natriumhypoiodit, welches letzteres dann mit dem Phenol nach folgendem Schema Trijodphenol giebt: $C_6H_5OH + 3 NaOJ = C_6H_2J_3 \cdot OH + 3NaOH$. Nach dem Erkalten wird mit Schwefelsäure angesäuert, und man bestimmt darauf das überschüssige, nicht verbrauchte Jod durch Titration mit $\frac{N}{10}$ Natriumbiosulfatlösung. Dieses Verfahren eignet sich ebenso

1) KOSSLER und PENNY l. c.; VORTMANN, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 22.

Salze der
Aetherschwefelsäuren.

Quantitative
Bestimmung der
Phenole.

Methode
von Kossler
und Penny.

gut zur Bestimmung des Parakresols. Von der verbrauchten $\frac{N}{10}$ Jodlösung zeigt 1 ccm 1,5670 mg Phenol oder 1,8018 mg Kresol an. Da die Bestimmung keinen Einblick in die wechselseitigen Mengenverhältnisse der zwei Phenole gewährt, muss natürlich die verbrauchte Jodmenge auf eines der beiden Phenole berechnet werden. Hinsichtlich der näheren Details und der besonderen Vorsichtsmassregeln wird auf die Originalabhandlung von KOSSLER und PENNY und auf das Werk von HUPPERT-NEUBAUER 10. Aufl. hingewiesen.

Die Methoden zur gesonderten Bestimmung der gepaarten Schwefelsäure und der Sulfatschwefelsäure sollen später, bei Besprechung der Methoden zur Bestimmung der Schwefelsäure des Harnes, abgehandelt werden.

Brenzkatechinschwefelsäure (und Brenzkatechin). Von BAUMANN ist diese Säure im Pferdeharn in ziemlich reichlicher Menge gefunden worden. Im Menschenharn kommt sie nur in äusserst geringer Menge und vielleicht nicht konstant vor; in reichlicherer Menge findet sie sich im Harn nach Einnahme von Phenol, Brenzkatechin oder Protokatechinsäure.

Brenzkatechinschwefelsäure.

Bei ausschliesslicher Fleischkost kommt diese Säure nicht im Harn vor und sie dürfte deshalb aus dem Pflanzenreiche stammen. Wahrscheinlich rührt sie von der Protokatechinsäure her, welche nach PREUSSE zum Theil als Brenzkatechinschwefelsäure in den Harn übergeht. Zum Theil kann die Säure auch vielleicht von innerhalb des Organismus oxydirtem Phenol herrühren (BAUMANN und PREUSSE¹).

Brenzkatechin oder α -Dioxybenzol, $C_6H_4(OH)_2$, wurde zum ersten Male von EBSTEIN und MÜLLER in dem Harn eines Kindes beobachtet. Der zuerst von BÖDEKER²) im Menschenharn gefundene, reduzierende Stoff Alkapton, welcher lange Zeit als mit dem Brenzkatechin identisch betrachtet wurde, dürfte in den meisten Fällen Homogentisinsäure oder Uroloeuconsäure gewesen sein (vergl. unten).

Das Brenzkatechin krystallisirt in Prismen, die in Alkohol, Aether und Wasser löslich sind. Es schmilzt bei 102—104° C. und sublimirt in glänzenden Blättchen. Die wässrige Lösung nimmt bei Gegenwart von Alkali Sauerstoff aus der Luft auf, wird grün, braun und schliesslich schwarz. Versetzt man eine sehr verdünnte Eisenchloridlösung mit Weinsäure, macht sie darauf mit Ammoniak alkalisch und setzt dann dieses Reagenz zu einer wässrigen Brenzkatechinlösung, so erhält man eine violette oder kirschrothe Flüssigkeit, die beim Uebersättigen mit Essigsäure grün wird. Das Brenzkatechin wird von Bleiacetat gefällt. Es reduziert eine ammoniakalische Silberlösung bei Zimmertemperatur und reduziert alkalische Kupferoxydlösung in der Wärme, dagegen nicht Wisnuthoxyd.

Brenzkatechin.

Ein Brenzkatechinhaltiger Harn wird an der Luft, besonders bei alkalischer Reaktion, bald dunkel und reduziert alkalische Kupferoxydlösung in der Wärme. Zum Nachweis des Brenzkatechins konzentriert man den Harn, wenn nöthig, filtrirt, kocht nach Zusatz von Schwefelsäure zur Entfernung des Phenols und schüttelt nach dem Erkalten wiederholt mit Aether aus. Von den vereinigten Aetherauszügen wird der Aether abdestillirt. Den Rückstand neutralisirt man mit Baryumkarbonat und schüttelt wiederum mit Aether. Das nach dem Verdunsten des Aethers zurückbleibende Brenzkatechin kann durch Krystallisation aus Benzol gereinigt werden.

Nachweis des Brenzkatechins.

Hydrochinon oder p -Dioxybenzol, $C_6H_4(OH)_2$, kommt oft nach Gebrauch von Phenol im Harn vor (BAUMANN und PREUSSE). Durch seine Zersetzungsprodukte bedingt es hauptsächlich die dunkle Farbe, welche solcher Harn, sogen. „Karbollharn“ an der Luft annimmt. Als normaler Harnbestandtheil kommt das Hydrochinon nicht, wohl aber nach Verabreichung von Hydrochinon, vor; nach LEWIN³) soll es als Aetherschwefelsäure in den Harn des Kaninchens, als Zersetzungsprodukt des Arbutins, übergehen können.

Hydrochinon.

Das Hydrochinon bildet rhombische Krystalle, die in heissem Wasser, in Alkohol und Aether leicht löslich sind. Es schmilzt bei 169° C. Es reduziert wie das Brenzkatechin leicht Metalloxyde. Gegen Alkalien verhält es sich wie dieses, wird aber nicht von Bleiacetat gefällt. Durch Eisenchlorid und andere Oxydationsmittel wird es zu Chinon oxydirt, welche

1) BAUMANN und HENTER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1: PREUSSE, ebenda 2; BAUMANN, ebenda 3.

2) EBSTEIN und MÜLLER, VIRCHOW's Arch. 62; BÖDEKER, Zeitschr. f. rat. Med. (3) 7.

3) VIRCHOW's Arch. 92.

letzteres an seinem eigenthümlichen Geruche erkannt wird. Der Nachweis der Hydrochinon-
schwefelsäure im Harn geschieht nach demselben Principe wie derjenige der Brenzkatechin-
schwefelsäure.

Indoxylschwefelsäure, $C_8H_7NSO_4$ oder $C_8H_6N \cdot O \cdot SO_2 \cdot OH$, auch
Harnindikan, früher Uroxanthin (HELLER) genannt, kommt in dem Harn
als Alkalisalz vor. Diese Säure ist die Muttersubstanz des grössten Theils des
Harnindigos. Als Mass der im Harn vorkommenden Menge Indoxylschwefel-
säure (und Indoxylglukuronsäure) betrachtet man die Menge Indigo, welche aus
dem Harn abgetrennt werden kann. Diese Menge beträgt nach JAFFÉ¹⁾ für
den Menschen 5—20 mg pro 24 Stunden. Der Pferdeharn enthält etwa
25 Mal so viel indigobildende Substanz wie der Menschenharn.

Die Indoxylschwefelsäure stammt, wie oben (S. 454) erwähnt worden ist,
aus dem Indol, welches im Körper erst zu Indoxyl oxydirt wird und dann mit
der Schwefelsäure sich paart. Nach subkutaner Injektion von Indol wird die
Indikanausscheidung sehr bedeutend vermehrt (JAFFÉ, BAUMANN und BRIEGER).
Ebenso wird sie bei Thieren durch Einführung von Orthonitrophenylpropion-
säure vermehrt (G. HOPPE-SEYLER²⁾). Das Indol wird bei der Eiweissfäulniss
gebildet, und es ist in Folge dessen leicht verständlich, dass die Menge der
Indoxylschwefelsäure im Harn bei Fleischkost grösser als bei Pflanzenkost ist.
Aus der Fäulniss der eiweissreichen Sekrete im Darne erklärt sich auch das
Vorkommen des Indikans im Harn beim Hungern. Der Leim vermehrt die
Indikanausscheidung dagegen nicht. Eine abnorm vermehrte Indikanausscheid-
ung kommt bei solchen Krankheitsprozessen vor, welche mit Unwegsamkeit
des Dünndarmes und einer in Folge der lebhafteren Darmfäulniss reichlicheren
Indolbildung im Darne einhergehen. Eine solche vermehrte Indikanausscheid-
ung kommt bei Unterbindung des Dünndarmes, nicht aber des Dickdarmes, bei
Hunden vor (JAFFÉ³⁾).

Wie die im Darne kann auch die in anderen Organen und Geweben
des Körpers verlaufende Eiweissfäulniss eine Vermehrung des Harnindikans herbei-
führen. Eine vermehrte Indikanausscheidung ist übrigens bei vielen Krank-
heiten beobachtet worden⁴⁾ und hierbei ist auch die Phenolausscheidung fast
regelmässig vermehrt. Ein phenolreicher Harn ist nicht immer reich an Indikan.

Das Kalisalz der Indoxylschwefelsäure, welches zuerst von BAUMANN und
BRIEGER aus dem Harn mit Indol gefütterter Hunde rein dargestellt wurde,
ist später von BAUMANN und THESEN⁵⁾ in der Weise synthetisch dargestellt
worden, dass sie erst durch Schmelzen von Phenylglyci-Orthokarbonsäure mit

1) PFLÜGER's Arch. **3**.

2) JAFFÉ, Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1872; BAUMANN und BRIEGER, Zeitschr.
f. physiol. Chem. **3**; G. HOPPE-SEYLER, ebenda **7** u. **8**.

3) VIRCHOW's Arch. **70**.

4) Vergl. JAFFÉ, PFLÜGER's Arch. **3**; SENATOR, Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1877;
G. HOPPE-SEYLER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **12** (enthält ältere Litteratur); auch Berl. klin.
Wochenschr. 1892.

5) BAUMANN mit BRIEGER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **3**; mit THESEN, ebenda **23**.

Indigo-
bildende
Substanzen.

Abstamm-
ung des
Harn-
indikans.

Indikan
in Krank-
heiten.

Alkali das Indoxylalkali und dann aus diesem mit Kaliumpyrosulfat das indoxylschwefelsaure Salz darstellten. Es krystallisirt in farblosen, glänzenden Tafeln oder Blättchen, welche in Wasser leicht, in Alkohol weniger leicht löslich sind. Von Mineralsäuren wird es in Schwefelsäure und Indoxyl gespalten, welch' letzteres bei Luftabschluss in einen rothen Körper, das Indoxylroth, bei gleichzeitiger Anwesenheit von Oxydationsmitteln dagegen in Indigblau übergeht: $2C_8H_7NO + 2O = C_{16}H_{10}N_2O_2 + 2H_2O$. Auf diesem letzteren Verhalten gründet sich der Nachweis des Indikans.

Indoxylschwefelsaures Kali.

Bezüglich der ziemlich umständlichen Darstellung der Indoxylschwefelsäure als Kalisalz aus dem Harn muss auf ausführlichere Handbücher verwiesen werden. Zum Nachweis des Harnindikans ist für gewöhnliche Fälle die folgende Methode von JAFFÉ¹⁾, welche auch eine approximative Schätzung der Indikantmenge gestattet, genügend.

Die *Indikanprobe* JAFFÉ's. 20 cem Harn werden in einem Reagenzglas, nach Zusatz von 2—3 cem Chloroform, mit dem gleichen Volumen konzentrierter Salzsäure gemischt. Unmittelbar darnach setzt man eine konzentrierte Chlorkalklösung oder eine halbprozentige Kaliumpermanganatlösung Tropfen um Tropfen zu, indem man nach Zusatz eines jeden Tropfens tüchtig umschüttelt. Das Chloroform färbt sich dabei allmählich schwächer oder stärker blau. Ein Ueberschuss des Oxydationsmittels, besonders der Chlorkalklösung, beeinträchtigt die Reaktion sehr und muss deshalb vermieden werden. Man wiederholt die Probe mit etwas wechselndem Zusatz des Oxydationsmittels, bis man den Punkt gefunden hat, bei welchem das Maximum der Blaufärbung des Chloroforms eintritt. Nach der Intensität der Färbung wird die Menge des Indigos geschätzt.

Die Indikanprobe Jaffé's.

Noch besser, besonders für quantitative Schätzung der Indigomenge, ist das Verfahren von OBERMAYER¹⁾. Er benutzt statt Salzsäure und Chlorkalk rauchende Salzsäure, die im Liter 2—4 Theile Eisenchlorid enthält. Der Harn wird hierbei zuerst mit nicht zuviel Bleizucker (etwa $\frac{1}{5}$ Volumen Bleizuckerlösung von 20 p. c.) gefällt und das Filtrat mit dem gleichen Volumen obiger Salzsäure 1—2 Min. stark durchgeschüttelt. Auch hier nimmt man das Indigoblau in Chloroform auf.

Die Indikanprobe Obermayer's.

Nach ROSIN²⁾ wird bei der JAFFÉ'schen Indikanprobe neben Indigblau regelmässig etwas Indigroth gebildet. Grössere Mengen davon entstehen, wenn die Zersetzung des Indikans in der Wärme geschieht (vgl. ROSENBEACH's Harnprobe).

Die bei der Indikanprobe erhaltene Chloroformlösung von Indigo kann zur quantitativen kolorimetrischen Bestimmung durch Vergleich mit einer Chloroformindigolösung von bekanntem Gehalt nach KRAUSS und ADRIAN verwendet werden. WANG³⁾ führt den Indigo mit konzentrierter Schwefelsäure in Indigosulfosäure über und titrirt mit Kaliumpermanganat.

Quantitative Bestimmung.

Das Indol scheint auch in den Harn als eine Glukuronsäure, die *Indoxylglukuronsäure* (SCHMIEDEBERG), überzugehen. Bei Thieren hat man eine solche Säure nach Verabreichung des Natriumsalzes der o-Nitrophenylpropionsäure in dem Harn gefunden (G. HOPPE-SEYLER⁴⁾).

1) JAFFÉ, PFLÜGER's Arch. **3**; OBERMAYER, Wich. klin. Wochenschr. 1890.

2) VIRCHOW's Arch. **123**.

3) KRAUSS, Zeitschr. f. physiol. Chem. **18**; ADRIAN, ebenda **19**; WANG, ebenda **25**.

4) SCHMIEDEBERG, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **14**; HOPPE-SEYLER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **7** u. **8**.

Skatoxylschwefelsäure, $C_9H_9NSO_4$ oder $C_9H_8N.O.SO_2.OH$. Das Kaliumsalz dieser Säure dürfte vielleicht regelmässig in dem Harn des Menschen als ein Chromogen vorkommen, welches bei der Zersetzung mit starker Säure und einem Oxydationsmittel rothe und violette Farbstoffe liefert. Dieses Salz ist aus diabetischem Menschenharn von OTTO¹⁾ dargestellt worden. Ueber die Menge des Skatolchromogens, zu welchem wahrscheinlich auch die Skatoxyglukuronsäure zu rechnen ist, unter physiologischen und pathologischen Verhältnissen ist nur wenig bekannt.

Die Skatoxylschwefelsäure stammt aus bei der Fäulniss im Darne gebildetem Skatol, welches nach der Oxydation zu Skatoxyl mit Schwefelsäure sich paart. Dass in den Körper eingeführtes Skatol wenigstens zum Theil in den Harn als eine Aetherschweifelsäure übergeht, ist von BRIEGER gezeigt worden. Das Indol und das Skatol zeigen jedoch insoferne ein verschiedenes Verhalten, als, wenigstens beim Hunde, das Indol reichliche Mengen Aetherschweifelsäure, das Skatol dagegen nur unbedeutende Mengen davon giebt (MESTER²⁾). Das Skatol scheint theilweise in den Harn als eine *Skatoxyglukuronsäure* überzugehen.

Das Kaliumsalz der Skatoxylschwefelsäure krystallisirt; es löst sich in Wasser, schwerer in Alkohol. Von Eisenchlorid wird die wässrige Lösung stark violett, von konzentrirter Salpetersäure roth. Von konzentrirter Salzsäure wird das Salz unter Abscheidung von einem rothen Niederschlage zersetzt. Die Natur der bei der Zersetzung der Skatoxylschwefelsäure entstehenden rothen Farbstoffe wie auch die Beziehungen der letzteren zu anderen rothen Harnfarbstoffen sind jedoch leider nur wenig bekannt. Bei der Destillation mit Zinkstaub geben die Skatolfarbstoffe Skatol.

Bei der JAFFÉ'schen Indikanprobe färben sich skatoxylhaltige Harne schon bei Zusatz von Salzsäure dunkelroth bis violett; mit Salpetersäure färben sie sich kirschroth, mit Eisenchlorid und Salzsäure beim Erwärmen roth. Der Farbstoff, welcher mit Zinkstaub Skatol liefert, kann dem Harne mit Aether entzogen werden. Skatoxylreiche Harne dunkeln beim Stehen an der Luft von der Oberfläche aus stark nach und können dabei röthlich, violett oder fast schwarz werden. ROSIN³⁾ scheint der Ansicht zu sein, dass beim Menschen keine Skatolfarbstoffe vorkommen und dass die hierher gehörenden Beobachtungen auf Verwechslung mit Indigoroth oder Urorosein beruhen.

Das Vorkommen der bei der Fäulniss ebenfalls auftretenden *Skatolkarbonsäure*, $C_9H_8N.COOH$, im normalen Harn ist von SALKOWSKI⁴⁾ sehr wahrscheinlich gemacht worden. In den Thierkörper eingeführt, geht diese Säure unverändert in den Harn über. Mit Salzsäure und sehr verdünnter Eisenchloridlösung giebt sie eine intensiv violett gefärbte Lösung. Die Reaktion führt man mit einer wässrigen Lösung (1:10000) der Skatolkarbonsäure aus.

1) PELFGER's Arch. 33.

2) BRIEGER, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 12 und Zeitschr. f. physiol. Chem. 4 S. 414; MESTER, ebenda 12.

3) VIRCHOW's Arch. 123.

4) Zeitschr. f. physiol. Chem. 9.

Skatoxylschwefelsäure.

Abstammung der Skatoxylschwefelsäure.

Skatoxylschwefelsäures Kali.

Verhalten skatolhaltiger Harne.

Skatolkarbonsäure.

Aromatische Oxysäuren. Bei der Eiweissfäulniss im Darne entstehen, aus dem Tyrosin als Zwischenstufe, die *Paraoxyphenylelessigsäure* $C_6H_4(OH).CH_2.COOH$, und die *Paraoxyphenylpropionsäure* $C_6H_4(OH).C_2H_4.COOH$, welche beide zum allergrössten Theil unverändert in den Harn übergehen und daselbst zuerst von BAUMANN¹⁾ nachgewiesen worden sind. Die Menge dieser Säuren ist gewöhnlich sehr klein. Sie wird aber unter denselben Verhältnissen wie die der Phenole vermehrt und namentlich bei der akuten Phosphorvergiftung soll sie bedeutend vermehrt sein. Ein geringer Theil dieser Oxysäuren ist auch an Schwefelsäure gebunden.

Ausser diesen beiden im Menschenharn regelmässig vorkommenden Oxysäuren kommen im Harn bisweilen auch andere Oxysäuren vor. Hierher gehören die *Homogentisinsäure* und die *Uroleucinsäure*, welche in den meisten Fällen von Alkaptonurie den spezifischen Bestandtheil des Harns darstellen, ferner die bei akuter Leberatrophie von SCHULTZEN und RIESS im Harn gefundene *Oxymandelsäure*, die im Kaninchenharn nach Verfütterung von Tyrosin von BLENDERMANN gefundene *Oxyhydroparakumarsäure*, die nach BAUMANN zuweilen im Pferdeharn auftretende *Gallussäure* und die bisher nur im Hundeharn gefundene *Kymurensäure* (Oxychinolinkarbonsäure). Wenn auch nicht alle diese Säuren zu den physiologischen Harnbestandtheilen gehören, so werden sie jedoch hier in einem Zusammenhange abgehandelt.

Aromatische Oxysäuren.

Die *Paraoxyphenylelessigsäure* und die *p-Oxyphenylpropionsäure* krystallisiren und sind beide in Wasser und in Aether löslich. Jene schmilzt bei 148° , diese bei 125° C. Beim Erwärmen mit dem MILLON'schen Reagenze geben beide eine schön rothe Farbe.

Zum Nachweis dieser zwei Oxysäuren verfährt man nach BAUMANN in folgender Weise. Man erwärmt den Harn, zur Vertreibung der flüchtigen Phenole, nach Zusatz von Salzsäure einige Zeit im Wasserbade. Nach dem Erkalten schüttelt man dreimal mit Aether aus und schüttelt darauf den Aetherauszug mit schwacher Sodalösung, welche die Oxysäuren aufnimmt, während der Rest der Phenole im Aether gelöst zurückbleibt. Die alkalische Lösung der Oxysäuren säuert man darauf schwach mit Schwefelsäure an, schüttelt abermals mit Aether aus, hebt den Aether ab, lässt ihn verdunsten, löst den Rückstand in wenig Wasser und prüft diese Lösung mit dem MILLON'schen Reagenze. Die zwei Oxysäuren lassen sich am sichersten durch ihre verschiedenen Schmelzpunkt unterscheiden. Bezüglich des zur Isolirung und Trennung der zwei Oxysäuren von einander dienenden Verfahrens wird auf ausführlichere Handbücher verwiesen.

Nachweis der Oxysäuren.

Homogentisinsäure, $C_8H_8O_4$ oder $C_6H_3(OH)_2.CH_2.COOH$. Diese Säure ist von WOLKOW und BAUMANN entdeckt worden. Sie isolirten dieselbe aus dem Harn in einem Falle von Alkaptonurie (vergl. weiter unten) und sie zeigten, dass die Eigenthümlichkeiten des sogen. Alkaptonharnes in diesem Falle von dieser Säure herrührten. Dieselbe Säure ist später von EMBEDEN wie von GARNIER und VOIRIN, OGDEN u. A. in anderen Fällen von Alkaptonurie ge-

Homogentisinsäure.

1) Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. **12** u. **13** und Zeitschr. f. physiol. Chem. **4**.

2) SCHULTZEN und RIESS, Chem. Centralbl. 1869; BLENDERMANN, Zeitschr. f. physiol. Chem. **6** S. 257; BAUMANN, ebenda **6** S. 193.

Homogen-
tisinsäure.

funden worden. Auch die von MARSHALL und dann von GEYGER¹⁾ aus Alkaptonharn isolirte *Glykosursäure* scheint, wenigstens zum Theil, aus Homogentisinsäure zu bestehen. Als nächste Muttersubstanz der Säure ist das Tyrosin zu betrachten. Nach Eingabe dieses Stoffes nimmt nämlich nach WOLKOW und BAUMANN und EMBEDEN bei Personen mit Alkaptonurie die Menge der Homogentisinsäure im Harn mehr oder weniger bedeutend zu. Nach der Annahme von WOLKOW und BAUMANN entsteht die Säure aus dem Tyrosin durch abnorme Gährungsvorgänge in den oberen Theilen des Darmes.

Die Homogentisinsäure ist diejenige Dioxyphenylessigsäure, welche sich vom Hydrochinon ableitet. Beim Schmelzen mit Kali entsteht Gentsinsäure (Hydrochinonkarbonsäure) und Hydrochinon. In den Darmkanal des Hundes eingeführt, geht sie zum Theil in Tolhydrochinon über, welches in Form der Aetherschwefelsäure ausgeschieden wird. Die Homogentisinsäure ist auch von BAUMANN und FRÄNKEL²⁾ aus Gentsinaldehyd als Ausgangsmaterial synthetisch dargestellt worden.

Eigen-
schaften.

Die Säure krystallisirt mit 1 Mol. Wasser in grossen, durchsichtigen prismatischen Krystallen, die bei gewöhnlicher Temperatur unter Abgabe des Krystallwassers undurchsichtig werden. Sie schmilzt bei 146,5—147° C. Sie ist leicht löslich in Wasser, Alkohol und Aether, aber fast unlöslich in Chloroform und Benzol. Sie ist optisch inaktiv und gährungsunfähig. Ihre wässrige Lösung zeigt das Verhalten des sogen. Alkaptonharns. Sie wird also nach Zusatz von sehr wenig Natronlauge oder Ammoniak unter Aufnahme von Sauerstoff von der Oberfläche aus grünlich-braun verfärbt, und nach Umschütteln wird sie rasch dunkelbraun bis schwarz. Sie reduzirt alkalische Kupferlösung schon bei schwachem Erwärmen und ammoniakalische Silberlösung sofort in der Kälte. Dagegen reduzirt sie alkalische Wisnuthlösung nicht. Mit dem MILLON'schen Reagenz giebt sie einen citronengelben Niederschlag, der beim Erwärmen hell ziegelroth wird. Unter den Salzen der Säure ist zu nennen das krystallwasserhaltige Bleisalz mit 34,79 p. c. Pb. Dieses Salz schmilzt bei 214—215° C.

Darstellung.

Zur Darstellung der Säure wird der stark angesäuerte Harn mit Aether ausgeschüttelt. Die als Destillationsrückstand des abgehobenen Aethers gewonnene, rohe Säure wird in Wasser gelöst, die Lösung zum Sieden erhitzt, mit einer Bleiacetatlösung (1 : 5) versetzt und durch Filtration von dem harzig braungefärbten Niederschlage rasch getrennt. Aus dem Filtrate krystallisirt allmählich das Bleisalz aus. Man zerlegt dieses Salz mit Schwefelwasserstoff und gewinnt durch vorsichtiges Konzentriren des Filtrates — zuletzt in Vacuo — die Säure in Krystallen.

Quanti-
tative Be-
stimmung.

Behufs der quantitativen Bestimmung hat BAUMANN ein Verfahren angegeben, nach welchem man die Säure durch Titration mit $\frac{N}{10}$ Silberlösung bestimmt. Hinsichtlich dieses

1) WOLKOW und BAUMANN, *Zeitschr. f. physiol. Chem.* **15**; EMBEDEN, ebenda **17** u. **18**; GARNIER und VOIRIN, *Arch. de Physiol.* (5) **4**; OGDEN, *Zeitschr. f. physiol. Chem.* **20**; MARSHALL, *Maly's Jahresber.* **17**; GEYGER, *cit.* nach EMBEDEN l. c. **18**.

2) *Zeitschr. f. physiol. Chem.* **20**.

Verfahrens wird auf die Originalarbeit BAUMANN's (Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 16) hingewiesen. Ein anderes Verfahren rührt von DENIGÈS¹⁾ her.

Uroleucinsäure, $C_9H_{10}O_5$, nach HUPPERT wahrscheinlich eine Dioxypheylmilchsäure, $C_6H_3(OH)_2 \cdot CH_2 \cdot CH(OH) \cdot COOH$. Diese Säure ist von KIRK²⁾ aus dem Harn von Kiernern mit Alkaptonurie, wo sich auch Homogentisinsäure vorfand, dargestellt worden. Sie hat den Schmelzpunkt 130—133° C. In ihrem Verhalten zu Alkalien bei Luftzutritt, zu alkalischer Kupferlösung und ammoniakalischer Silberlösung wie auch zu MILLON's Reagenz ähnelt sie der Homogentisinsäure sehr.

Uroleucinsäure.

Oxymandelsäure, $C_8H_8O_4$, Paraoxyphenylglykolsäure, $HO \cdot C_6H_4 \cdot CH(OH) \cdot COOH$ ist wie oben gesagt im Harn bei akuter Leberatrophie gefunden worden. Die Säure krystallisiert in seidglänzenden Nadeln. Sie schmilzt bei 162; sie ist leicht löslich in heissem, weniger in kaltem Wasser, leicht löslich in Alkohol und Aether, nicht aber in heissem Benzol. Sie wird von Bleiessig, nicht aber von Bleizucker gefällt.

Oxymandelsäure.

Kynurensäure, $C_{10}H_7NO_3$, ist eine im Hundeharne vorkommende Oxychinolin-carbonsäure. Ueber den Ursprung dieser Säure ist man noch im Unklaren. Sie scheint aber nicht im Darmkanale gebildet zu werden und sie wird von Faulnisbakterien nicht verändert (CUPALDI³⁾).

Kynurensäure.

Harnfarbstoffe und Chromogene. Die gelbe Farbe des normalen Harnes rührt vielleicht von mehreren Farbstoffen, zum allergrössten Theil aber von dem Urochrom her. Daneben scheint der Harn als regelmässigen Bestandtheil eine sehr kleine Menge Hämatoporphyrin zu enthalten. Uroerythrin kommt ebenfalls oft, wenn auch nicht immer, im normalen Harn vor. Endlich enthält der gelassene Harn, wenn er der Einwirkung des Lichtes ausgesetzt gewesen ist, regelmässig einen gelben Farbstoff, das Urobilin, welches unter der Einwirkung von Licht (SAILLET) und Luft (JAFFÉ, DISQUÉ⁴⁾ u. A.) aus einem Chromogen, dem Urobilinogen, hervorgeht. Ausser diesem Chromogen enthält der Harn jedoch auch verschiedene andere Stoffe, aus welchen durch Einwirkung von chemischen Agenzien Farbstoffe entstehen können. So können durch Einwirkung von Säuren Huminsubstanzen, zum Theil aus den Kohlehydraten des Harnes, entstehen (v. UDRÁNSZKY), abgesehen davon, dass solche Substanzen zuweilen auch aus den angewendeten Reagenzien, wie aus unreinem Amylalkohol, hervorgehen können (v. UDRÁNSZKY⁵⁾). Zu diesen, durch Säurewirkung unter Luftzutritt aus normalem Harn erhaltenen Huminkörpern sind zu rechnen: das Urophäin von HELLER; die von verschiedenen Forschern (PLOS'Z, THUDICHUM, SCHUNCK⁶⁾) beschriebenen Uromelanine u. a. Aus der Indoxylschwefelsäure, bezw. der Indoxylglukuronsäure, lässt sich Indigblau (Uroglaucin von HELLER, Urocyanin, Cyanurin und andere Farbstoffe älterer Forscher⁷⁾) abspalten. Aus den gepaarten Indoxyl- und Skatoxylsäuren

Farbstoffe und Chromogene.

Farbstoffe und Chromogene.

1) Chem. Centrall. 1897 **1** S. 338.

2) HUPPERT, Zeitschr. f. physiol. Chem. **23**; KIRK, Brit. med. Journ. 1886 u. 1888. Journ. of Anat. and Physiol. **23**.

3) Zeitschr. f. physiol. Chem. **23**; Ueber Kynurensäure vergl. man ferner das Werk von HUPPERT-NEUBAUER 10. Aufl. und MENDEL und JACKSON, Amer. Journ. of Physiol. 1898.

4) JAFFÉ, Centrall. f. d. med. Wissensch. 1868 u. 1869 und VIRCHOW's Arch. **47**; DISQUÉ, Zeitschr. f. physiol. Chem. **2**; SAILLET, Revue de médecine **17** 1897.

5) v. UDRÁNSZKY, Zeitschr. f. physiol. Chem. **11**, **12**, u. **13**.

6) PLOS'Z, Zeitschrift f. physiol. Chem. **8**; THUDICHUM, Brit. med. Journ. **201** u. Journ. f. prakt. Chem. **104**; SCHUNCK, cit. nach HUPPERT-NEUBAUER 10. Aufl. S. 509.

7) Vergl. HUPPERT-NEUBAUER S. 161.

können rothe Farbstoffe entstehen, und solchen Ursprunges sind wahrscheinlich das Urrhodin (HELLER), das Urorubin (PLOS²), das Urohämatin (HARLEY) und vielleicht auch das Urorosein (NENCKI und SIEBER¹).

Auf die verschiedenen, als Zersetzungsprodukte aus normalem Harn erhaltenen Farbstoffe kann hier nicht des Näheren eingegangen werden. Das Hämatoporphyrin ist schon in einem vorigen Kapitel (6. Blut) abgehandelt worden und wird übrigens am besten im Zusammenhange mit den pathologischen Harnfarbstoffen besprochen. Es bleiben hier also nur das Urochrom, das Urobilin und das Uroerythrin der Besprechung übrig.

Urochrom nennt GARROD den gelben Farbstoff des Harnes. Denselben Namen hatte schon früher THUDICHUM²) einem von ihm isolirten, weniger reinen Harnfarbstoffe gegeben. Nach GARROD ist das Urochrom eisenfrei aber stickstoffhaltig. Es steht, wie es scheint, in naher Beziehung zu dem Urobilin, denn einerseits hat GARROD durch Einwirkung von Aldehyd auf Urobrom einen urobilinähnlichen Farbstoff erhalten und andererseits soll nach RIVA³) das Urobilin bei vorsichtiger Oxydation mit Permanganat einen urochromähnlichen Stoff liefern können.

Urochrom.

Das Urochrom ist nach GARROD amorph, braun, sehr leicht löslich in Wasser und Weingeist, schwerer löslich in absolutem Alkohol. Es löst sich nur wenig in Essigäther, Amylalkohol und Aceton; in Aether, Chloroform und Benzol ist es unlöslich. Es wird gefällt von Bleiacetat, Silbernitrat, Mercuriacetat, Phosphorwolfram- und Phosphormolybdänsäure. Beim Sättigen des Harnes mit Ammoniumsulfat bleibt ein grosser Theil des Urochroms in Lösung. Das Urochrom zeigt keinen Absorptionsstreifen im Spektrum und es fluorescirt nicht nach Zusatz von Ammoniak und Chlorzink. Von Säuren wird es sehr leicht unter Bildung von braunen Substanzen zersetzt.

Eigenschaften.

Die Darstellung des Urochroms geschieht nach einer ziemlich umständlichen Methode, die in erster Linie darauf basirt, dass das Urochrom beim Sättigen des Harnes mit Ammoniumsulfat zum grössten Theil in Lösung bleibt. Setzt man dem Filtrate eine passende Menge Alkohol hinzu, so sammelt sich auf der Salzlösung eine klare, gelbe, alkoholische Schicht, welche das Urochrom enthält und zu weiterer Verarbeitung verwendet wird (vergl. GARROD l. c.).

Urobilin hat JAFFÉ⁴) einen zuerst von ihm aus dem Harn isolirten Farbstoff genannt, welcher wesentlich durch seine starke Fluorescenz und sein Absorptionsspektrum charakterisirt ist. Es haben darauf andere Forscher nach verschiedenen Methoden aus dem Harn derartige Farbstoffe isolirt, die zwar unter einander kleine Differenzen zeigen, die aber im Wesentlichen wie das JAFFÉ'sche Urobilin sich verhalten. Man hat deshalb auch von verschiedenen Urobilinen, wie von normalem, febrilem, physiologischem und pathologischem

Urobilin.

¹) Ueber diese und andere rothe Farbstoffe vergl. HUPPERT-NEUBAUER, S. 593 u. 597; NENCKI u. SIEBER, Journ. f. prakt. Chem., (2) 26.

²) GARROD, Proc. Roy. Soc. 55; THUDICHUM l. c.

³) GARROD, Journ. of Physiol. 21; RIVA, cit. nach HUPPERT-NEUBAUER S. 524.

⁴) Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1868 u. 1869 und VIRCHOW's Arch. 47.

Urobilin gesprochen¹⁾. Die Möglichkeit, dass im Harn verschiedene Urobiline vorkommen können, ist allerdings nicht in Abrede zu stellen; da aber das Urobilin eine leicht veränderliche, von anderen Harnfarbstoffen schwer zu reinigende Substanz ist, muss die Frage nach dem Vorkommen verschiedener Urobiline noch als eine offene bezeichnet werden. Nach SAILLET²⁾ kommt im Menschenharn ursprünglich kein Urobilin, sondern nur eine Muttersubstanz desselben, das Urobilogen, vor, aus dem das Urobilin im gelassenen Harn unter dem Einflusse des Lichtes entstehen soll.

Urobilinähnliche Stoffe, sogen. Urobilinoide, hat man sowohl aus Gallen- wie aus Blutfarbstoff, und zwar sowohl durch Oxydation wie durch Reduktion, dargestellt. Aus dem Bilirubin hat MALY durch Reduktion mit Natriumamalgam sein Hydrobilirubin und DISQUÉ ein noch mehr urobilinähnliches Produkt gewonnen, während STOKVIS aus dem Cholecyanin durch Oxydation mit ein wenig Bleihydroperoxyd ein Choletelin darstellen konnte, welches wesentlich wie das Urobilin sich verhielt. Aus dem Hämatin oder Hämatoporphyrin haben HOPPE-SEYLER, LE NOBEL, NENCKI und SIEBER durch Reduktion mit Zinn oder Zink und Salzsäure Urobilinoide erhalten, während MAC MUNN³⁾ durch Oxydation von Hämatin mit Wasserstoffhydroperoxyd in schwefelsäurehaltigem Alkohol einen Farbstoff erhielt, der mit dem normalen Harnurobin identisch sein soll. Es liegt auf der Hand, dass nicht alle diese Urobiline identisch sein können.

Urobilin-
oide.

Nach der Ansicht vieler Forscher sollte das Urobilin mit dem Hydrobilirubin identisch sein. Nach den Untersuchungen von HOPKINS und GAROD⁴⁾ ist diese Ansicht nicht richtig, denn, abgesehen von anderen kleineren Differenzen haben die beiden Stoffe eine wesentlich verschiedene Zusammensetzung. Das Hydrobilirubin enthält C 64,68; H 6,93; N 9,22 (MALY), während das Harnurobin dagegen C 63,46; H 7,67 und N 4,09 p. c. enthält. Das Urobilin aus den Fäces, das Stercobilin, hat dieselbe Zusammensetzung wie das Harnurobin mit 4,17 p. c. Stickstoff.

Zusammen-
setzung des
Crobilins.

Das Harnurobin kann also nicht mit dem Hydrobilirubin identisch sein; dies schliesst aber natürlich nicht die Möglichkeit aus, dass das Urobilin, einer allgemein verbreiteten Ansicht gemäss, aus dem Bilirubin (wenn auch nicht durch einfache Reduktion und Wasseraufnahme) im Darne entsteht. Für diese An-

1) Vergl. MAC MUNN, Proc. Roy. Soc. **31** u. **35**; Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. **14** und Journ. of Physiol. **6** u. **10**; BOGOMOLOFF, MALY's Jahresber. **22**; EICHHOLZ, Journ. of Physiol. **14**; AD. JOLLES, PFLÜGER's Arch. **61**.

2) Revue de médecine **17** (1897).

3) MALY, Ann. d. Chem. u. Pharm. **163**; DISQUÉ, Zeitschr. f. physiol. Chem. **2**; STOKVIS, Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1873. S. 211 u. 449; HOPPE-SEYLER, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. **7**; LE NOBEL, PFLÜGER's Arch. **40**; NENCKI und SIEBER, Monatshefte f. Chem. **9** u. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **24**; MAC MUNN, Proc. Roy. Soc. **31**.

4) Journ. of Physiol. **22**.

sicht sprechen auch mehrere sowohl physiologische wie klinische Beobachtungen¹⁾, unter denen zu nennen sind; das regelmässige Vorkommen im Darmkanale von aus Gallenfarbstoff unzweifelhaft entstandenem Stercobilin von derselben Zusammensetzung wie das Harnurobilin; die Abwesenheit von Urobilin im Harnе von Neugeborenen wie auch bei vollständig gehindertem Zufluss von Galle zum Darne und umgekehrt die vermehrte Urobilinausscheidung bei stärkerer Darmfäulniss. Auf der anderen Seite giebt es aber Forscher, die, wesentlich auf klinische Beobachtungen gestützt, den enterogenen Ursprung des Urobilins leugnen und das Urobilin durch eine Umwandlung des Bilirubins anderorts als im Darne, durch eine Oxydation desselben oder auch durch eine Umwandlung des Blutfarbstoffes entstehen lassen²⁾. Die Möglichkeit einer verschiedenartigen Entstehungsweise des Harnurobilins in Krankheiten ist allerdings nicht in Abrede zu stellen; dass aber dieser Farbstoff unter physiologischen Verhältnissen aus dem Gallenfarbstoffe im Darne gebildet wird, dürfte wohl kaum zu bezweifeln sein.

Entstehungsweise
des Uro-
bilins.

Die Menge des Urobilins im Harnе ist unter physiologischen Verhältnissen eine sehr wechselnde. SAILLET fand 30—130 mg und G. HOPPE-SEYLER 80 bis 140 mg in der 24 stündigen Harnmenge.

Ueber die Ausscheidung von Urobilin in Krankheiten liegen zahlreiche Beobachtungen von JAFFÉ, DISQUÉ, DREYFUSS-BRISSAC, GERHARDT, G. HOPPE-SEYLER³⁾ u. A. vor. Die Menge ist vermehrt bei Blutergüssen, in solchen Krankheiten, die mit einer Zerstörung von Blutkörperchen verbunden sind, wie auch nach Einwirkung von einigen Blutgiften, wie Antifebrin und Antipyrin. Sie ist ferner vermehrt gefunden bei Fieber, Herzfehlern, Bleikolik, atrophischer Lebercirrhose, nach Behebung von Gallenstauung und namentlich reichlich bei dem sogen. Urobilinikterus.

Urobilin in
Krank-
heiten.

Die Eigenschaften des Urobilins können je nach der Darstellungsweise und der Beschaffenheit des verwendeten Harnes etwas abweichend sein und es können deshalb hier nur die wesentlichsten Eigenschaften erwähnt werden. Das Urobilin ist amorph, je nach der Darstellungsmethode braun, röthlich-braun, roth oder rothgelb. Es löst sich leicht in Alkohol, Amylalkohol und Chloroform, weniger leicht in Aether und in Essigäther. In Wasser ist es wenig löslich, die Löslichkeit wird jedoch durch die Gegenwart von Neutralsalzen erhöht. Durch vollständige Sättigung mit Ammoniumsulfat kann es, besonders nach Zusatz von

Eigen-
schaften des
Urobilins.

¹⁾ Vergl. hierüber: FE. MÜLLER, Schles. Gesellsch. f. vaterl. Kultur 1892; D. GERHARDT, Ueber Hydrobilirubin und seine Bez. zum Ikterus, Inaug.-Dissert. Berlin 1889; BECK, Wien. klin. Wochenschr. 1895; V. HARLEY, Brit. med. Journ. 1896.

²⁾ Bezüglich der verschiedenen Theorien über die Entstehung des Urobilins vergl. man: V. HARLEY, Brit. med. Journ. 1896; A. KATZ, Wien. med. Wochenschr. 1891 Nr. 28—32; GRIMM, VIRCHOW's Arch. 132; ZOJA in Conferenze cliniche italiane Ser. 1 a Vol. 1. Conf. 7 a.

³⁾ Hinsichtlich der hierher gehörenden Litteratur wird auf die Dissertation von D. GERHARDT, Ueber Hydrobilirubin und seine Beziehungen zum Ikterus, Berl. 1889, wie auch auf G. HOPPE-SEYLER, VIRCHOW's Arch. 124, hingewiesen.

Schwefelsäure, vollständig aus dem Harn gefällt werden (MEHY¹). Von Alkalien wird es gelöst und durch Säurezusatz aus der alkalischen Lösung wieder gefällt. Aus der sauren (wässrig-alkoholischen) Lösung wird es von Chloroform theilweise aufgenommen; Alkalilösungen entziehen aber dem Chloroform das Urobilin. Die neutralen oder schwach alkalischen Lösungen werden von einigen Metallsalzen (Zink und Blei) gefällt, von anderen, wie Quecksilberoxydsulfat, dagegen nicht. Von Phosphorwolframsäure wird es aus dem Harn gefällt. Das Urobilin giebt nicht die GMELIN'sche Gallenfarbstoffprobe. Dagegen giebt es mit Kupfersulfat und Alkali eine der Biuretprobe zum Verwechseln ähnliche Reaktion²).

Die neutralen alkoholischen Urobilinlösungen sind bei grösserer Konzentration braungelb, bei grösserer Verdünnung gelb oder rosafarbig. Sie zeigen eine starke grüne Fluorescenz. Die säurehaltigen alkoholischen Lösungen sind je nach der Konzentration braun, rothgelb oder rosenroth. Sie fluoresciren nicht, zeigen aber einen schwachen Absorptionsstreifen γ zwischen b und F , welcher an F angrenzt oder bei stärkerer Konzentration auch über F hinausreicht. Die alkalischen Lösungen sind je nach der Konzentration braungelb, gelb oder (die ammoniakalischen) gelblich grün. Setzt man der ammoniakalischen Lösung etwas Chlorzinklösung zu, so wird sie roth und zeigt eine prachtvolle grüne Fluorescenz. Diese Lösung wie auch die mit fixem Alkali alkalisch gemachten Lösungen zeigen einen dunkleren und schärfer begrenzten Streifen δ zwischen b und F , ziemlich in der Mitte zwischen E und F . Säuert man eine hinreichend konzentrierte Lösung von Urobilinalkali sehr vorsichtig mit Schwefelsäure an, so trübt sie sich und zeigt dann gerade auf E einen zweiten Streifen, der durch einen Schatten mit γ verbunden ist (GARROD und HOPKINS, SAILLET³).

Optisches Verhalten.

Das Urobilinogen ist farblos oder nur sehr schwach gefärbt. Es wird wie das Urobilin beim Sättigen des Harnes mit Ammoniumsulfat gefällt. Nach SAILLET kann man es dem mit Essigsäure angesäuerten Harn durch Schütteln mit Essigäther entziehen. Es löst sich ferner in Chloroform, Aethyläther und Amylalkohol. Es zeigt kein Absorptionsband im Spektrum und wird unter dem Einflusse des Sonnenlichtes und des Sauerstoffes leicht in Urobilin umgewandelt.

Urobilinogen.

Zur Darstellung des Urobilins aus normalem Harn fällt man nach JAFFÉ den Harn mit Bleiessig, wäscht den Niederschlag mit Wasser aus, trocknet ihn bei Zimmertemperatur, kocht ihn dann mit Alkohol aus und zersetzt ihn mit kaltem, schwefelsäurehaltigem Alkohol. Die abfiltrirte, alkoholische Lösung verdünnt man mit Wasser, übersättigt mit Ammoniak und setzt Chlorzinklösung zu. Der neue Niederschlag wird mit Wasser chlorfrei gewaschen, mit Alkohol ausgekocht, getrocknet, in Ammoniak gelöst und diese Lösung mit Bleizucker gefällt. Diesen, mit Wasser gewaschenen und mit Alkohol ausgekochten Nieder-

Darstellung des Urobilins nach Jaffé.

¹) Journ. de Pharm. et Chim. 1878, cit. nach MALY's Jahresber. 8.

²) Vergl. SALKOWSKI, Berlin, klin. Wochenschr. 1897 und STOKVIS, Zeitschr. f. Biologie 34.

³) GARROD und HOPKINS, Journ. of Physiol. 20; SAILLET l. c.

schlag zerlegt man mit schwefelsäurehaltigem Alkohol, mischt die filtrirte alkoholische Lösung mit $\frac{1}{2}$ Vol. Chloroform, verdünnt mit Wasser und schüttelt wiederholt aber nicht zu kräftig. Das Urobilin wird von dem Chloroform aufgenommen. Dieses letztere wird ein- bis zweimal mit nur wenig Wasser gewaschen und dann abdestillirt, wobei das Urobilin zurückbleibt. Aus urobilinreicheren Harnen kann man nach JAFFÉ den Farbstoff direkt mit Ammoniak und Chlorzink ausfällen und den Niederschlag wie oben behandeln.

Darstellungs-
methode
von Garrod
u. Hopkins.

Das von MÉHY angegebene Verfahren (Ausfällung mit Ammoniumsulfat) ist von GARROD und HOPKINS derart abgeändert worden, dass sie zuerst die Harnsäure durch Sättigen mit Salmiak abscheiden und darauf das Filtrat mit Ammoniumsulfat sättigen. Das gefällte Urobilin wird hierdurch reiner als beim Sättigen mit dem Sulfate direkt. Aus dem trocken gewordenen Niederschlage wird das Urobilin mit viel Wasser ausgezogen, von Neuem mit Ammoniumsulfat gefällt und dieses Verfahren, wenn nöthig, mehrmals wiederholt. Der zuletzt erhaltene getrocknete Niederschlag wird in absolutem Alkohol gelöst. Bezüglich einer kleinen Abweichung von diesem Verfahren und einer zweiten Methode derselben Forscher wird auf die Originalarbeit hingewiesen¹⁾.

SAILLET entzieht dem Harne das Urobilinogen durch Schütteln des Harnes mit Essigäther bei Petroleumlicht. Hinsichtlich dieser und anderer Methoden muss jedoch auf ausführlichere Handbücher verwiesen werden.

Nachweis
des Uro-
bilins.

Zum Nachweis des Urobilins dienen: die Farbe der sauren, bezw. alkalischen Lösungen, die schöne Fluoresenz der ammoniakalischen, mit Chlorzink versetzten Lösung und die Absorptionsstreifen im Spektrum. Im Fieberharn kann das Urobilin bisweilen direkt oder nach Zusatz von Ammoniak und Chlorzink mit dem Spektroskope nachgewiesen werden. Ebenso gelingt der Nachweis zuweilen in dem normalen Harne, entweder direkt oder nachdem der Harn an der Luft gestanden hat, bis das Chromogen in Urobilin umgesetzt worden ist. Gelingt der Nachweis mittels des Spektroskopes nicht in dem Harne, so kann man den letzteren mit einer Mineralsäure versetzen und mit Aether oder noch besser mit Amylalkohol ausschütteln. Die amyalkoholische Lösung wird direkt, bezw. nach Zusatz von einer stark ammoniakhaltigen alkoholischen Chlorzinklösung spektroskopisch untersucht. Gelingt der Nachweis in dieser Weise nicht, so kann man den Farbstoff mit Ammoniumsulfat, am besten nach dem obigen Verfahren von GARROD und HOPKINS, isoliren.

Quantitative Be-
stimmung.

Zur quantitativen Bestimmung des Urobilins verfährt G. HOPPE-SEYLER²⁾ in folgender Weise. 100 cem Harn werden mit Schwefelsäure angesäuert und mit Ammoniumsulfat gesättigt. Der, erst nach längerer Zeit abfiltrirte Niederschlag wird auf dem Filtrum mit gesättigter Ammoniumsulfatlösung gewaschen und, nach dem Abpressen, mit gleichen Theilen Alkohol und Chloroform wiederholt extrahirt. Die filtrirte Lösung wird im Scheidetrichter mit Wasser versetzt, bis das Chloroform sich gut abscheidet und ganz klar wird. Die Chloroformlösung wird dann in einem gewogenen Becherglas auf dem Wasserbade verdunstet, der Rückstand bei 100° C. getrocknet und darauf mit Aether extrahirt. Das Aetherextrakt wird filtrirt, der Rückstand auf dem Filtrum in Alkohol gelöst, wieder in das Becherglas gebracht und eingedampft, worauf getrocknet und gewogen wird. Nach dieser Methode fand er im Tagesharn Gesunder 0,08 bis 0,14, im Mittel 0,123 g Urobilin.

1) Journ. of Physiol. 20.

2) VIRCHOW'S Arch. 124.

Das Urobilin kann auch spektrophotometrisch, nach FR. MÜLLER oder nach SAILLET¹⁾ bestimmt werden. Nach SAILLET liegt die Grenze für die Wahrnehmbarkeit des Absorptionsbandes einer sauren Urobilinlösung bei einer Konzentration von 1 mg Urobilin in 22 ccm Lösung, wenn die Dicke der Flüssigkeitsschicht 15 mm beträgt. Behufs einer quantitativen Bestimmung hat man also die Urobilinlösung bis zu dieser Grenze zu verdünnen und dann die Menge aus dem bekannten Flüssigkeitsvolumen zu berechnen. Der frisch gelassene, vor dem Lichte geschützte Harn wird mit Essigsäure angesäuert, bei Petroleumlicht mit Essigäther vollständig ausgeschüttelt und das gelöste Urobilinogen mit Salpetersäure zu Urobilin oxydirt. Durch Zusatz von Ammoniak und Schütteln mit Wasser geht das Urobilin in wässrige Lösung über. Man säuert mit Salzsäure an und verdünnt bis die obige Grenze erreicht wird.

Bestimmung nach SAILLET.

Uroerythrin hat man denjenigen Farbstoff genannt, welcher die oft schön rothe Farbe des Harnsedimentes (Sedimentum lateritium) bedingt. Es kommt auch oft, wengleich in nur sehr kleiner Menge, in normalen Harnen gelöst vor. Seine Menge ist vermehrt nach starker Muskelthätigkeit, nach starkem Schwitzen, Unmässigkeit im Essen und im Genusse alkoholischer Getränke wie auch nach Verdauungsstörungen, bei Fieber, Cirkulationsstörungen in der Leber und bei mehreren anderen pathologischen Zuständen.

Uroerythrin

Das Uroerythrin, welches besonders von ZOJA, RIVA und GARROD²⁾ studirt worden ist, hat eine rosa Farbe, ist amorph und wird von dem Lichte, besonders wenn es gelöst ist, sehr schnell zerstört. Das beste Lösungsmittel ist Amylalkohol; weniger gut ist Essigäther und dann folgen Alkohol, Chloroform und Wasser. Die sehr verdünnten Lösungen zeigen rosa Farbe; die mehr konzentrirten sind röthlich orange oder feuerroth. Sie fluoresciren weder direkt noch nach Zusatz von ammoniakalischer Chlorzinklösung, zeigen aber eine starke Absorption des Spektrums, die in der Mitte zwischen *D* und *E* anfängt, etwa bis zum *F* sich erstreckt und aus zwei breiten Streifen besteht, die durch einen Schatten zwischen *E* und *b* verbunden sind. Konzentrirte Schwefelsäure färbt eine Lösung von Uroerythrin schön karmirnoth; Salzsäure giebt eine rosa Farbe. Von Alkalien wird es grasgrün und dabei findet oft zuerst ein Farbenwechsel von rosa zu Purpur und Blau statt.

Eigenschaften.

Zur Darstellung des Uroerythrins lost man nach GARROD das Sediment in Wasser in gelinder Wärme und sättigt mit Salmiak, wobei der Farbstoff mit dem Ammoniumurat gefällt wird. Man reinigt durch wiederholtes Lösen in Wasser und Fallen mit Salmiak, bis alles Urobilin entfernt worden ist. Man extrahirt zuletzt den Niederschlag auf dem Filtrum mit warmen Wasser im Dunkeln, filtrirt, verdünnt mit Wasser, entfernt rückständiges Hämatoporphyrin durch Schütteln mit Chloroform, säuert dann sehr schwach mit Essigsäure an und schüttelt mit Chloroform, welches das Uroerythrin aufnimmt. Das Chloroform wird im Dunkeln bei gelinder Wärme verdunstet.

Darstellung.

Flüchtige Fettsäuren, die Ameisensäure, Essigsäure und, wie es scheint, auch Buttersäure kommen unter normalen Verhältnissen in dem Harn des Menschen (v. JAKSCH) wie auch in dem des Hundes und der Pflanzenfresser (SCHOTTEN) vor. Die an Kohlenstoff armeren Säuren, die Ameisensäure und die Essigsäure, sollen im Körper mehr beständig als die kohlenstoffreicheren sein und deshalb auch zu verhältnissmässig grossem Theil unverändert in den Harn übergehen (SCHOTTEN). Normaler Menschenharn enthält ausserdem auch Stoffe, welche bei der Oxydation mit Kaliumchromat und Schwefelsäure Essigsäure geben (v. JAKSCH). Die Menge der flüchtigen Fettsäuren im normalen Harn beträgt nach v. JAKSCH 0,008—0,009, nach v. BOKITANSKY 0,054 g pro 24 Stunden. Die Menge ist vermehrt bei ausschliesslicher

Fettsäuren.

1) FR. MÜLLER; vergl. HUPPERT-NEUBAUER S. 861. SAILLET l. c.

2) ZOJA, Arch. ital. di clinica med. 1893 und Centrabl. f. d. med. Wissensch. 1892; RIVA, Gaz. med. di Torino Anno 43. cit. nach MALY's Jahresber. 24; GARROD, Journ. of Physiol. 17 u. 21.

Ernährung mit Mehlspeisen (ROKITANSKY), ferner im Fieber und bei gewissen Leberkrankheiten (v. JAKSCH). Sie ist auch vermehrt bei Leukämie und in vielen Fällen bei Diabetes (v. JAKSCH). Bei der alkalischen Gährung des Harnes entstehen grosse Mengen flüchtiger Fettsäuren, und der Gehalt an solchen kann 6—15 Mal so gross wie im normalen Harn werden (SALKOWSKI¹). *Nicht flüchtige Fettsäuren* sind von K. MÖRNER und HYBBINETTE²) als normale Harnbestandtheile nachgewiesen worden.

Paramilchsäure soll im Harn Gesunder nach sehr anstrengenden Märschen vorkommen (COLASANTI und MOSCATELLI). In grösserer Menge ist sie im Harn bei akuter Phosphorvergiftung und akuter gelber Leberatrophie (SCHULTZEN und RIESS) gefunden worden. Nach den Untersuchungen von HOPPE-SEYLER und ARAKI und v. TERRAY geht Milchsäure in den Harn über, sobald Sauerstoffmangel im Thierkörper entsteht. Nach Extirpation der Leber bei Vögeln geht sie, wie MINKOWSKI³) gezeigt hat, in den Harn reichlich über.

Die *Glycerinphosphorsäure* kommt höchstens spurenweise⁴) in dem Harn vor und sie dürfte wohl ein Zersetzungsprodukt des Lecithins sein. Das Vorkommen von *Bernsteinsäure* im normalen Harn ist Gegenstand streitiger Angaben gewesen.

Kohlehydrate und reduzierende Substanzen im Harn. Das spurenweise Vorkommen von *Traubenzucker* im Harn wurde durch die Untersuchungen von BRÜCKE, ABELES und UDRANSZKY, welcher letzterer das regelmässige Vorkommen von Kohlehydraten im Harn gezeigt hat, im höchsten Grade wahrscheinlich gemacht, und es ist durch die Untersuchungen von BAUMANN und WEDENSKI, vor Allem aber von BAISCH, wohl endgültig bewiesen worden. Ausser der Glukose enthält der normale Harn nach BAISCH eine andere, nicht näher bekannte Zuckerart, nach LEMAIRE wahrscheinlich Isomaltose, und ausserdem enthält er, wie namentlich LANDWEHR, WEDENSKI und BAISCH⁵) gezeigt haben, ein dextrinartiges Kohlehydrat (thierisches Gummi).

Ausser Spureu von Zucker und den oben besprochenen reduzierenden Stoffen, Harnsäure und Kreatinin, enthält der Harn jedoch auch andere reduzierende Substanzen. Diese letzteren sind wahrscheinlich (FLÜCKIGER) gepaarte Verbindungen mit der dem Zucker nahestehenden *Glukuronsäure*, $C_6H_{10}O_7$. Die Reduktionsfähigkeit des normalen Harnes entspricht nach den Bestimmungen verschiedener Forscher 1,5—5,96 p. m. Traubenzucker⁶).

Glukuronsäure, $C_6H_{10}O_7$ oder $CHO.(CH.OH)_4COOH$. Diese Säure kann durch Einwirkung von Brom in Zuckersäure, $C_6H_{10}O_8$, übergeführt werden (THIERFELDER), und sie scheint eine intermediäre Stellung zwischen dieser Säure und der Glukonsäure, $C_6H_{12}O_7$, einzunehmen. Sie ist ein Derivat der Glukose und von FISCHER und PILOTY ist sie durch Reduktion der Zuckerlaktonsäure synthetisch dargestellt worden. Weitere Reduktion liefert Gulonsäurelakton

1) v. JAKSCH, Zeitschr. f. physiol. Chem. **10**; SCHOTTEN, ebenda **7**; ROKITANSKY, Wien, med. Jahrb. 1887; SALKOWSKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. **13**.

2) Skand. Arch. f. Physiol. **7**.

3) COLASANTI und MOSCATELLI, MOLESCHOTT's Unters. **14**; SCHULTZEN und RIESS, Chem. Centralbl. 1869; ARAKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. **15**, **16**, **17**, **19**, vergl. auch IRISAWA, ebenda **17**; v. TERRAY, PFLÜGER's Arch. **65**; vergl. übrigens SCHÜTZ, Zeitschr. f. physiol. Chem. **19**; MINKOWSKI, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **21** u. **31**.

4) Vergl. PASQUALIS, MALY's Jahresber. **24**.

5) LEMAIRE, Zeitschr. f. physiol. Chem. **21**; BAISCH, ebenda **18**, **19** u. **20**. Hier wie auch in dem Aufsatz von TREUPEL, ebenda **16**, sind die Arbeiten anderer Forscher referirt worden.

6) FLÜCKIGER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **9**. Vergl. ferner HUFFERT-NEUBAUER S. 72.

(THIERFELDER). Die Glukuronsäure ist ein intermediäres Stoffwechselprodukt und sie tritt nur dann im Harn auf, wenn sie durch Paarung mit anderen Stoffen vor der Verbrennung im Thierkörper geschützt wird. Derartige gepaarte Verbindungen mit Indoxyl, Skatoxyl und Phenolen dürften, wie es scheint, normalerweise in sehr geringen Mengen im Menschenharn vorkommen. In reichlicheren Mengen kann die Säure als gepaarte Glukuronsäuren in den Harn übergehen nach Verabreichung von verschiedenen Arzneimitteln oder gewissen anderen Substanzen. So geht, wie SCHMIEDEBERG und MEYER fanden, nach Verabreichung von Kampher die Kamphoglukuronsäure in den Harn über; nach Verabreichung von Chloralhydrat enthält, wie v. MERING¹⁾ zeigte, der Harn Urochloralsäure u. s. w. (vergl. unten: zufällige Harnbestandtheile). Nach SCHMIEDEBERG²⁾ scheint die Glukuronsäure im Knorpel vorzukommen, indem sie nämlich in dem Chondrosin, einem Spaltungsprodukte der Chondroitinschwefelsäure enthalten zu sein scheint. Sie findet sich auch reichlich in der Malerfarbe „Jaune indien“, welche das Magnesiumsalz der Euxanthinsäure (Euxanthoglukuronsäure) enthält. Beim Erhitzen mit Wasser auf 120—125° C. spaltet sich die Euxanthinsäure in Exanthon und Glukuronsäure und sie ist das geeignetste Material zur Darstellung der Glukuronsäure (THIERFELDER). Es ist auch in gewissen Fällen eine mit der gewöhnlichen isomere Glukuronsäure im Harn gefunden worden (vergl. unten: zufällige Harnbestandtheile).

Glukuronsäure und gepaarte Glukuronsäuren.

Die Glukuronsäure ist nicht in Krystallen, sondern nur als Syrup erhalten worden. Sie löst sich in Alkohol und ist in Wasser leicht löslich. Wird die wässerige Lösung eine Stunde gekocht, so geht die Säure zum Theil (20 p. c.) in das krystallisirende, in Wasser lösliche und in Alkohol unlösliche Anhydrid Glukuron, $C_6H_6O_6$ über. Die Alkalisalze der Säure krystallisiren. Das neutrale Baryumsalz ist amorph, in Wasser löslich, kann aber mit Alkohol ausgefällt werden. Sättigt man eine konzentrierte Lösung der Säure mit Barythydrat, so scheidet sich basisches Baryumsalz aus. Das neutrale Bleisalz ist in Wasser löslich, das basische dagegen unlöslich. Die Säure ist rechtsdrehend, sie reduziert Kupfer-, Silber- und Wismuthsalze. Sie gährt nicht mit Hefe. Sie giebt die Furfurolreaktion und verhält sich auch der Phloroglucinsalzsäureprobe gegenüber wie die Pentosen. Bei der Phenylhydrazinprobe giebt das glukuronsaure Kali nach THIERFELDER eine flockige, gelbe, aus mikroskopischen Nadeln bestehende Fällung, deren Schmelzpunkt bei 114—115° C. liegt. Die Angaben über das Verhalten der Glukuronsäure bei dieser Probe sind indessen streitig³⁾.

Eigenschaften der Glukuronsäure.

Die gepaarten Glukuronsäuren drehen alle die Ebene des polarisirten Lichtes nach links, während die Glukuronsäure selbst rechtsdrehend ist. Unter Auf-

1) THIERFELDER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **11**, **13** u. **15**; FISCHER und PILOTY, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. **24**; SCHMIEDEBERG und MEYER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **3**; v. MERING, ebenda **6**.

2) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **28**.

3) Vergl. hinsichtlich der Litteratur: HAMMARSTEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. **19** S. 30. und ROOS, ebenda **15** S. 525.

Gepaarte
Glukuron-
säuren.

nahme von Wasser können sie in Glukuronsäure und die zugehörigen Paarlänge gespalten werden. Einige der gepaarten Glukuronsäuren, wie z. B. die Urochloralsäure, reduzieren Kupferoxyd und gewisse andere Metalloxyde in alkalischer Lösung und können in Folge hiervon bei Untersuchung des Harnes auf Zucker zu Verwechslungen Veranlassung geben.

Die Glukuronsäure kann man aus Urochloralsäure oder Kamphoglukuronsäure durch Sieden mit einer Mineralsäure darstellen. Leichter erhält man sie durch Erhitzen der Euxanthinsäure mit Wasser im PAPIN'schen Digestor bei 120—125° C. während einer Stunde und die Verdunstung der Wasserlösung bei + 40° C. Das nach und nach auskrystallisirende Anhydrid trennt man ab, verdünnt die Mutterlauge mit Wasser, kocht einige Zeit, um eine neue Portion der Säure in Anhydrid überzuführen und verdunstet bei etwa + 40° C. In dieser Weise verfährt man, bis fast alle Säure in Anhydrid übergeführt worden ist. Das Anhydrid kann dann weiter gereinigt werden.

Schwefelhaltige organische Verbindungen unbekannter Art, welche jedoch wenigstens zum Theil aus *Rhodanalkali*, 0,04 (GSCHIEDLEN) — 0,11 p. m. (J. MUNK¹), *Cystin* oder dem *Cystin* verwandten Substanzen, *Taurinderivaten*, *Chondroitinschwefelsäure*, *Proteinstoffen* und *Oxyproteinsäure* bestehen, finden sich sowohl in Menschen- wie in Thierharnen. Der Schwefel dieser zum Theil unbekanntem Verbindungen wird von SALKOWSKI²) als „neutraler“ zum Unterschiede von dem „sauren“ Schwefel der Sulfate und der Aetherschwefelsäuren bezeichnet. Den neutralen Schwefel im normalen Harn bestimmte SALKOWSKI zu 15 p. c., STADTHAGEN zu 13,3—14,5 p. c. und LÉPINE zu 20 p. c. des Gesamtschwefels. Beim Hungern nimmt die Menge nach FR. MÜLLER absolut und relativ zu. Bei Broddiät ist nach HEFFTER die Menge grösser als bei Fleischkost. Starke Maskelarbeit vermehrt die Ausscheidung sowohl des sauren wie des neutralen Schwefels (BECK und BENEDIKT, MUNK³). Die Menge des letzteren nimmt auch zu bei Sauerstoffmangel (REALE und BOERI), bei der Chloroformarkose (KAST und MESTER) wie auch nach Einführung von Schwefel (PRESCH, YVON⁴). Nach LÉPINE ist ein Theil des neutralen Schwefels leichter (d. h. direkt mit Chlor oder Brom) zu Schwefelsäure oxydirbar als der andere, welcher erst nach dem Schmelzen mit Kali und Salpeter in Schwefelsäure übergeht. Nach W. SMITH⁵) ist es wahrscheinlich, dass der am schwersten oxydirbare Theil des neutralen Schwefels als Sulfosäuren vorkommt. Eine vermehrte Ausscheidung des neutralen Schwefels ist bei verschiedenen Krankheiten, wie bei Pneumonie, Cystinurie und namentlich bei gehindertem Abfluss der Galle in den Darm beobachtet worden.

Die Gesamtmenge des Schwefels im Harn bestimmt man durch Schmelzen des festen Harnrückstandes mit Salpeter und Aetzkali. Die Menge des neutralen Schwefels dagegen bestimmt man als Differenz zwischen dem Gesamtschwefel einerseits und dem Schwefel der Sulfat- und Aetherschwefelsäuren andererseits. Den leichter oxydirbaren Antheil des neutralen Schwefels bestimmt man durch Oxydation mit Brom oder Kaliumchlorat und Salzsäure (LÉPINE, JEROME⁶).

Schwefelwasserstoff kommt im Harn nur unter abnormen Verhältnissen oder als Zeretzungsprodukt vor. Der Schwefelwasserstoff kann durch Einwirkung bestimmter Bakterien aus den schwefelhaltigen organischen Substanzen des Harnes (aus dem neutralen Schwefel) entstehen (FR. MÜLLER, SALKOWSKI⁷). Als die Quelle des Schwefelwasserstoffes hat man

1) GSCHIEDLEN, PFLÜGER's Arch. **14**; MUNK, VIRCHOW's Arch. **69**.

2) Eberda **58** und Zeitschr. f. physiol. Chem. **9**.

3) STADTHAGEN, VIRCHOW's Arch. **100**; LÉPINE, Compt. rend. **91** u. **97**; FR. MÜLLER, Berlin. klin. Wochenschr. 1887; HEFFTER, PFLÜGER's Arch. **38**; BECK und BENEDIKT, MALY's Jahresber. **22**; MUNK, Du Bois-REYMOND's Arch. 1895.

4) REALE und BOERI, MALY's Jahresber. 1894; KAST und MESTER, Zeitschr. f. klin. Med. **18**; PRESCH, VIRCHOW's Arch. **119**; YVON, Arch. de Physiol. (5) **10**.

5) LÉPINE l. c.; SMITH, Zeitschr. f. physiol. Chem. **17**.

6) JEROME, PFLÜGER's Arch. **60**.

7) FR. MÜLLER, Berlin. klin. Wochenschr. 1887; SALKOWSKI, ebenda 1888.

Darstellung
der Glukuron-
säure.

Neutraler
und saurer
Schwefel.

Neutraler
Schwefel.

Schwefel-
wasserstoff.

jedoch auch die *unterschwefligsauren Salze* bezeichnet. Das Vorkommen von Hyposulfiten im normalen Menschenharn, welches von HEFFTER behauptet wurde, wird indessen von SALKOWSKI und PRESCH¹⁾ bestritten. Im Harn von Katzen kommen dagegen Hyposulfite konstant und in dem der Hunde in der Regel vor.

Phosphorhaltige organische Verbindungen wie Glycerinphosphorsäure, Phosphorfleischsäure (ROCKWOOD) u. a., welche beim Schmelzen mit Salpeter und Alkali Phosphorsäure geben, finden sich auch im Harn (LÉPINE und EYMONNET, OERTEL²⁾. Bei einer Ausscheidung von täglich ungefähr 2,0 g Gesamt-P₂O₅ werden nach OERTEL im Mittel etwa 0,05 g P₂O₅ als organisch gebundener Phosphor ausgeschieden.

Phosphorhaltige Substanzen.

Enzyme verschiedener Art hat man aus dem Harn isolirt. Als solche sind zu nennen: Pepsin (BRÜCKE u. A.) und diastatisches Enzym (COHNHEIM u. A.). Das Vorkommen von Chymosin und Trypsin im Harn ist zweifelhaft³⁾.

Enzyme.

Mucin. Die Nubecula besteht, wie K. MÖRNER⁴⁾ gezeigt hat, aus einem Mukoid, welches 12,74 p. c. N und 2,3 p. c. S enthält. Dieses Mukoid, welches anscheinend von den Harnwegen stammt, kann auch in sehr geringer Menge in den Harn in Lösung übergehen. Ueber die Natur des im Harn sonst angehängt vorkommenden Mucins und Nuklealbumins vergl. man unten (pathol. Harnbestandtheile).

Mucin.

Oxyprotein-säure haben BONDZYSKI und GOTTLIEB eine stickstoff- und schwefelhaltige Säure genannt, auf deren Existenz im Menschenharn schon früher TÖPFER hingewiesen hatte. Sie scheint ein normaler Bestandtheil des Harnes beim Menschen und Hunde zu sein, ist aber namentlich in grösserer Menge im Harn von mit Phosphor vergifteten Hunden gefunden worden (BONDZYSKI und GOTTLIEB). Nach den letztgenannten zwei Forschern hat sie die Formel C₄₃H₈₂N₁₄SO₃₁, nach CLOETTA⁵⁾ dagegen die Formel C₆₈H₁₁₆N₂₀SO₅₄. Sie enthält keinen locker gebundenen Schwefel und liefert bei ihrer Spaltung kein Tyrosin. Sie giebt weder die Xanthoprotein- noch die Biuretreaktion. Sie giebt eine schwach angedeutete MILLON's Reaktion und wird von Phosphorwolframsäure nicht gefällt, aus welchem Grunde sie auch zu einem Fehler bei der PFLÜGER-BOHLAND'schen Harnstoffbestimmung führt. Ihr Baryumsalz ist löslich in Wasser aber unlöslich in Alkohol und dient zur Darstellung der Säure aus dem Harn. Man betrachtet diese Säure als ein intermediäres Oxydationsprodukt des Eiweisses, welches der Peroxyprotein-säure von MALY in gewisser Hinsicht ähnlich ist.

Oxyprotein-säure.

Ptomaine und Leukomaine oder giftig wirkende Substanzen unbekannter Art, welche oft als alkaloidähnliche Substanzen bezeichnet werden, sollen im normalen Harn vorkommen (POUCHET, BOUCHARD, ADUCCO u. A.) Unter pathologischen Verhältnissen kann die Menge dieser Stoffe vermehrt sein (BOUCHARD, LÉPINE und GUERIN, VILLIERS, GRIFFITHS, ALBI u. A.) Unter Anderen hat besonders BOUCHARD die giftigen Eigenschaften des Harnes zum Gegenstand mehr eingehender Untersuchungen gemacht. Er hat dabei gefunden, dass der Nachtharn weniger giftig als der Tagesharn ist und dass die giftigen Bestandtheile im Tages- und Nachtharn nicht dieselben Wirkungen haben. Um die Giftigkeit des Harnes unter verschiedenen Verhältnissen vergleichen zu können, bestimmt BOUCHARD den *urotoxischen Koeffizienten* und als solchen bezeichnet er das Gewicht der Kaninchen in Kilo, welches durch die vom Kilo Körpergewicht des Versuchsindividuum in 24 Stunden entleerte Harnmenge getödtet wird⁶⁾.

Ptomaine und Leukomaine.

Dass unter pathologischen Verhältnissen Ptomaine im dem Harn vorkommen können, ist von BAUMANN und v. UDRÁNSZKY gezeigt worden. In dem Harn eines an Cystinurie und Blasenkatarrh leidenden Patienten wies sie nämlich die zwei von BRIEGER entdeckten und zuerst isolirten Ptomaine, das *Putrescin*, C₄H₁₂N₂ (Tetraethylendiamin), und das *Kadaverin*, C₅H₁₄N₂ (Pentamethylendiamin), nach. Das letztgenannte ist dann auch von STADTHAGEN und BRIEGER in zwei Fällen von Cystinurie gefunden worden. Dass dagegen weder diese noch andere Diamine unter physiologischen Verhältnissen im Harn vorkommen, haben

1) HEFFTER, PFLÜGER's Arch. 38; SALKOWSKI, ebenda 39; PRESCH, VIRCHOW's Arch. 119.

2) ROCKWOOD, DU BOIS-REYMOND's Arch. 1895; OERTEL, Zeitschr. f. physiol. Chem. 26, wo auch die anderen Arbeiten citirt sind.

3) Hinsichtlich der Litteratur über Enzyme im Harn wird auf HUFFERT-NEUBAUER, S. 599 verwiesen.

4) Skand. Arch. f. Physiol. 6.

5) BONDZYSKI und GOTTLIEB, Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1897 Nr. 33; TÖPFER, ebenda 41; CLOETTA, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 40.

6) Ausführlicheres über Ptomaine und Leukomaine im Harn bei HUFFERT-NEUBAUER, S. 403 u. f., wo man auch die einschlägige Litteratur findet.

BRIEGER, v. UDRÁNSZKY und BAUMANN und STADTHAGEN gezeigt¹⁾. Das Vorkommen im normalen Harn von besonderen *Harngiften* überhaupt wird übrigens von einigen Forschern, wie von STADTHAGEN, BECK und v. d. BERGH²⁾, verneint. Die giftigen Wirkungen des Harnes sollen nach ihnen zum wesentlichen Theil von den Kalisalzen und zum Theil auch von der Summe der Giftwirkungen der anderen, für sich wenig giftigen normalen Harnbestandtheile (Harnstoff, Kreatinin u. a.) herrühren. Gegen die BOUCHARD'sche Lehre überhaupt sind von denselben Forschern schwerwiegende Einwendungen erhoben worden.

In Thierharnen hat man mehrere, in Menschenharnen nicht gefundene Stoffe beobachtet. Zu diesen gehören: die schon oben besprochene *Kymurensäure*, die im Hundeharne ebenfalls gefundene *Urocaninsäure*, welche in irgend einer Beziehung zu den Purinbasen zu stehen scheint; die aus Kuhharn bei der Destillation erhaltenen Säuren, *Damalur-* und *Damolsäure* — nach SCHOTTEN³⁾ wahrscheinlich ein Gemenge von Benzoësäure mit flüchtigen Fettsäuren — und die in Harnkonkrementen gewisser Thiere gefundene *Lithursäure*.

III. Anorganische Bestandtheile des Harnes.

Chloride. Das im Harn vorkommende Chlor ist zweifelsohne auf sämtliche in diesem Exkrete enthaltene Basen vertheilt; die Hauptmasse desselben ist jedoch an Natrium gebunden. In Uebereinstimmung hiermit drückt man auch allgemein die Menge des Chlors im Harn in NaCl aus.

Die Frage, ob ein Theil des im Harn enthaltenen Chlors in organischer Bindung vorkommt, wie BERLIOZ und LEPINOIS behaupteten, ist noch streitig⁴⁾.

Der Gehalt des Harnes an Chlorverbindungen unterliegt bedeutenden Schwankungen. Im Allgemeinen berechnet man jedoch denselben für einen gesunden, erwachsenen Mann bei gemischter Kost zu 10—15 g NaCl pro 24 Stunden. Auf die Menge des Kochsalzes im Harn wirkt vor Allem der Salzgehalt der Nahrung ein, mit welchem die Chlorausscheidung zu und abnimmt. Reichliches Wassertrinken steigert auch die Chlorausscheidung, welche angeblich während der Arbeit grösser als in der Ruhe (während der Nacht) sein soll. Gewisse organische Chlorverbindungen, wie z. B. Chloroform, können die Ausscheidung von anorganischen Chloriden durch den Harn steigern (ZELLER, KAST⁵⁾).

Bei Diarrhöen, bei schneller Bildung von grösseren Transsudaten und Exsudaten, wie auch in besonders auffälliger Weise bei akuten fieberhaften Krankheiten zur Zeit der Krise ist die Kochsalzausscheidung bedeutend herabgesetzt. In den ersten Tagen nach der Krise und während der Resorption umfangreicher Exsudationen ist die Ausscheidung dagegen abnorm vermehrt. Eine verminderte Chlorausscheidung findet sich bei gestörter Resorption im Magen und Darne, bei Anämien, wobei nach MORACZEWSKI⁶⁾ eine Chlorretention im

¹⁾ BAUMANN und UDRÁNSZKY, *Zeitschr. f. physiol. Chem.* **13**; STADTHAGEN und BRIEGER, *Virchow's Arch.* **115**.

²⁾ STADTHAGEN, *Zeitschr. f. klin. Med.* **15**; BECK, PFLÜGER's *Arch.* **71**; VAN DEN BERGH, *Zeitschr. f. klin. Med.* **35**.

³⁾ *Zeitschr. f. physiol. Chem.* **7**.

⁴⁾ BERLIOZ et LEPINOIS, *vergl. Chem. Centralbl.* 1894. **1** und 1895. **1**; ferner PETIT und TERRAT, *ebenda* 1894. **2** und VITALI, *ebenda* 1897. **2**.

⁵⁾ ZELLER, *Zeitschr. f. physiol. Chem.* **8**; KAST, *ebenda* **11**.

⁶⁾ VIRCHOW's *Arch.* **139** u. **146**.

Blute stattfinden soll, wie auch bei akuten und chronischen, mit Albuminurie einhergehenden Erkrankungen der Nieren. In den chronischen Krankheiten hält die Chlorauscheidung im Allgemeinen mit dem Ernährungszustande des Körpers und der Lebhaftigkeit der Harnabsonderung gleichen Schritt. Wie im physiologischen Zustande, so übt auch bei Krankheiten die Kochsalzaufnahme mit der Nahrung den grössten Einfluss auf die NaCl-ausscheidung aus.

Die *quantitative Bestimmung des Chlors* im Harne geschieht am einfachsten durch Titration mit Silbernitratlösung, wobei der Harn jedoch weder Eiweiss (welches, wenn es vorkommt, durch Koagulation entfernt werden muss), noch Jod-, bezw. Bromverbindungen enthalten darf.

Bei Gegenwart von Bromiden oder Jodiden verdunstet man eine abgemessene Menge Harn zur Trockne, verbrennt den Rückstand mit Salpeter und Soda, löst die Schmelze in Wasser und entfernt das Jod oder Brom durch Zusatz von verdünnter Schwefelsäure und etwas Nitrit und vollständiges Ausschütteln mit Schwefelkohlenstoff. In der so behandelten Flüssigkeit kann man dann nach der VOLHARD'schen Methode mit Silbernitrat die Chloride titriren. Die Menge der Bromide oder Jodide berechnet man als Differenz aus der Menge Silbernitratlösung, welche zur Titration der Lösung der Schmelze einerseits und des entsprechenden Volumens des ursprünglichen Harnes andererseits verbraucht worden ist.

Die sonst ausgezeichnete Titrimethode von MOHR, nach welcher mit Silbernitrat in neutraler Flüssigkeit mit neutralem Kaliumchromat als Indikator titriert wird, kann bei genauen Arbeiten nicht im Harne direkt zur Anwendung kommen. Es werden nämlich von dem Silbersalze auch organische Harnbestandtheile ausgefällt, und die Zahlen für das Chlor fallen in Folge hiervon etwas zu hoch aus. Will man nach dieser Methode arbeiten, so müssen deshalb auch die organischen Harnbestandtheile zuerst unschädlich gemacht werden. Zu dem Zwecke verdunstet man gewöhnlich 5—10 cem Harn nach Zusatz von 1 g chlorfreier Soda und 1—2 g chlorfreiem Salpeter vollständig zur Trockne und äschert vorsichtig ein. Die Schmelze löst man in Wasser, säuert die Lösung erst schwach mit Salpetersäure an und neutralisirt dann genau mit reinem kohlensauren Kalk. Diese neutrale Lösung wird zu der Titrirung verwendet.

Die Silbernitratlösung kann eine $\frac{10}{N}$ -Lösung sein. Oft giebt man ihr aber eine solche Stärke, dass je 1 cem 0,006 g Cl, bezw. 0,010 g NaCl entspricht. In diesem letztgenannten Falle enthält die Lösung 29,075 g AgNO₃ im Liter.

Modifikationen der MOHR'schen Methode sind von FREUND und TOEPFER wie auch von BÖDTKER¹⁾ angegeben werden.

Die Methode von VOLHARD. Statt der vorhergehenden benutzt man allgemein die VOLHARD'sche Methode, welche im Harne direkt zur Verwendung kommen kann. Das Prinzip dieser Methode ist folgendes. Aus dem mit Salpetersäure angesäuerten Harne fällt man alles Chlor mit überschüssigem Silbernitrat aus, filtrirt ab und bestimmt in einem abgemessenen Theil des Filtrates mit Rhodanalkalilösung die Menge des überschüssig zugesetzten Silbersalzes. Dieses letztere wird von der Rhodanlösung vollkommen gefällt, und als Indikator benutzt man dabei eine Lösung von Ferrisalz, welches bekanntlich mit der kleinsten Menge Rhodan eine von Eisenrhodanid rothgefärbte Flüssigkeit giebt.

Zu dieser Titrirung sind erforderlich: 1. Eine Silbernitratlösung, welche 29,075 g AgNO₃ im Liter enthält und von welcher also 1 cem 0,010 g

¹⁾ FREUND und TOEPFER, vergl. MALY's Jahresber. **22**; BÖDTKER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **20**.

Erforderliche Lösungen.

NaCl oder 0,00607 g Cl entspricht; 2. eine bei Zimmertemperatur gesättigte Lösung von chlorfreiem Eisenaalaun oder Ferrisulfat; 3. chlorfreie Salpetersäure von dem spez. Gewichte 1,2 und 4. eine Rhodankaliumlösung, welche 8,3 g KCNS im Liter enthält und von welcher 2 cem also 1 cem der Silberlösung entsprechen.

Bereitungs- und Prüfungs- der Rhodanlösung.

Man löst etwa 9 g Rhodankalium in Wasser und verdünnt zum Liter. Den Gehalt dieser Lösung an KRB bestimmt man darauf mit der Silbernitratlösung in folgender Weise. Von der Silberlösung misst man 10 cem ab, setzt dann 5 cem Salpetersäure und 1—2 cem Ferrisalzlösung zu und verdünnt mit Wasser zu etwa 100 cem. Hierauf lässt man unter stetigem Umrühren die Rhodanlösung aus der Bürette zufließen, bis eine nach Umrühren nicht verschwindende schwache Rothfärbung der Flüssigkeit eintritt. Dem in dieser Weise gefundenen Gehalte an Rhodanalkali entsprechend wird die Rhodanlösung darauf mit Wasser verdünnt. Man titirt noch einmal mit 10 cem AgNO_3 -Lösung und korrigirt die Rhodanlösung durch vorsichtigen Wasserzusatz, bis 20 cem derselben genau 10 cem der Silberlösung entsprechen.

Bei Chlorbestimmungen im Harn nach dieser Methode verfährt man auf folgende Weise. In einen Kolben, welcher bis zu einer bestimmten Marke am Halse 100 cem fasst, lässt man erst genau 10 cem Harn einfließen, fügt dann 5 cem Salpetersäure dazu, verdünnt mit etwa 50 cem Wasser und lässt dann genau 20 cem der Silbernitratlösung hinzuzuließen. Man schliesst nun den Kolben mit dem Daumen, schüttelt stark um, streicht den Daumen an der Mündung ab, spritzt ihn mit destillirtem Wasser über den Kolben ab und füllt diesen letzteren mit destillirtem Wasser bis zur Marke. Man verschliesst nun wieder mit dem Daumen, mischt sorgfältig durch Schütteln und filtrirt durch ein trockenes Filtrum. Von dem Filtrate misst man mit einer trockenen Pipette 50 cem ab, setzt 3 cem der Ferrisalzlösung zu und lässt dann die Rhodanlösung vorsichtig zufließen, bis die über dem Niedersehlage stehende Flüssigkeit eine bleibende röthliche Farbe angenommen hat. Die Berechnung ist sehr einfach. Wenn z. B. zur Erzeugung der Endreaktion 4,6 cem Rhodanlösung verbraucht wurden, so sind also für 100 cem Filtrat (= 10 cem Harn) 9,2 cem derselben Lösung nöthig. 9,2 cem Rhodanlösung entsprechen aber 4,6 cem Silberlösung, und es waren also zur vollständigen Ausfällung der Chloride in 10 cem Harn 20 — 4,6 = 15,4 cem Silberlösung erforderlich = 0,154 g NaCl. Der Gehalt des fraglichen Harnes an Chlornatrium war also 1,54 p. c. oder 15,4 p. m. Wenn man zu der Bestimmung stets 10 cem Harn nimmt, immer 20 cem AgNO_3 -Lösung zusetzt und zu 100 cem mit Wasser verdünnt, so findet man, wenn man die auf 50 cem Filtrat verbrauchten cem Rhodanlösung (*R*) von 20 abzieht, direkt den Gehalt des Harnes an NaCl in 1000 Theilen. Der Gehalt an NaCl in p. m. ist also unter diesen Bedingungen = 20 — *R*., und der Prozentgehalt NaCl also
$$\frac{(20 - R.)}{10}$$

Approximative Schätzung der Menge der Chloride.

Zur approximativen Schätzung der Menge der Chloride im Harn (welcher frei von Eiweiss sein muss) macht man den letzteren stark sauer mit Salpetersäure und lässt dann in ihn einen Tropfen einer konzentrirten Silbernitratlösung (1 : 8) hineinfallen. Bei normalem Chlorgehalte sinkt der Tropfen als ein ziemlich kompaktes käsiges Klümpchen zum Boden. Je geringer der Chlorgehalt ist, um so weniger fest und cohärent wird die Fällung, und bei Gegenwart von nur sehr wenig Chlor erhält man einen weissen, feinkörnigen Niederschlag oder auch nur eine Trübung, bezw. Opalisierung.

Phosphate. Die Phosphorsäure kommt im sauren Harn theils als zweifach saures, MH_2PO_4 , und theils als einfach saures, M_2HPO_4 , Phosphat vor, welche beide Phosphate jedoch gleichzeitig im sauren Harn sich vorfinden

können. A. OTT¹⁾ fand im Mittel 60 p. c. der Gesamtposphorsäure als zweifach saures und 40 p. c. als einfach saures Phosphat. Die totale Phosphorsäuremenge ist sehr schwankend und sie hängt von der Art und Menge der Nahrung ab. Im Mittel wird sie zu rund 2,5 g P_2O_5 , mit Schwankungen von 1—5 g, pro 24 Stunden angeschlagen. Gewöhnlichenfalls rührt die Phosphorsäure des Harnes nur zum kleinen Theil von innerhalb des Organismus verbrannten organischen Verbindungen, Nukleïn, Protagin und Lecithin her; bei einseitiger Zufuhr von nukleïnreichen oder pseudonukleïnreichen Substanzen wird ihre Menge dagegen wesentlich vermehrt²⁾. Die Hauptmasse stammt jedoch von den Phosphaten der Nahrung her, und die Menge der ausgeschiedenen Phosphorsäure ist am grössten, wenn die Nahrung reich an Alkaliphosphaten im Verhältniss zu der Menge des Kalkes und der Magnesia ist. Enthält die Nahrung viel Kalk und Magnesia, so können reichliche Mengen von Erdphosphaten mit den Exkrementen ausgeschieden werden, und trotz einer nicht unbedeutenden Menge Phosphorsäure in der Nahrung wird in diesem Falle der Phosphorsäuregehalt des Harnes gering. Ein solches Verhalten kommt bei den Pflanzenfressern, deren Harn regelmässig arm an Phosphaten ist, vor. Die Grösse der Phosphorsäureausscheidung durch den Harn hängt also nicht nur von der Totalmenge der Phosphorsäure der Nahrung, sondern auch von dem relativen Mengenverhältniss der alkalischen Erden und der Alkalisalze in der Nahrung ab. Angestrenzte Muskelarbeit soll nach PREYSZ, OLSAVSZKY, KLUG und J. MUNK³⁾ die Phosphorsäureausscheidung bedeutend vermehren können.

Ausscheidung von Phosphaten durch den Harn.

Da die Grösse der Phosphorsäureausscheidung am meisten von der Beschaffenheit der Nahrung und der Resorption der Phosphate aus dem Darne abhängt, so ist es offenbar, dass die Relation zwischen Stickstoff und Phosphorsäure im Harn nur bei einer bestimmten gleichmässigen Ernährung annähernd konstant sein kann. Dies ist z. B. der Fall bei ausschliesslicher Fütterung mit Fleisch, wobei, wie VOIT⁴⁾ an Hunden beobachtet hat, wenn der Stickstoff und die Phosphorsäure (P_2O_5) der Nahrung genau im Harn und Koth wieder erscheinen, die obige Relation gleich 8,1:1 ist. Beim Hungern wird diese Relation derart verändert, dass relativ mehr Phosphorsäure ausgeschieden wird, was darauf hindeutet, dass hierbei ausser Fleisch und verwandten Geweben auch ein anderes phosphorsäurereiches Gewebe reichlich zerfällt. Dieses Gewebe ist, wie die Hungerversuche lehrten, das Knochengewebe.

Ausscheidung von Phosphaten und Stickstoff.

Ueber die Phosphorsäureausscheidung in Krankheiten ist wenig Sicheres bekannt. In fieberhaften Krankheiten soll nach mehreren Beobachtungen die

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. 10.

2) Vergl. hierüber u. A. GÜMLICH, Zeitschr. f. physiol. Chem. 18; ROOS, ebenda 21; WEINTRAUD, DU BOIS-REYMOND's Arch. 1895; MILROY und MALCOLM, Journ. of Physiol. 23; RÖRMANN und STEINITZ, PFLÜGER's Arch. 72.

3) PREYSZ, vergl. MALY's Jahresber. 21; OLSAVSZKY und KLUG, PFLÜGER's Arch. 54; MUNK, DU BOIS-REYMOND's Arch. 1895.

4) Physiologie des allgemeinen Stoffwechsels und der Ernährung in L. HERMANN's Handb. Bd. 6. Thl. 1. S. 79.

Menge der Phosphorsäure, derjenigen des Stickstoffes gegenüber, bedeutend herabgesetzt sein, was vielleicht von einem Zurückhalten der Phosphate im Fieberanfall herrührt¹⁾. Bei Nierenleiden kann nach FLEISCHER²⁾ die Fähigkeit der Nieren, die Phosphate zu eliminiren, bedeutend vermindert sein. Die Ausscheidung von Phosphaten soll vermehrt sein bei Meningitis, Diabetes mellitus, bei gesteigertem Zerfall nukleïnreichen Gewebes wie auch bei der akuten Phosphorvergiftung und bei dem Phosphatdiabetes. Die Angaben über die Menge der Phosphate im Harne bei der Rhachitis und der Osteomalacie sind etwas streitig.

Quantitative Bestimmung der Gesammtposphorsäure im Harne. Diese Bestimmung geschieht am einfachsten durch Titrirung mit einer Lösung von essigsäurem Uranoxyd. Das Prinzip dieser Titrirung ist folgendes. Eine warme, freie Essigsäure enthaltende Lösung eines phosphorsauren Salzes giebt mit einer Lösung eines Uranoxydsalzes einen weissgelben oder grünlichgelben Niederschlag von phosphorsaurem Uranoxyd. Dieser Niederschlag ist unlöslich in Essigsäure, wird aber von Mineralsäuren gelöst, und aus diesem Grunde setzt man bei der Titrirung immer Natriumacetatlösung in bestimmter Menge zu. Als Indikator benützt man gelbes Blutlaugensalz, welches nicht auf den Uranphosphatniederschlag einwirkt, mit der geringsten Menge eines löslichen Uranoxydsalzes dagegen eine rothbraune Fällung oder Färbung giebt. Die zu der fraglichen Titrirung erforderlichen Lösungen sind also: 1. eine Lösung eines Uranoxydsalzes, von welcher Lösung je 1 cem 0,005 g P_2O_5 entspricht, und welche also 20,3 g Uranoxyd im Liter enthalten muss. 20 cem dieser Lösung entsprechen also 0,100 g P_2O_5 ; 2. Eine Lösung von Natriumacetat und 3. eine frisch bereitete Lösung von Ferrocyankalium.

Prinzip der
Titrirung.

Die Uranlösung bereitet man sich aus Urannitrat oder Uranacetat. Man löst etwa 35 g essigsäures Uranoxyd in Wasser, setzt etwas Essigsäure zu, um vollständige Lösung zu erzielen, und verdünnt zum Liter. Den Gehalt der Lösung ermittelt man durch Titration mittels einer Natriumphosphatlösung von genau bekanntem Gehalte (10,085 g krystallisirtes Salz im Liter, was einem Gehalte von 0,100 g P_2O_5 in 50 cem gleich ist.) Man verfährt hierbei in derselben Weise wie bei der Titrirung im Harne (vergl. unten) und korrigirt die Lösung durch Verdünnung mit Wasser und neues Titriren, bis 20 cem der Uranlösung genau 50 cem der obigen Phosphatlösung entsprechen.

Bereitung
der Uran-
lösung.

Die Natriumacetatlösung soll in 100 cem 10 g Natriumacetat und 10 g Acidum aceticum concentratum enthalten. Zu jeder Titrirung nimmt man von dieser Lösung 5 cem auf je 50 cem Harn.

Bei der Ausführung der Titrirung misst man in ein Becherglas 50 cem des filtrirten Harnes ab, setzt 5 cem der Natriumacetatlösung zu, bedeckt das Becherglas mit einem Urgläschen und erwärmt im Wasserbade. Hierauf lässt man die Uranlösung aus der Bürette zufließen, und wenn der Niederschlag nicht mehr sich merkbar vermehrt, lässt man einen herausgenommenen Tropfen auf einer Porzellanplatte mit einem Tropfen Blutlaugensalzlösung zusammenfließen. So lange noch zu wenig Uranlösung zugesetzt worden ist, bleibt die Farbe hierbei nur blassgelb, und man muss mehr Uranlösung zusetzen; sobald man aber den geringsten Ueberschuss von Uranlösung zugesetzt hat, wird die Farbe schwach röthlich braun. Hat man diesen Punkt erreicht, so erwärmt

Ausführung
der
Titrirung.

1) Vergl. REM-PICCI und BERNASCONI, MALY's Jahresber. 24. S. 574.

2) Deutsch. Arch. f. klin. Med. 29.

man von Neuem und wiederholt die Prüfung mit einem neuen Tropfen. Erhält man auch diesmal eine Färbung von derselben Stärke wie die Endreaktion bei der Titerstellung, so ist die Titration beendigt. Widrigenfalls setzt man die Uranlösung tropfenweise zu, bis eine nach erneuertem Erwärmen bleibende Färbung hervortritt, und wiederholt dann den Versuch mit neuen 50 ccm des Harnes. Die Berechnung ist so einfach, dass es überflüssig ist, dieselbe durch ein Beispiel zu beleuchten.

Auf die nun angegebene Weise bestimmt man die Gesammtmenge der Phosphorsäure im Harn. Will man dagegen die an alkalische Erden und die an Alkalien gebundene Phosphorsäure gesondert kennen lernen, so bestimmt man erst die gesammte Phosphorsäure in einer Harnportion und scheidet dann in einer anderen Portion die Erdphosphate mit Ammoniak aus. Den Niederschlag sammelt man auf einem Filtrum, wäscht ihn aus, spült ihn mit Wasser in ein Becherglas hinab, setzt Essigsäure zu und löst ihn durch Erwärmen. Diese Lösung verdünnt man darauf mit Wasser zu 50 ccm, setzt 5 ccm Natriumacetatlösung hinzu und titrirt wie gewöhnlich mit Uranlösung. Die Differenz der in beiden Bestimmungen gefundenen Phosphorsäuremengen giebt die Menge der an Alkalien gebundenen Phosphorsäure an. Die Resultate fallen indessen nicht ganz genau aus, weil bei der Ausfällung mit Ammoniak eine theilweise Umsetzung der Monophosphate der Erdalkalien und auch des Calciumdiphosphates zu Triphosphaten der Erdalkalien und Ammoniumphosphat geschieht, wodurch das Verhältniss zu Gunsten der an Alkalien gebundenen, in Lösung bleibenden Phosphorsäure etwas verändert wird.

Gesonderte Bestimmung der an Alkalien u. Erden gebundenen Phosphorsäure.

Bestimmung der Acidität des Harnes. Wie oben bemerkt, betrachtet man als Mass des Säuregrades des Harnes die Menge der im zweifach sauren Salze vorhandenen Phosphorsäure. Diese Menge kann man bestimmen durch Titration mit Uranlösung in dem Filtrate nach der Ausfällung des einfach sauren Salzes mit Chlorbaryum. Hat man vorerst in einer anderen Portion des Harnes die Gesammtphosphorsäure durch Titration bestimmt, so findet man als Differenz zwischen den beiden Werthen die Menge der im einfach sauren Salze erhaltenen Phosphorsäure. Die Bestimmung geschieht nach FREUND-LIEBLEIN¹⁾.

Bestimmung der Acidität.

Man bestimmt zuerst die Gesammtphosphorsäure im Harn. Dann nimmt man 75 ccm Harn, setzt so viel einer Normalchlorbaryumlösung (122 g $BaCl_2 \cdot 2H_2O$ im Liter) hinzu, dass das Volumen 90 ccm beträgt, schüttelt um, filtrirt bis ein völlig klares Filtrat erhalten wird, und misst von dem Filtrate 60 ccm (= 50 ccm Harn) zur Phosphorsäurebestimmung mit Uran ab. Die Resultate sind nicht ganz genau, denn bei der Fällung des Harnes mit $BaCl_2$ bleiben etwa 3 p. c. der Phosphorsäure des einfach sauren Salzes als zweifachsaures Salz in Lösung, und man muss also, um die richtigen Zahlen zu erhalten, die entsprechende Korrektur machen. Da ein Drittel der Phosphorsäure im zweifach sauren Phosphat an fixe Basis gebunden ist, so ist LIEBLEIN, hinsichtlich der Berechnung der Acidität, der Ansicht, dass man nur zwei Drittel dieser Phosphorsäure für die Acidität des Harnes in Rechnung zu setzen hat. Andere Methoden sind von FREUND und TOEFFER und von DE JAGER angegeben worden.

Methode von Freund und Lieblein.

Sulfate. Die Schwefelsäure des Harnes rührt nur zum ganz kleinen Theil von Sulfaten der Nahrung her. Zum unverhältnissmässig grössten Theil

1) FREUND, *Centrabl. f. d. med. Wissensch.* 1892, S. 689; LIEBLEIN, *Zeitschr. f. physiol. Chem.* 20; FREUND und TOEFFER, ebenda 19; DE JAGER, ebenda 24.

entsteht sie bei der Verbrennung des schwefelhaltigen Eiweisses im Körper, und es ist hauptsächlich diese Schwefelsäurebildung aus dem Eiweisse, welche den oben besprochenen Ueberschuss von Säure, den Basen gegenüber, im Harn bedingt. Die Menge der durch den Harn ausgeschiedenen Schwefelsäure kann zu etwa 2,5 g H_2SO_4 pro 24 Stunden angeschlagen werden. Da die Schwefelsäure hauptsächlich aus dem Eiweisse stammt, geht auch die Schwefelsäureausscheidung der Stickstoffausscheidung ziemlich parallel, und das Verhältniss $N:H_2SO_4$ ist auch ziemlich regelmässig = 5:1. Ein vollständiger Parallelismus ist nicht zu erwarten, weil einerseits ein Theil des Schwefels stets als neutraler Schwefel ausgeschieden wird und andererseits der (niedrige) Gehalt der verschiedenen Proteinstoffe an Schwefel relativ weit grössere Abweichungen als der (hohe) Gehalt an Stickstoff zeigt. Im Grossen und Ganzen gehen indessen sowohl unter normalen wie unter krankhaften Verhältnissen die Stickstoff- und Schwefelsäureausscheidung einander ziemlich parallel. Die Schwefelsäure kommt im Harn theils präformirt (als Sulfatschwefelsäure) und theils als Aetherschwefelsäure vor. Man bezeichnet allgemein jene als *A*- und diese als *B*-Schwefelsäure.

Sulfate im Harn.

Die Menge der Gesamtschwefelsäure bestimmt man, unter Beobachtung der in ausführlicheren Handbüchern gegebenen Vorschriften, in der Weise, dass man 100 ccm des filtrirten Harnes nach Zusatz von 5 ccm konzentrirter Salzsäure 15 Minuten kocht, im Sieden mit 2 ccm gesättigter $BaCl_2$ -Lösung fällt und dann noch einige Zeit erwärmt, bis das Baryumsulfat sich vollständig abgesetzt hat. Der Niederschlag muss nach dem Auswaschen mit Wasser auch mit Alkohol und Aether (zur Entfernung harzartiger Substanzen) gewaschen werden, bevor er nach den allgemein bekannten Vorschriften behandelt wird.

Bestimmung der Gesamtschwefelsäure.

Zur getrennten Bestimmung der Sulfatschwefelsäure und der Aetherschwefelsäure kann man nach der Methode von BAUMANN erst die Sulfatschwefelsäure aus dem mit Essigsäure angesäuerten Harn mit $BaCl_2$ ausfällen und dann durch Sieden nach Zusatz von Salzsäure die Aetherschwefelsäuren zersetzen und die freigewordene Schwefelsäure als Baryumsulfat ausfällen. Noch besser verfährt man jedoch auf folgende, von SALKOWSKI¹⁾ angegebene Weise.

200 ccm Harn fällt man mit dem gleichen Volumen einer Barytlösung, welche aus 2 Vol. Baryhydrat- und 1 Vol. Chlorbaryumlösung, beide bei Zimmertemperatur gesättigt, besteht. Man filtrirt durch ein trockenes Filtrum, misst von dem Filtrate, welches nur die Aetherschwefelsäuren enthält, 100 ccm ab, setzt 10 ccm Salzsäure von dem spez. Gewicht 1,12 zu, kocht 15 Minuten und erwärmt dann auf dem Wasserbade, bis der Niederschlag sich vollständig abgesetzt hat und die darüberstehende Flüssigkeit vollständig klar geworden ist. Dann filtrirt man, wäscht mit warmem Wasser, mit Alkohol und Aether und verfährt im Uebrigen nach den üblichen Vorschriften. Aus der Differenz zwischen der so gefundenen Aetherschwefelsäure und der in einer besonderen Harnportion bestimmten Gesamtschwefelsäure berechnet sich die Menge der Sulfatschwefelsäure.

Gesonderte Bestimmung der Sulfat- und der Aetherschwefelsäure.

Nitrate kommen in geinger Menge im Menschenharn vor (SCHÖNBEIN) und sie stammen wahrscheinlich von dem Trinkwasser und der Nahrung her. Nach WEYL und

Nitrate.

¹⁾ BAUMANN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1; SALKOWSKI, VIRCHOW's Arch. 79.

CITRON¹⁾ ist ihre Menge am kleinsten bei Fleischkost und am grössten bei vegetabilischer Nahrung; die Menge soll als Mittel etwa 42,5 mg im Liter sein.

Kalium und Natrium. Die von einem gesunden Erwachsenen bei gemischter Kost pro 24 Stunden mit dem Harn ausgeschiedene Menge dieser Stoffe ist nach SALKOWSKI²⁾ 3—4 g K₂O und 5—8 g Na₂O, dürfte aber als Mittel auf etwa 2—3, bezw. 4—6 g geschätzt werden können. Das Verhältniss K : Na ist gewöhnlich wie 3 : 5. Die Menge hängt vor Allem von der Nahrung ab. Beim Hungern kann der Harn nach und nach reicher an Kalium als an Natrium werden, was von dem Aufhören der Kochsalzzufuhr und dem Umsatze der kalireichen Gewebe herrührt. Im Fieber kann ebenfalls die Menge des Kaliums relativ bedeutend grösser werden, während nach der Krise das Umgekehrte der Fall ist.

Kalium und Natrium.

Die quantitative Bestimmung dieser Stoffe geschieht nach den in grösseren Handbüchern angegebenen gewichtsanalytischen Methoden.

Ammoniak. In dem Harn des Menschen und der Fleischfresser findet sich regelmässig etwas Ammoniak. Dieses Ammoniak dürfte nach dem oben (S. 423) von der Harnstoffbildung aus Ammoniak Gesagten wohl zum Theil einen kleinen Ammoniakrest repräsentiren, welcher wegen des Ueberschusses der bei der Verbrennung entstandenen Säuren, den fixen Alkalien gegenüber, von solchen Säuren gebunden und demnach von der Synthese zu Harnstoff ausgeschlossen worden ist. Mit dieser Anschauung stimmt auch die Beobachtung von CORANDA, dass die Ammoniakausscheidung bei vegetabilischer Kost kleiner und bei reichlicher Fleischkost grösser als bei gemischter Kost ist. Bei gemischter Kost beträgt die mittlere Menge des mit dem Harn ausgeschiedenen Ammoniaks etwa 0,7 g NH₃ pro 24 Stunden (NEUBAUER). Es ist indessen, wie oben gesagt, nicht alles Ammoniak im Harn, sondern nur ein Theil desselben, welches einen solchen, durch die Neutralisation mit Säuren der Harnstoffsynthese entzogenen Rest repräsentirt, denn selbst nach anhaltender Zufuhr von fixen Alkalien wird nach STADELMANN und BECKMANN³⁾ noch Ammoniak mit dem Harn ausgeschieden.

Ammoniak im Harn.

Das Ammoniak kommt im Blute, als Mittel zu etwa 0,96 mg in 100 cem Menschenblut, und in wechselnden Mengen in allen bisher untersuchten Geweben vor⁴⁾. Namentlich in den Zellen der Verdauungsdrüsen, des Magens, des Pankreas und der Darmschleimhaut (beim Hunde), wird es nach NENCKI und ZALESKY⁵⁾ zur Zeit der Verdauung eiweissreicher Nahrung reichlich gebildet und der Leber zugeführt. Das der Leber zugeführte Ammoniak wird

Ammoniak in Blut und Geweben.

1) SCHÖNBEIN, Journ. f. prakt. Chem. **92**; WEYL, VIRCHOW's Arch. **96**; mit CITRON, ebenda **101**.

2) Ebenda **53**.

3) CORANDA, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **12**; STADELMANN (und BECKMANN), Einfluss der Alkalien auf den Stoffwechsel etc. Stuttgart 1890.

4) Vergl. SALASKIN, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**, S. 449.

5) Arch. des scienc. biol. de St. Pétersbourg **4** und SALASKIN l. c. Vergl. ferner NENCKI und ZALESKI, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **37**.

(vergl. oben) daselbst in Harnstoff umgewandelt und man könnte deshalb auch erwarten, dass bei gewissen Lebererkrankungen eine vermehrte Ammoniakausscheidung und eine verminderte Harnstoffbildung vorkommen würden. Inwieweit dies zutrifft, ist schon in dem vorigen (S. 425) erwähnt worden, und es wird hier auf die Arbeiten der dort citirten Forscher hingewiesen.

Bei Menschen und Fleischfressern wird die Ammoniakausscheidung durch die Zufuhr von Mineralsäuren vermehrt, und in derselben Weise wirken, wie JOLIN zeigte, auch solche organische Säuren, die, wie die Benzoësäure, im Körper nicht verbrannt werden. Das bei der Eiweisszersetzung freigewordene Ammoniak wird also zum Theil zur Neutralisation der eingeführten Säuren verwendet, und hierdurch wird ein schädliches Entziehen der fixen Alkalien verhütet. Der Pflanzenfresser hingegen entbehrt zwar nicht gänzlich dieser Fähigkeit, besitzt sie aber jedenfalls nur in geringem Grade (WINTERBERG¹). Bei ihm werden deshalb die eingeführten Säuren durch fixe Alkalien neutralisirt und nach Zufuhr von Mineralsäuren treten in Folge der Alkalientziehung bald deletäre Wirkungen auf.

Wie die von aussen eingeführten Säuren wirken nun auch die im Thierkörper bei dem Eiweisszerfalle entstandenen auf die Ammoniakausscheidung. Aus diesem Grunde wird bei Menschen und Fleischfressern der Ammoniakgehalt des Harnes vermehrt unter solchen Umständen und bei solchen Krankheiten, in welchen durch gesteigerten Eiweissumsatz eine vermehrte Säurebildung stattfindet. Dies ist z. B. bei Sauerstoffmangel, im Fieber und bei Diabetes der Fall. In dieser letzteren Krankheit können ausserdem organische Säuren, β -Oxybuttersäure und Acetessigsäure entstehen, welche an Ammoniak gebunden in den Harn übergehen²).

Der Nachweis und die quantitative Bestimmung des Ammoniaks geschieht am häufigsten nach der Methode von SCHLÖSING. Das Prinzip dieser Methode besteht darin, dass man aus einer abgemessenen Menge Harn das Ammoniak mit Kalkwasser in einem abgeschlossenen Raum frei macht und das freigesetzte Ammoniak von einer abgemessenen Menge $\frac{N}{10}$ Schwefelsäure absorbiren lässt. Nach beendeter Absorption des Ammoniaks erfährt man die Menge desselben durch Titration der rückständigen, freien Schwefelsäure mit einer $\frac{N}{10}$ Lauge. Diese Methode giebt jedoch leicht etwas zu niedrige Zahlen, und man muss, um ganz genaue Werthe zu erhalten, nach der von BOHLAND (PFLÜGER's Archiv Bd. 43, S. 32) angegebenen Modifikation arbeiten. Andere Methoden sind von SCHMIEDEBERG und von LATSCHENBERGER³) angegeben worden.

1) JOLIN, Skand. Arch. f. Physiol. **1**; WINTERBERG, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**. Ueber das Verhalten der Ammoniaksalze im Thierkörper vergl. man, ausser den S. 423 citirten Arbeiten auch RUMPF und KLEINE, Zeitschr. f. Biologie **34**.

2) Ueber Ammoniakausscheidung in Krankheiten vergl. man unter neueren Arbeiten RUMPF, VIRCHOW's Arch. **143**; HALLERVORDEEN, ebenda.

3) SCHMIEDEBERG, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **7**; LATSCHENBERGER, Monatshefte f. Chem. **5**.

Säuren und
Ammoniak-
ausscheid-
ung.

Ammoniak-
ausscheid-
ung in
Krank-
heiten.

Bestimm-
ung des
Ammoniaks.

Calcium und **Magnesium** kommen zum unverhältnissmässig grössten Theil als Phosphate im Harne vor. Die Menge der täglich ausgeschiedenen Erdphosphate beträgt etwas mehr als 1 g und von dieser Menge kommen annähernd $\frac{2}{3}$ auf das Magnesium- und $\frac{1}{3}$ auf das Calciumphosphat. Im sauren Harne finden sich sowohl einfach wie zweifach saure Erdphosphate, und die Löslichkeit der ersteren, unter denen das Calciumsalz, CaHPO_4 , besonders schwerlöslich ist, soll durch die Gegenwart von zweifach saurem Alkaliphosphat und Chlornatrium im Harne wesentlich erhöht werden (A. OTT¹). Die Menge der alkalischen Erden im Harne ist wesentlich von der Menge und Beschaffenheit der Nahrung abhängig. Die resorbirten Kalksalze werden nämlich zum grossen Theil wieder in den Darm ausgeschieden und die Menge der Kalksalze im Harne ist deshalb auch kein Mass für die Resorption derselben. Zufuhr von leicht löslichen Kalksalzen oder Zusatz von Salzsäure zu der Nahrung kann deshalb auch den Kalkgehalt des Harnes vermehren, während derselbe umgekehrt durch Zusatz von Alkaliphosphat zu den Speisen herabgesetzt werden kann. Ueber konstante und regelmässige Veränderungen der Ausscheidung von Kalk- und Magnesiumsalzen in Krankheiten ist wenig Sicheres bekannt, und auch hier dürfte eine vermehrte Ausscheidung, wie z. B. im Diabetes, hauptsächlich von einer vermehrten Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme abhängig sein (TENBAUM²).

Calcium und Magnesium.

Die quantitative Bestimmung des Calciums und des Magnesiums wird nach allgemein bekannten Regeln ausgeführt.

Eisen kommt im Harne nur in geringer Menge und wie es scheint nicht als Salz sondern nach den Untersuchungen von KUNKEL, GIACOSA, KOBERT und seinen Schülern in organischen Verbindungen — zum Theil als Farbstoff oder Chromogen — vor. Die Angaben über die Menge des Eisens deuten darauf hin, dass diese Menge eine sehr schwankende, von 1—11 mg im Liter Harn (MAGNIER, GOTTLIEB, KOBERT und seine Schüler), ist. A. JOLLES³) fand als Mittel bei 12 Personen 8 mg Eisen pro 24 Stunden. Die Menge der *Kieselsäure* beträgt nach den gewöhnlichen Angaben etwa 0,3 p. m. Spuren von *Wasserstoffhyperoxyd* kommen auch im Harne vor.

Eisen.

Die *Gase* des Harnes sind Kohlensäure, Stickstoff und Spuren von Sauerstoff. Die Menge des Stickstoffes ist nicht ganz 1 Vol.-Prozent. Die der Kohlensäure schwankt bedeutend. Im sauren Harne ist sie kaum halb so gross wie in neutralem oder alkalischem Harn.

IV. Menge und quantitative Zusammensetzung des Harnes.

Eine direkte Betheiligung der Nierensubstanz an der Bildung der Harnbestandtheile ist wenigstens für einen Bestandtheil des Harnes, nämlich die

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. 10.

2) Zeitschr. f. Biologie 33.

3) KUNKEL, cit. nach MALY's Jahresher. 11; GIACOSA, ebenda 16; KOBERT, Arbeiten des pharm. Instit. zu Dorpat 7. Stuttgart 1891; MAGNIER, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 7; GOTTLIEB, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 26; JOLLES, Zeitschr. f. anal. Chem. 36.

Aufgabe der Nieren.

Hippursäure, bewiesen. Dass die Nieren, wie die Gewebe überhaupt, einen gewissen Antheil an der Bildung auch anderer Harnbestandtheile haben können, ist wohl nicht zu bezweifeln; dass aber ihre Hauptaufgabe darin besteht, die im Blute gelösten, aus anderen Organen und Geweben aufgenommenen Harnbestandtheile auszusondern und auszuschcheiden, scheint wohl eine ganz sicher gestellte Thatsache zu sein.

Dass diese Ausscheidung des Wassers und der übrigen Harnbestandtheile nicht durch einfache Diffusion und Filtration allein zu Stande kommt, ist durch die Untersuchungen zahlreicher Forscher gezeigt worden¹⁾. Man ist auch darüber einig, dass die Vorgänge der Harnsekretion im Wesentlichen auf einer spezifischen Zellenthätigkeit der Epithelien der Harnkanälchen beruhen, neben welcher jedoch Filtrations- und Diffusionsprozesse unzweifelhaft auch verlaufen. Den Vorgang der Harnabsonderung beim Menschen und den höheren Thieren stellt man sich auch allgemein in den Hauptzügen in folgender Weise vor. Das Wasser soll nebst einer kleinen Meuge der Salze durch die Glomeruli hindurchgehen, während die Hauptmasse der festen Stoffe durch das Epithel der Harnkanälchen ausgeschieden werden soll. Eine Absonderung der festen Stoffe ohne eine gleichzeitige Ausscheidung von Wasser lässt sich jedoch nicht denken, und es muss deshalb auch ein Theil des Wassers durch die Epithelzellen der Harnkanälchen ausgeschieden werden. Den Durchgang der Hauptmasse des Wassers durch die Glomeruli betrachtet man ziemlich allgemein als eine von dem Blutdrucke abhängige Filtration. Nach HEIDENHAIN soll indessen der dünnen Zellschicht der Glomeruli eine sekretorische Wirkung zukommen.

Die Menge und Zusammensetzung des Harnes sind grossen Schwankungen unterworfen. Diejenigen Umstände, welche unter physiologischen Verhältnissen auf dieselben den grössten Einfluss ausüben, sind jedoch folgende: Der Blutdruck und die Geschwindigkeit des Blutstromes in den Glomerulis; der Gehalt des Blutes an Harnbestandtheilen, besonders an Wasser, und endlich auch der Zustand der secernirenden Drüsenelemente selbst. Vor Allem hängen selbstverständlich die Menge und die Konzentration des Harnes von der Grösse der Wasserausscheidung ab. Dass diese letztere bei einem bestimmten Wassergehalte des Blutes mit veränderten Blutdrucks- und Cirkulationsverhältnissen schwanken kann, ist offenbar; unter gewöhnlichen Verhältnissen hängt aber die Grösse der Wasserausscheidung durch die Nieren im Wesentlichen von der Wassermenge ab, welche dem Blute zugeführt wird, bezw. den Körper auf anderen Wegen verlässt. Es wird also die Harnabsonderung durch reichliches Wassertrinken oder verminderte Wasserabfuhr auf anderen Wegen vermehrt und umgekehrt bei verminderter Wasserzufuhr, bezw. grösserem Wasserverluste auf anderen Wegen vermindert. Gewöhnlich wird beim Menschen durch die Nieren ebenso viel Wasser wie durch Haut, Lungen und Darm zusammen ausgeschieden. Bei niedriger Temperatur und feuchter Luft, unter welchen Verhältnissen die Wasser-

Die Vorgänge bei der Harnabsonderung.

Auf die Menge und Zusammensetzung des Harnes einwirkende Umstände.

1) Vergl. hierüber die Lehrbücher der Physiologie.

ausscheidung durch die Haut herabgesetzt ist, kann die Harnabsonderung dagegen bedeutend zunehmen. Verminderte Wasserzufuhr oder vermehrte Ausscheidung von Wasser auf anderen Wegen — wie bei heftigen Diarrhöen, heftigem Erbrechen oder reichlicher Schweissabsonderung — vermindern dagegen die Harnabsonderung stark. Es kann also z. B. bei starker Sommerhitze die tägliche Harnmenge auf 500—400 ccm herabsinken, während man nach reichlichem Wassertrinken eine Harnausscheidung von 3000 ccm beobachtet hat. Die im Verlaufe von 24 Stunden entleerte Harnmenge muss also bedeutend schwanken können; gewöhnlich wird sie jedoch beim gesunden erwachsenen Manne durchschnittlich zu 1500 ccm und beim Weibe zu 1200 ccm berechnet. Das Minimum der Absonderung fällt in die Nacht, etwa zwischen 2—4 Uhr. Maxima fallen in die ersten Stunden nach dem Erwachen und in die Zeiträume von 1—2 Stunden nach den Mahlzeiten.

Die Menge des Harnes unter verschiedenen Umständen.

Die Menge der im Verlaufe von 24 Stunden abgesonderten festen Stoffe ist, selbst bei schwankender Harnmenge, ziemlich konstant und zwar um so mehr, je gleichmässiger die Lebensweise ist. Dagegen verhält sich selbstverständlich der Prozentgehalt des Harnes an festen Stoffen im Allgemeinen umgekehrt wie die Harnmenge. Die Menge der festen Stoffe pro 24 Stunden wird gewöhnlich durchschnittlich zu 60 g berechnet. Die Menge derselben kann man mit annähernder Genauigkeit aus dem spez. Gewichte in der Weise berechnen, dass man die zweite und dritte Decimalstelle der das spez. Gewicht angehenden Zahl mit dem HÄSER'schen Koeffizienten 2,33 multipliziert. Das Produkt giebt die Menge der festen Stoffe in 1000 ccm Harn an, und wenn die Menge des in 24 Stunden abgesonderten Harnes gemessen wird, lässt sich also die Menge der in demselben Zeitraume abgesonderten festen Stoffe leicht berechnen. Werden z. B. im Laufe von 24 Stunden 1050 ccm Harn von dem spez. Gewichte 1,021 abgesondert, so ist also die Menge der festen Stoffe: $21 \times 2,33 = 48,9$, und $\frac{48,9 \times 1050}{1000} = 51,35$ g. Der Harn enthielt also in diesem Falle 48,9

Die Tagesmenge der festen Harnbestandtheile.

Berechnung der festen Stoffe aus dem spez. Gewichte.

p. m. feste Stoffe, und die Tagesmenge der letzteren war 51,35 g.

Diejenigen Stoffe, welche unter physiologischen Verhältnissen auf die Dichte des Harnes besonders einwirken, sind das Kochsalz und der Harnstoff. Da das spez. Gewicht des ersteren 2,15, das des letzteren dagegen nur 1,32 beträgt, so ist es einleuchtend, dass, wenn das relative Mengenverhältniss dieser zwei Stoffe wesentliche Abweichungen vom Normalen zeigt, die obige, auf dem spez. Gewichte gegründete Berechnung weniger genau werden muss. Dasselbe muss auch der Fall sein, wenn ein an normalen Bestandtheilen ärmerer Harn reichlichere Mengen von fremden Stoffen, Eiweiss oder Zucker, enthält.

Fehlerquellen bei der obigen Berechnung.

Wie oben erwähnt, nimmt im Allgemeinen der Prozentgehalt des Harnes an festen Stoffen mit einer grösseren abgesonderten Harnmenge ab, und bei einer reichlichen Harnabsonderung (einer *Polyurie*) hat deshalb auch in der Regel der abgesonderte Harn ein niedriges spez. Gewicht. Eine wichtige Ausnahme hiervon macht jedoch die Zuckerharnruhr (*Diabetes mellitus*), be-

Menge und
Konzentration des
Harnes
unter ab-
normen Ver-
hältnissen.

welcher in sehr reichlicher Menge ein Harn abgesondert wird, dessen spez. Gewicht, des hohen Zuckergehaltes wegen, sehr hoch sein kann. Bei Absonderung von nur wenig Harn (*Oligurie*), wie bei starkem Schwitzen, bei Diarrhöen und beim Fieber, ist das spez. Gewicht in der Regel sehr hoch, der Prozentgehalt an festen Stoffen gross und die Farbe dunkel. Zuweilen, wie z. B. in gewissen Fällen von Albuminurie, kann jedoch umgekehrt der Harn trotz der Oligurie ein niedriges spez. Gewicht haben, blass gefärbt und arm an festen Stoffen sein.

Wegen der grossen Schwankungen, welche die Zusammensetzung des Harnes zeigen kann, ist es schwierig, eine tabellarische Uebersicht über die Zusammensetzung desselben zu liefern. Zu einigem Nutzen dürfte jedoch vielleicht die folgende tabellarische Zusammenstellung werden können, wobei jedoch nicht übersehen werden darf, dass die Zahlen nicht auf 1000 Theile Harn sich beziehen, sondern nur annähernd diejenigen Mengen der wichtigsten Hauptbestandtheile angeben, welche im Laufe von 24 Stunden bei einer durchschnittlichen Harnmenge von 1500 ccm abgesondert werden.

Tagesmenge der festen Stoffe = 60 g.

Organische Bestandtheile = 35 g.

Harnstoff	30,0 g
Harnsäure	0,7 "
Kreatinin	1,0 "
Hippursäure	0,7 "
Uebrige org. Stoffe	2,6 "

Anorganische Bestandtheile = 25 g.

Chlornatrium (NaCl)	15,0 g
Schwefelsäure (H ₂ SO ₄)	2,5 "
Phosphorsäure (P ₂ O ₅)	2,5 "
Kali (K ₂ O)	3,3 "
(Ammoniak (NH ₃)	0,7 "
Magnesia (MgO)	0,5 "
Kalk (CaO)	0,3 "
Uebrige anorgan. Stoffe	0,2 "

Tagesmenge
der ver-
schiedenen
Harn-
bestand-
theile.

Der Gehalt des Harnes an festen Stoffen ist durchschnittlich 40 p. m. Die Menge des Harnstoffes ist etwa 20 und die des Kochsalzes etwa 10 p. m.

V. Zufällige Harnbestandtheile.

Das Auftreten zufälliger, von Arzneimitteln oder von in den Körper eingeführten fremden Stoffen herrührender Harnbestandtheile kann aus praktischen Rücksichten von Bedeutung werden, weil derartige Bestandtheile einerseits bei gewissen Harnuntersuchungen störend wirken und andererseits ein gutes Mittel zur Entscheidung, ob gewisse Stoffe eingenommen worden sind oder nicht, abgeben können. Von diesem Gesichtspunkte aus werden auch einige solche Stoffe in einem folgenden Abschnitte (über die pathologischen Harnbestandtheile) besprochen werden. Von einem besonders grossen, physiologisch chemischen Interesse ist jedoch das Auftreten zufälliger oder fremder Stoffe im Harn in den Fällen, in welchen sie die Art der chemischen Umsetzungen gewisser Substanzen innerhalb des Körpers zu beleuchten geeignet sind. Da die anorganischen Stoffe, welche im Allgemeinen den Körper unverändert verlassen, von diesem Gesichtspunkte aus von geringerem Interesse sind, muss die Hauptaufgabe hier die sein, die Umsetzungen gewisser, in den Thierkörper eingeführter organischer Sub-

Zufällige
Harnbe-
standtheile.

stanzen zu besprechen, insoferne als diese Umsetzungen durch Untersuchung des Harnes der Forschung zugänglich gewesen sind.

Die der **Fettreihe** angehörenden Stoffe fallen meistens, wenn auch mehrere Ausnahmen von der Regel vorkommen, einer zu den Endprodukten des Stoffwechsels führenden Verbrennung anheim, wobei jedoch oft ein kleinerer oder grösserer Theil des fraglichen Stoffes der Oxydation sich entzieht und in dem Harn unverändert erscheint. In dieser Weise verhält sich ein Theil der dieser Reihe angehörenden Säuren, welche sonst im Allgemeinen zu Wasser und Carbonaten verbrannt werden und den Harn neutral oder alkalisch machen können. Die an Kohlenstoff ärmeren *flüchtigen Fettsäuren* werden weniger leicht als die kohlenstoffreicheren verbrannt, und sie gehen deshalb auch in grösserer Menge — dies gilt besonders von der Ameisensäure und der Essigsäure — unverändert in den Harn über (SCHOTTEN, GRÉHANT und QUINQUAUD¹). Ueber das Verhalten der Oxalsäure gehen die Angaben auseinander. Bei Vögeln wird sie nach GAGLIO und GIUNTI nicht oxydirt. Bei Säugethieren wird sie nach GIUNTI grösstentheils oxydirt, während sie nach GAGLIO und POHL bei ihnen unzerstörbar ist. Beim Menschen wird sie nach MARFORI und GIUNTI zum grössten Theil oxydirt. Die Weinsäuren verhalten sich nach BRION verschieden, indem nämlich beim Hunde die Linksweinsäure zum allergrössten Theile, die Rechtsweinsäure dagegen nur zu etwas mehr als 70 p. c. verbrannt wurde. In noch geringerem Grade wurde die Traubensäure im Thierkörper oxydirt. Bernsteinensäure und Aepfelsäure sind nach POHL²) völlig verbrennbar.

Verhalten
der organ.
Säuren.

Die *Säureamide* scheinen im Körper nicht umgesetzt zu werden (SCHULTZEN und NEXCKI³). Die *Amidosäuren* scheinen zwar zum kleinen Theil unverändert ausgeschieden werden zu können, aber sonst werden sie, wie oben S. 422 von dem *Leucin*, dem *Glykokoll* und der *Asparaginsäure* gesagt worden ist, im Körper zersetzt und sie können dabei eine vermehrte Harnstoffausscheidung hervorrufen. Das *Sarkosin* (Methylglykokoll), $\text{NH}(\text{CH}_3) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$, dürfte ausserdem vielleicht zum kleinen Theil in die entsprechende Uramidosäure, die *Methylhydantöinsäure*, $\text{NH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{N}(\text{CH}_3) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$, übergehen (SCHULTZEN⁴). Ebenso kann das *Taurin*, die Amidoäthansulfonsäure, welches zwar bei verschiedenen Thieren etwas verschieden sich verhält (SALKOWSKI⁵), beim Menschen wenigstens zum Theil in die entsprechende Uramidosäure, die *Tauvorkarbaminsäure*, $\text{NH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_2\text{H}_4 \cdot \text{SO}_2 \cdot \text{OH}$, übergehen. Ein Theil des Taurins erscheint auch als

Verhalten
der Amido-
säuren.

1) SCHOTTEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. **7**; GRÉHANT und QUINQUAUD, Compt. rend. **104**.

2) GAGLIO, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **22**; GIUNTI, Chem. Centralbl. 1897 **2**; MARFORI, MALY's Jahresber. **20**; BRION, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**; POHL, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **37**, wo man auch Angaben über die intermediären Produkte bei dem oxydativen Abbau der Fettkörper findet.

3) Zeitschr. f. Biologie **8**.

4) Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. **5**. Vergl. hierüber aber auch BAUMANN und v. MERING, ebenda **8**. S. 584, und E. SALKOWSKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. **4**. S. 107.

5) Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. **6** und VIECHOW's Arch. **58**.

solches im Harne. Beim Kaninchen erscheint, wenn das Taurin in den Magen eingeführt wird, fast aller Schwefel des eingeführten Taurins als Schwefelsäure und *unterschweflige Säure* im Harne wieder. Nach subkutaner Injektion kommt das Taurin dagegen zum grossen Theil unverändert im Harne wieder zum Vorschein.

Die *Nitrile* mit Einschluss der Blausäure gehen nach LANG in Rhodanverbindungen über und dieses Rhodan stammt, wie es scheint, von dem leicht abspaltbaren, nicht oxydirten Schwefel der Eiweisskörper her. Dieser Schwefel kann nämlich nach der Beobachtung von PASCHELES¹⁾ bei alkalischer Reaktion und Körpertemperatur leicht das Cyanalkali in Rhodanalkali überführen.

Durch *Substitution mit Halogenen* können sonst leicht oxydable Stoffe schwer oxydirbar werden. Während also die Aldehyde ebenso wie die primären und sekundären Alkohole der Fettreihe leicht und vollständig verbrannt werden, sind dagegen die halogensubstituirten Aldehyde und Alkohole schwer oxydabel. Die halogensubstituirten Methane (Chloroform, Jodoform und Bromoform) werden wenigstens zum Theil verbrannt und es gehen die entsprechenden Alkaliverbindungen der Halogene in den Harn über²⁾.

Durch *Bindung an Schwefelsäure* können die sonst leicht oxydablen Alkohole gegen die Verbrennung geschützt werden, und dementsprechend wird auch das Alkalisalz der Aethylschwefelsäure im Körper nicht verbrannt (SALKOWSKI³⁾).

Die *schwefelhaltigen organischen Verbindungen* verhalten sich sonst etwas verschieden. Nach W. SMITH wird der Schwefel der Thiosäuren, wie der Thioglykolsäure, $\text{CH}_2\text{.SH.COOH}$, zum Theil auch (nach GOLDMANN) der Amidothiomilchsäure (des Cysteins) und ebenso der Schwefel der Thioalkohole (des Aethylmerkaptans) zu Schwefelsäure oxydirt. Dagegen werden zu Schwefelsäure nicht oxydirt: Aethylsulfid, Sulfone und Sulfosäuren im Allgemeinen (SALKOWSKI, SMITH⁴⁾). Eine Ausnahme macht die Oxäthylsulfonsäure, $\text{HO.C}_2\text{H}_4\text{.SO}_2\text{OH}$, welche zum Theil zu Schwefelsäure oxydirt wird (SALKOWSKI).

Paarung mit Glukuronsäure kommt bei gewissen substituirten Alkoholen, Aldehyden und Ketonen (?), welche dabei wahrscheinlich erst in Alkohole übergehen (SUNDBYK), vor. Es geht also das *Chloralhydrat*, $\text{C}_2\text{Cl}_3\text{OH} + \text{H}_2\text{O}$, nachdem es zuerst durch eine Reduktion in Trichloräthylalkohol übergeführt worden ist, in eine linksdrehende, reduzierende Säure, die *Urochloralsäure* oder Trichlor-

1) LANG, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **34**; PASCHELES ebenda.

2) Vergl. HARNACK und GRÜNDLER, Berlin. klin. Wochenschr. 1883; ZELLER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **8**; KAST, ebenda **11**; BINZ, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **28**; ZEEHUISEN, MALY's Jahresber. **23**.

3) PFLÜGER's Arch. **4**.

4) SMITH, PFLÜGER's Arch. **53**, **55**, **57** und Zeitschr. f. physiol. Chem. **17**; SALKOWSKI, VICIOW's Arch. **66**; PFLÜGER's Arch. **39**; GOLDMANN, Zeitschr. f. physiol. Chem. **9**; ferner BAYMANN und KAST, ebenda **14**.

Verhalten
der Nitrile.

Halogen-
substituirte
Stoffe.

Aethyl-
schwefel-
säure.

Schwefel-
haltige Ver-
bindungen.

Paarung mit
Glukuron-
säure.

äthylglukuronsäure, $C_2Cl_3H_2 \cdot C_6H_9O_7$, über (MUSCULUS und v. MERING¹⁾). Ebenso gehen *Trichlorbutylalkohol* und *Butylchloralhydrat* in *Trichlorbutylglukuron-säure* über.

Die **aromatischen Verbindungen**²⁾ gehen, soweit die bisrigen Erfahrungen reichen — in der Regel nach vorausgegangener theilweiser Oxydation oder nach einer Synthese mit anderen Stoffen — als aromatische Verbindungen in den Harn über. Dass der Benzolkern selbst im Körper zerstörbar ist, dürfte wenigstens für gewisse Fälle nicht zu bezweifeln sein.

Aromatische Verbindungen.

Dass das Benzol ausserhalb des Organismus zu Kohlensäure, Oxalsäure und flüchtigen Fettsäuren oxydirt werden kann, ist lange bekannt, und ebenso wie hierbei zuerst eine Sprengung des Benzolringes stattfindet, so muss auch, wie man annimmt, wenn eine Verbrennung der aromatischen Substanzen im Thierkörper zu Stande kommen soll, dabei zuerst eine Sprengung des Benzolringes unter Bildung von Fettkörpern stattfinden. Geschieht dies nicht, so wird der Benzolkern als eine aromatische Verbindung der einen oder anderen Art mit dem Harn eliminiert. Wie der schwer verbrennliche Benzolkern eine der Fettreihe angehörende, mit ihm gepaarte Substanz vor dem Zerfalle schützen kann, was z. B. mit dem Glykokoll der Hippursäure der Fall ist, so scheint auch der aromatische Kern selbst durch Synthese mit anderen Stoffen vor dem Zerfalle im Organismus geschützt werden zu können. Ein Beispiel dieser Art liefern die aromatischen Aetherschwefelsäuren.

Verhalten des Benzolkernes.

Die Schwierigkeit zu entscheiden, in wie weit der Benzolkern selbst im Körper zerstört wird, liegt darin, dass man nicht alle die verschiedenen aromatischen Umwandlungsprodukte kennt, welche aus irgend einer in den Körper eingeführten aromatischen Substanz entstehen können, und welche man dementsprechend in dem Harn zu suchen hat. Aus demselben Grunde ist es auch nicht möglich, durch genaue quantitative Bestimmungen zu ermitteln, ob eine eingenommene und resorbirte aromatische Substanz in dem Harn vollständig wieder erscheint oder nicht. Gewisse Beobachtungen haben indessen gezeigt, dass der Benzolkern, wie oben angedeutet wurde, wenigstens in gewissen Fällen im Körper zerstörbar ist. Es haben also SCHOTTEN, BAUMANN u. A. gefunden, dass gewisse Amidosäuren, wie *Phenylamidopropionsäure*, *Amidozimmtsäure* und das *Tyrosin*, in den Thierkörper eingeführt keine Vermehrung der Menge der bekannten aromatischen Substanzen im Harn herbeiführen, was eine Zerstörung dieser Amidosäuren im Thierkörper wahrscheinlich macht. Die *Phthal-säure* ist eine andere, aromatische Substanz, die nach den Untersuchungen von JUALTA ebenfalls im Thierkörper zum grössten Theil zerstört wird. Je nach der Stellung der Substituenten zeigen übrigens die Benzolderivate insoferne ein

Verhalten des Benzolkernes.

¹⁾ SUNDBYK, MALY's Jahresber. 16; MUSCULUS und v. MERING, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 8; ferner v. MERING, ebenda 15, Zeitschr. f. physiol. Chem. 6; KÜLZ, PFLÜGER's Arch. 28 u. 33.

²⁾ Dem gewöhnlichen Gebrauche gemäss werden unter dieser Rubrik sowohl die homö- wie die hetero-cyclischen Verbindungen besprochen.

verschiedenes Verhalten, als unter den Biderivaten die Orthoverbindungen nach R. COHN¹⁾ leichter zerstörbar als die entsprechenden Meta- oder Paraverbindungen sind.

Oxydation
in dem
Benzol-
kerne.

Eine *Oxydation* aromatischer Verbindungen findet oft in einer Seitenkette statt, kann jedoch auch in dem Kerne selbst geschehen. Es wird also z. B. das Benzol erst zu Oxybenzol (SCHULTZEN und NAUNYN) und dieses dann weiter zum Theil zu *Dioxybenzolen* oxydirt (BAUMANN und PREUSSE). Das *Naphthalin* geht in *Oxy-naphthalin* und wahrscheinlich zum Theil auch in *Dioxy-naphthalin* über (LESNIK und M. NENCKI). Auch die Kohlenwasserstoffe mit einer Amido- oder Imidogruppe können durch Substitution von Wasserstoff durch Hydroxyl oxydirt werden, namentlich wenn die Entstehung eines Derivates mit Parastellung möglich ist (KLINGENBERG). Es geht also beispielsweise das *Anilin*, $C_6H_5NH_2$, in *Paramidophenol* über, welches dann als Aetherschwefelsäure, $H_2N \cdot C_6H_4 \cdot O \cdot SO_2OH$, in den Harn übergeht (F. MÜLLER). Das *Acetanilid* geht zum Theil in *Acetylparamidophenol* (JAFFÉ und HILBERT, K. MÖRNER) und das *Karbazol* in *Oxykarbazol* über (KLINGENBERG²⁾).

Oxydation
in der
Seitenkette.

Eine Oxydation der Seitenkette kann in der Weise geschehen, dass Wasserstoffatome durch Hydroxyl ersetzt werden, wie bei der Oxydation von *Indol* und *Skatol* zu *Indoxyl* und *Skatoxyl*. Es kann aber auch eine Oxydation der Seitenkette unter Bildung von Karboxyl stattfinden, und es werden in dieser Weise beispielsweise *Toluol*, $C_6H_5 \cdot CH_3$ (SCHULTZEN und NAUNYN), *Aethylbenzol*, $C_6H_5 \cdot C_2H_5$, und *Propylbenzol*, $C_6H_5 \cdot C_3H_7$, (NENCKI und GIACOSA³⁾) wie auch viele andere Stoffe zu *Benzoësäure* oxydirt. In derselben Weise werden *Cymol* zu *Kuminsäure*, *Xylol* zu *Toluylsäure*, *Methylpyridin* zu *Pyridinkarbonsäure* oxydirt u. s. w. Hat die Seitenkette mehrere Glieder, so können die Verhältnisse etwas verschieden sich gestalten. Die *Phenyllessigsäure*, $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot COOH$, in welcher nur ein Kohlenstoffatom zwischen Benzolkern und Karboxyl eingeschaltet ist, wird nicht oxydirt, sondern nach der Paarung mit Glykokoll als *Phenacetursäure* ausgeschieden (SALKOWSKI⁴⁾). Die *Phenylpropionsäure*, $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH$, mit zwei Kohlenstoffatomen zwischen Benzolkern und Karboxyl wird dagegen zu *Benzoësäure* oxydirt⁵⁾. Aromatische Amidosäuren

¹⁾ SCHOTTEN, *Zeitschr. f. physiol. Chem.* **7** u. **8**. BAUMANN, ebenda **10**. S. 130. Bezüglich des Verhaltens des Tyrosins vergl. man besonders BLENDERMANN, ebenda **6**; SCHOTTEN, ebenda **7**, BAAS, ebenda **11**, und R. COHN, ebenda **14**. JUVALTA, ebenda **13**; R. COHN, ebenda **17**.

²⁾ SCHULTZEN und NAUNYN, REICHERT und DU BOIS-REYMOND's *Arch.* 1867; BAUMANN und PREUSSE, *Zeitschr. f. physiol. Chem.* **3** S. 156. Vergl. auch NENCKI und GIACOSA, ebenda **4**; LESNIK und NENCKI, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* **24**; F. MÜLLER, *Deutsch. med. Wochenschr.* 1887; JAFFÉ und HILBERT, *Zeitschr. f. physiol. Chem.* **12**; MÖRNER, ebenda **13**; KLINGENBERG, *Studien über die Oxydation aromatischer Substanzen etc.* Inaug.-Dissert., Rostock 1891. Ueber das Formanilid, welches im Wesentlichen wie das Acetanilid sich verhält, vergl. man KLEINE, *Zeitschr. f. physiol. Chem.* **22**.

³⁾ *Zeitschr. f. physiol. Chem.* **4**.

⁴⁾ *Zeitschr. f. physiol. Chem.* **7** u. **9**.

⁵⁾ Vergl. E. und H. SALKOWSKI, *Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch.* **12**.

mit drei Kohlenstoffatomen in der Seitenkette, von denen das mittlere die Gruppe NH_2 hindet, wie z. B. das *Tyrosin*, α -Oxyphenylamidopropionsäure, $\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}(\text{NH}_2)\cdot\text{COOH}$, und die α -*Phenylamidopropionsäure*, $\text{C}_6\text{H}_5\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}(\text{NH}_2)\cdot\text{COOH}$, scheinen zum grössten Theil im Körper verbrannt zu werden (vergl. oben). Die *Phenylamidoessigsäure*, welche nur zwei Kohlenstoffatome in der Seitenkette hat, $\text{C}_6\text{H}_5\cdot\text{CH}(\text{NH}_2)\cdot\text{COOH}$, verhält sich dagegen anders, indem sie zum Theil in *Mandelsäure*, Phenylglykolsäure $\text{C}_6\text{H}_5\cdot\text{CH}(\text{OH})\cdot\text{COOH}$, übergeht (SCHOTTEN¹).

Sind am Benzolkern mehrere Seitenketten vorhanden, so wird stets nur eine derselben zu Karboxyl oxydirt. Es werden also z. B. *Xylol*, $\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)_2$, zu *Toluylsäure*, $\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)\cdot\text{COOH}$ (SCHULTZEN und NAUNYN), *Mesitylen*, $\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)_3$, zu *Mesitylensäure*, $\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)_2\cdot\text{COOH}$ (L. NENCKI) und *Cymol* zu *Kuminsäure* (M. NENCKI und ZIEGLER²) oxydirt.

Synthesen aromatischer Substanzen mit anderen Atomgruppen kommen sehr oft vor. Hierher gehört in erster Linie die von WÖHLER entdeckte Paarung der *Benzoësäure* mit Glykokoll zu *Hippursäure*. Alle die zahlreichen aromatischen Substanzen, welche im Thierkörper in Benzoësäure sich umsetzen, werden also wenigstens zum Theil als Hippursäure ausgeschieden. Dieses Verhalten gilt jedoch nicht für alle Thierklassen. Nach den Beobachtungen von JAFFÉ³) geht nämlich die Benzoësäure bei Vögeln nicht in Hippursäure, sondern in eine andere stickstoffhaltige Säure, die *Ornithursäure*, $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$, über. Als Spaltungsprodukt giebt diese Säure ausser Benzoësäure das schon oben S. 67 besprochene *Ornithin*. Einer Paarung mit Glykokoll zu entsprechenden Hippursäuren unterliegen wie die Benzoësäure nicht nur die *Oxybenzoësäuren* und die *substituirten Benzoësäuren*, sondern auch die oben genannten Säuren, *Toluyl*-, *Mesitylen*-, *Kumin*- und *Phenyllessigsäure*. Diese Säuren werden als bezw. *Tolur*-, *Mesitylenur*-, *Kuminur*- und *Phenacetursäure* ausgedehnt.

Hinsichtlich der Oxybenzoësäuren ist indessen zu bemerken, dass eine Paarung mit Glykokoll nur für die Salicylsäure und p-Oxybenzoësäure sicher bewiesen ist (von BERTAGNINI, BAUMANN und HERTER u. A.), während sie für die m-Oxybenzoësäure von BAUMANN und HERTER⁴) nur sehr wahrscheinlich gemacht wurde. Die Oxybenzoësäuren werden auch zum Theil als gepaarte Schwefelsäuren ausgeschieden, was besonders von der m-Oxybenzoësäure gilt. Bezüglich der Amidobenzoësäuren liegen Untersuchungen über die m-Amidobenzoësäure vor. Diese Säure geht, wie SALKOWSKI fand und R. COHN⁵)

Substanzen
mit mehr-
eren
Seiten-
ketten.

Paarung mit
Glykokoll.

Oxy- und
Amido-
benzoë-
säuren.

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. 8.

2) L. NENCKI, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1; NENCKI und ZIEGLER, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 5; vergl. auch O. JACOBSEN, ebenda 12.

3) Ebenda 10 u. 11.

4) Zeitschr. f. physiol. Chem. 1, wo auch die Arbeit von BERTAGNINI citirt ist. Vergl. ferner DAUTZENBERG in MALY's Jahresber. 11, S. 231.

5) SALKOWSKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. 7; COHN, ebenda 17.

später bestätigte, zum Theil in *Uramidobenzoësäure*, $\text{H}_2\text{N} \cdot \text{CO} \cdot \text{HN} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{COOH}$, über. Zum Theil wird sie auch als Amidohippursäure ausgeschieden.

Unter denjenigen Substanzen, welche einer Paarung mit Glykokoll unterliegen können, sind die substituirten Aldehyde von besonderem Interesse. Nach den von R. COHN¹⁾ über diesen Gegenstand ausgeführten Untersuchungen geht beim Kaninchen der *o-Nitrobenzaldehyd* nur zu einem sehr geringfügigen Theil in Nitrobenzoësäure über und die Hauptmasse, ca. 90 p. c., wird im Körper zerstört. Der *m-Nitrobenzaldehyd* geht bei Hunden nach SIEBER und SMIRNOW²⁾ in m-Nitrohippursäure, nach COHN in m-nitrohippursäuren Harnstoff über. Bei Kaninchen ist das Verhalten nach COHN dagegen ein ganz anderes. Es findet hier nicht nur eine Oxydation des Aldehyds zu Benzoësäure statt, sondern es wird auch die Nitrogruppe zu einer Amidgruppe reduziert und endlich lagert sich unter Austritt von Wasser Essigsäure an die Amidgruppe an, so dass als Endprodukt *m-Acetylamidobenzoësäure*, $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{COOH}$, entsteht. Der Vorgang ist also dem Verhalten des Furfurols analog, und die Reduktion findet nicht im Darne, sondern in den Geweben statt. Der p-Nitrobenzaldehyd verhält sich beim Kaninchen zum Theil wie der m-Aldehyd und geht also zum Theil in *p-Acetylamidobenzoësäure* über. Ein anderer Theil setzt sich in p-Nitrobenzoësäure um und der Harn enthält eine chemische Verbindung gleicher Theile dieser zwei Säuren. Bei Hunden giebt nach SIEBER und SMIRNOW der p-Nitrobenzaldehyd nur p-nitrohippursäuren Harnstoff. Die oben genannte, aus Methylpyridin (α -Picolin) entstandene *Pyridinkarbonsäure* geht nach Paarung mit Glykokoll als α -*Pyridinursäure* in den Harn über³⁾.

Zu denjenigen Substanzen, welche eine Paarung mit Glykokoll eingehen, gehört auch das *Furfurol*, der Aldehyd der Pyroschleimsäure, welches bei Hunden und Kaninchen, wie JAFFÉ und COHN zeigten, im Körper erst zu Pyroschleimsäure oxydirt und dann nach Paarung mit Glykokoll als *Pyromukursäure*, $\text{C}_7\text{H}_7\text{NO}_4$, ausgeschieden wird. Bei Vögeln ist das Verhalten ein anderes, indem nämlich die Säure bei ihnen mit einer anderen Substanz, dem *Ornithin*, $\text{C}_3\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$, welches wahrscheinlich Diamidovaleriansäure ist, zu *Pyromucinornithursäure* sich paart. Wie das Furfurol wird auch das dem Furfuran entsprechende *Thiophen*, $\text{C}_4\text{H}_4\text{S}$, zu *Thiophensäure* oxydirt, die nach JAFFÉ und LEVY⁴⁾ im Körper (Kaninchen) mit Glykokoll sich paart und als *Thiophenursäure*, $\text{C}_7\text{H}_7\text{NSO}_3$, ausgeschieden wird.

Das Furfurol geht indessen im Säugethierkörper auch in anderer Form eine Paarung mit Glykokoll ein. Es verbindet sich nämlich, wie JAFFÉ und

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. 17.

2) Monatshefte f. Chem. 8.

3) Hinsichtlich der umfangreichen Litteratur über Glykokollpaarungen kann auf den Aufsatz von O. KÄHLING, Ueber Stoffwechselprodukte aromatischer Körper. Inaug.-Diss. Berlin 1887, verwiesen werden.

4) JAFFÉ und COHN, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 20 u. 21: mit LEVY, ebenda 21.

Verhalten
der Nitro-
benz-
aldehyde.

Furfurol.
Paarung mit
Glykokoll.

COHN fanden, zum Theil auch mit Essigsäure zu *Furfurakrylsäure*, C_4H_3O . $CH:CH.COOH$, die mit Glykokoll gepaart, als *Furfurakrylursäure* in den Harn übergeht.

Eine andere sehr wichtige Synthese der aromatischen Substanzen ist diejenige der *Aetherschwefelsäuren*. Als solche werden, wie BAUMANN und HERTER u. A. gezeigt haben, *Phenole* wie überhaupt die *hydroxylierten aromatischen Kohlenwasserstoffe* und deren Derivate ausgeschieden¹⁾. Aether-
schwefel-
säuren.

Eine Paarung aromatischer Säuren mit Schwefelsäure kommt weniger oft vor. In dieser Form werden indessen die oben erwähnten zwei aromatischen Oxyssäuren, die *p-Oxyphenyllessigsäure* und *p-Oxyphenylpropionsäure* zum Theil ausgeschieden. Die *Gentiansäure* (Hydrochinonkarbonsäure) vermehrt nach LIKHATSCHEFF²⁾ ebenfalls die Menge der Aetherschwefelsäuren im Harn und dasselbe soll, älteren Angaben entgegen, nach ROST auch mit der *Gallussäure* (Trioxybenzoësäure) und der *Gerbsäure* der Fall sein³⁾. Oxyssäuren.

Während das *Acetophenon* (Phenylmethylketon) $C_6H_5.CO.CH_3$, wie M. NENCKI gezeigt hat, zu Benzoësäure oxydirt und als Hippursäure ausgeschieden wird, gehen nach NENCKI und REKOWSKI⁴⁾ aromatische Oxyketone mit Hydroxylgruppen, wie das *Resacetophenon*, $C_6H_3(OH)(OH)(COCH_3)$, das *Paraoxypropiophenon* $C_6H_4(OH)(COCH_2CH_3)$ und das *Gallacetophenon*, $C_6H_2(OH)(OH)(OH)(CO.CH_3)$ ohne vorherige Oxydation als entsprechende Aetherschwefelsäuren, zum Theil auch als gepaarte Glukuronsäuren in den Harn über. Aromati-
sche Oxy-
ketone.

Das *Eucanthon*, welches ebenfalls ein aromatisches Oxyketon ist, geht in den Harn als die schon vorher erwähnte gepaarte Glukuronsäure, die *Eucanthinsäure*, über. Eine Paarung anderer aromatischer Substanzen mit Glukuronsäure, welche letztere dadurch vor der Verbrennung geschützt wird, kommt auch recht oft vor. *Kampher* $C_{10}H_{16}O$, einem Hunde gegeben, geht durch Oxydation in Kampherol, $C_{10}H_{15}(OH)O$, über und aus diesem entsteht die gepaarte Glukuronsäure, die *Kamphoglukuronsäure* (SCHMEDEBERG). Die *Phenole* gehen, wie oben S. 455 angegeben, zum Theil als gepaarte Glukuronsäuren in den Harn über. Dasselbe gilt von den Homologen der Phenole, von einigen substituirten Phenolen, den *Naphtolen*, *Borneol*, *Menthol*, *Terpentinöl* und vielen anderen aromatischen Substanzen⁵⁾. Das *o-Nitrotoluol* geht beim Hunde nach JAFFÉ⁶⁾ in *o-Nitrobenzylalkohol* und dann in eine gepaarte Glukuronsäure. Paarung mit
Glukuron-
säuren

1) Hinsichtlich der Litteratur vergl. man O. KÜHLING l. c.

2) Zeitschr. f. physiol. Chem. 21.

3) Ueber das Verhalten der Gerbsäure und Gallussäure im Thierkörper vergl. man: C. MÖRNER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 16, wo man die ältere Litteratur findet, ferner HARNACK, ebenda 24 und ROST, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 38 und Sitzungsber. d. Gesellsch. zur Beförd. d. ges. Naturwiss. zu Marburg 1898.

4) Arch. d. scienc. biol. de St. Pétersbourg 3 und Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 27.

5) Vergl. O. KÜHLING, wo man auch die ältere Litteratur findet; E. KÜLZ, Zeitschr. f. Biologie 27.

6) Zeitschr. f. physiol. Chem. 2.

die *Uronitrotoluolsäure*, über. Die aus dieser gepaarten Säure abgespaltene Glukuronsäure ist linksdrehend und also nicht mit der gewöhnlichen Glukuronsäure identisch, sondern isomer. Das *Indol* und *Skatol* scheinen, wie oben erwähnt (S. 459 u. 460), auch zum Theil als gepaarte Glukuronsäuren mit dem Harn ausgeschieden zu werden.

Eine Synthese, bei welcher schwefelhaltige Verbindungen, *Merksaptsäuren*, entstehen, die mit Glukuronsäure gepaart ausgeschieden werden, kommt nach Einführen von Chlor- oder Bromderivaten des Benzols in den Organismus des Hundes vor (BAUMANN und PREUSSE, JAFFÉ¹). Es verbindet sich also z. B. das *Chlorbenzol* mit dem *Cystein*, einem intermediären Zersetzungsprodukte des Eiweisses, welches dem Cystin nahe verwandt ist (vergl. unten), zu *Chlorphenylmerksaptsäure*, $C_{11}H_{12}ClNSO_3$. Beim Sieden mit einer Mineralsäure zerfällt diese Verbindung in Essigsäure und Chlorphenyleystein, $C_6H_4Cl.C_3H_6NSO_2$.

Ein besonderes Verhalten zeigt das *Pyridin*, C_5H_5N , welches weder mit Glukuronsäure noch mit Schwefelsäure nach vorausgegangener Oxydation sich verbindet. Es nimmt, wie von HIS gefunden und von COHN²) später bestätigt wurde, eine Methylgruppe auf und bildet eine Ammoniumverbindung, *Methylpyridylammoniumhydroxyd*, $HO.CH_3.NC_5H_5$.

Mehrere Alkaloide, wie *Chinin*, *Morphin* und *Strychnin*, können in den Harn übergehen. Nach Einnahme von *Terpentinöl*, *Kopaivabalsam* und *Harzen* können Harzsäuren in dem Harn auftreten. In den Harn gehen auch Farbstoffe verschiedener Art, wie der *Krappfarbstoff*, die *Crysophansäure* nach Gebrauch von *Rheum* oder *Senna*, der *Farbstoff der Heidelbeeren* u. s. w. über. Nach Einnahme von *Rheum*, *Senna* oder *Santonin* nimmt der Harn eine gelbe oder grünlich gelbe Farbe an, welche durch Alkalisatz in eine schön rothe Farbe übergeht. Das *Phenol* ertheilt, wie schon oben erwähnt, dem Harn eine dunkelbraune oder schwarzgrüne Farbe, welche grösstentheils von Zersetzungsprodukten des Hydrochinons, aber auch von Huminsubstanzen herrühren dürfte. Nach *Naphtalin*-Gebrauch wird der Harn ebenfalls dunkel gefärbt, und es können auch mehrere andere Arzneistoffe dem Harn eine besondere Färbung geben. So wird er z. B. von *Kairin* oft gelbgrün und dunkelt an der Luft nach; von *Thallin* wird er grünlich braun, in dünner Schicht deutlicher grün, und von *Antipyrin* wird er gelb bis blutroth. Nach Einnahme von *Kopaivabalsam* wird der Harn, wenn man ihn mit Salzsäure stark ansäuert, allmählich rosa- und purpurroth. Nach dem Gebrauche von *Naphtalin* oder *Naphtol* giebt er mit konzentrierter Schwefelsäure (1 ccm konzentrirte Säure und einige Tropfen Harn) eine schön smaragdgrüne Farbe, welche wahrscheinlich von der Naphtolglukuronsäure herrührt. Riechende Stoffe gehen auch in den Harn über. Nach dem Genusse von Spargeln erhält der Harn einen

Fremde
Farbstoffe
im Harn.

¹) BAUMANN und PREUSSE, Zeitschr. f. physiol. Chem. **5**; JAFFÉ, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. **12**.

²) HIS, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **22**; COHN, Zeitschr. f. physiol. Chem. **18**.

ekelhaft widrigen Geruch, der nach M. NENCKI¹⁾ wahrscheinlich von Methylmercaptan herrührt. Nach Einnahme von Terpentinöl kann der Harn einen eigenthümlichen, veichenähnlichen Geruch annehmen.

VI. Pathologische Harnbestandtheile.

Eiweiss. Das Auftreten geringer Spuren von Eiweiss im normalen Harn ist von vielen Forschern, wie POSNER, PLÓSZ, v. NOORDEN, LEUBE u. A. wiederholt beobachtet worden. Nach K. MÖRNER²⁾ kommt Eiweiss regelmässig als normaler Harnbestandtheil, und zwar in Mengen von 22—78 mg im Liter vor. Sehr gewöhnlich ist es, in dem Harn Spuren einer mit dem Mucin leicht zu verwechselnden, nukleoalbuminähnlichen Substanz zu finden, deren Natur weiter unten näher besprochen werden soll. In krankhaften Zuständen kommt Eiweiss im Harn in den verschiedensten Fällen vor, und diejenigen Eiweissstoffe, welche dabei besonders oft vorkommen, sind das Serumglobulin und das Serumalbumin. Zuweilen kommen auch Albumosen oder Peptone vor. Der Gehalt des Harnes an Eiweiss ist in den meisten Fällen kleiner als 5 p. m.; verhältnissmässig selten ist er 10 p. m. und nur sehr selten beträgt er gegen 50 p. m. oder darüber.

Eiweiss.

Unter den vielen, zum Nachweis von Eiweiss im Harn vorgeschlagenen Reaktionen mögen folgende hier Erwähnung finden.

Die Kochprobe. Man filtrirt den Harn und prüft dann die Reaktion desselben. Ein saurer Harn kann in der Regel ohne weiteres gekocht werden, und nur bei besonders stark saurer Reaktion ist es nöthig, dieselbe erst mit Alkali ein wenig abzustumpfen. Einen alkalischen Harn macht man vor dem Erhitzen neutral oder nur äusserst schwach sauer. Ist der Harn arm an Salzen, so setzt man ihm vor dem Anfkochen $\frac{1}{10}$ Vol. gesättigter Kochsalzlösung zu. Darauf erhitzt man zum Sieden, und wenn dabei keine Fällung, Trübung oder Opalescenz erscheint, so enthält der fragliche Harn kein koagulables Eiweiss, kann aber Albumosen oder Peptone enthalten. Entsteht dagegen beim Sieden ein Niederschlag, so kann dieser aus Eiweiss oder aus Erdphosphaten oder aus beiden bestehen. Das einfach saure Calciumphosphat zersetzt sich nämlich beim Sieden und es kann normales Phosphat sich ausscheiden. Um einerseits eine Verwechselung mit den Erdphosphaten zu verhindern und andererseits um eine bessere, mehr flockige Ausscheidung des Eiweisses zu erzielen, muss man nun der Harnprobe eine passende Menge Säure zusetzen. Verwendet man hierzu Essigsäure, so setzt man auf je 10 ccm Harn 1, 2—3 Tropfen einer 25-prozentigen Säure zu und kocht nach Zusatz von jedem Tropfen wieder auf. Bei Anwendung von Salpetersäure muss man von einer 25-prozentigen Säure, je nach dem Eiweissgehalte, 1—2 Tropfen auf je 1 ccm des siedend heissen Harnes zusetzen.

Die Kochprobe.

Bei Anwendung von Essigsäure kann, wenn der Gehalt an Eiweiss sehr gering ist, das letztere, besonders wenn der Harn ursprünglich alkalisch war,

1) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 28.

2) Skand. Arch. f. Physiol. 6 (Litteraturangaben).

Die Koch-
probe.

bei Zusatz von der obigen Essigsäuremenge bisweilen in Lösung bleiben. Setzt man dagegen weniger Essigsäure zu, so läuft man Gefahr, dass ein in dem amphoteren oder nur sehr schwach sauer reagirenden Harn entstandener, aus Calciumphosphat bestehender Niederschlag nicht vollständig sich löst und zur Verwechslung mit einem Eiweissniederschlage Veranlassung geben kann. Verwendet man zu der Kochprobe Salpetersäure, so darf man nie übersehen, dass nach Zusatz von nur wenig Säure eine beim Sieden lösliche Verbindung zwischen ihr und dem Eiweisse entsteht, welche erst von überschüssiger Säure gefällt wird. Aus diesem Grunde muss die obige grössere Menge Salpetersäure zugesetzt werden, aber hierbei läuft man nun wiederum die Gefahr, dass kleine Eiweissmengen von der überschüssigen Säure gelöst werden können. Wenn man, was unbedingt nothwendig ist, die Säure erst nach vorhergegangenen Aufkochen zusetzt, so ist die Gefahr zwar nicht sehr gross, allein sie ist jedoch vorhanden. Schon aus diesen Gründen ist also die Kochprobe, welche zwar in der Hand des Geübteren sehr gute Dienste leistet, nie dem Arzte als alleinige Eiweissprobe zu empfehlen.

Die Koch-
probe.

Eine Verwechslung mit Mucin, wenn solches vielleicht im Harn kommt, würde bei der Kochprobe mit Essigsäure leicht dadurch zu vermeiden sein, dass man eine andere Probe bei Zimmertemperatur mit Essigsäure ansäuert. Es scheiden sich hierbei Mucin und mucinähnliche Nuclealbuminsubstanzen aus. Entsteht bei Ausführung der Kochprobe mit Salpetersäure der Niederschlag erst beim Erkalten oder wird er dabei merkbar vermehrt, so deutet dies auf die Gegenwart von Albumose in dem Harn, entweder allein oder mit koagulablem Eiweiss gemengt. In diesem Falle ist eine weitere Untersuchung nöthig (vergl. unten). In einem uratreichen Harn scheidet sich nach dem Erkalten ein aus Harnsäure bestehender Niederschlag aus. Dieser Niederschlag ist jedoch gefärbt, körnig-sandig und kaum mit einer Albumose- oder Eiweissfällung zu verwechseln.

Die Heller-
sche Probe.

Die *HELLER'sche Probe* führt man in der Weise aus (vergl. S. 25), dass man in einem Reagenzglas die Salpetersäure sehr vorsichtig mit dem zu prüfenden Harn überschichtet, oder auch so, dass man erst den Harn in ein Reagenzglas eingiesst und dann die Säure durch einen sehr spitz ausgezogenen, bis zum Boden reichenden Trichter sehr langsam zufließen lässt. Bei Gegenwart von Eiweiss tritt dabei eine weisse Scheibe oder, wie man gewöhnlich sagt, ein weisser Ring oder jedenfalls eine scharf begrenzte Trübung an der Berührungsstelle beider Flüssigkeiten auf. Bei der Ausführung dieser Probe erhält man regelmässig auch im normalen Harn einen von den Indigofarbstoffen herrührenden, rothen oder rothvioletten durchsichtigen Ring, welcher mit dem weissen oder weislichen Eiweissringe kaum verwechselt werden kann. In einem uratreichen Harn kann dagegen eine Verwechslung mit einem von ausgefallener Harnsäure herrührenden Ringe geschehen. Der Harnsäurering liegt jedoch nicht wie der Eiweissring immer an der Berührungsstelle beider Flüssigkeiten, sondern oft etwas höher. Aus diesem Grunde kann man auch in einem uratreichen und nicht zu viel Eiweiss enthaltenden Harn gleichzeitig zwei Ringe sehen. Die Verwechslung mit Harnsäure vermeidet man am einfachsten durch Verdünnung des Harnes, vor der Ausführung der Probe, mit 1—2 Vol. Wasser. Die Harnsäure bleibt nun in Lösung und die Empfindlichkeit der *HELLER'schen* Eiweissprobe ist eine so grosse, dass nur bei Gegenwart von bedeutungslosen Eiweiss Spuren die Probe nach einer solchen Verdünnung negativ ausfällt. In einem an Harnstoff sehr reichen Harn kann auch eine ringförmige Ausscheidung von salpetersaurem Harnstoff auftreten. Dieser Ring besteht jedoch aus glitzern-

den Kryställchen und er tritt in dem vorher mit Wasser verdünnten Harn nicht auf. Eine Verwechslung mit Harzsäuren, welche bei dieser Probe ebenfalls einen weisslichen Ring geben, ist leicht zu vermeiden, denn die Harzsäuren sind in Aether löslich. Man rührt um, fügt Aether hinzu und schüttelt in einem Probirröhrchen leise um. Bestand die Trübung aus Harzsäuren, so klärt sich der Harn allmählich und der Aether hinterlässt beim Verdunsten einen aus Harzsäuren bestehenden, klebrigen Rückstand. Eine Flüssigkeit, welche echtes Mucin enthält, giebt bei der HELLER'schen Probe keine Fällung, sondern einen mehr oder weniger stark opalisirenden Ring, welcher beim Umrühren verschwindet. Die Flüssigkeit enthält nach dem Umrühren keine Fällung, sondern ist höchstens etwas opalisirend. Erhält man bei der HELLER'schen Probe in dem unverdünnten Harn erst nach einiger Zeit eine schwache, nicht ganz typische Reaktion, während der mit Wasser verdünnte Harn fast sogleich eine deutliche Reaktion giebt, so deutet dies auf die Gegenwart der früher als Mucin oder Nukleoalbumin bezeichneten Substanz hin. In diesem Falle verfährt man wie unten, behufs des Nachweises von Nukleoalbumin, angegeben wird.

Heller'sche
Probe.

Erinnert man sich der nun besprochenen möglichen Verwechslungen und der Art und Weise, wie sie vermieden werden können, so wird die leicht ausführbare HELLER'sche Probe sehr zuverlässig und hinreichend empfindlich. Mit ihr können nämlich noch 0,002 p. c. Eiweiss ohne Schwierigkeit nachgewiesen werden. Indessen sollte man nie mit dieser Probe allein sich begnügen, sondern immer mindestens noch eine andere, wie z. B. die Kochprobe, ausführen. Bei der Ausführung der HELLER'schen Probe werden auch die (primären) Albumosen gefällt.

Die *Reaktion mit Metaphosphorsäure* (vergl. S. 25) ist sehr bequem und leicht auszuführen. Sie ist aber nicht ganz so empfindlich und zuverlässig wie die HELLER'sche Probe. Von dem Reagenz werden auch Albumosen gefällt.

Metaphosphorsäure-
probe.

Die *Reaktion mit Essigsäure und Ferrocyankalium*. Man versetzt den Harn mit Essigsäure bis zu etwa 2 p. c. und setzt dann tropfenweise eine Ferrocyankaliumlösung (1 : 20) mit Vermeidung eines Ueberschusses zu. Diese Probe ist sehr gut und in der Hand des geübten Chemikers sogar empfindlicher als die HELLER'sche. Bei Gegenwart von sehr kleinen Eiweissmengen erfordert sie jedoch mehr Uebung und Geschicklichkeit als diese, weil das relative Mengenverhältniss des Reagenzes, des Eiweisses und der Essigsäure auf das Resultat einwirkt. Auch der Salzgehalt des Harnes scheint nicht ohne Einfluss zu sein. Das Reagenz fällt auch die Albumosen.

Die Probe
mit Essig-
säure und
Ferrocyan-
kalium.

Reaktion von SPIEGLER. Als besonders empfindliches Reagenz auf Eiweiss im Harn empfiehlt SPIEGLER eine Lösung von 8 Theilen Quecksilberchlorid, 4 Theilen Weinsäure, 20 Theilen Glycerin und 200 Theilen Wasser. Man füllt ein Probirröhrchen bis zur Hälfte mit dem Reagenz und lässt den Harn aus einer Pipette Tropfen für Tropfen längs der Wand des Röhrchens herabfliessen. Bei Gegenwart von Eiweiss tritt an der Berührungsstelle beider Flüssigkeiten ein weisser Ring auf. Die Empfindlichkeitsgrenze soll bei 1 : 350 000 liegen. Dieses Reagenz versagt indessen nach JOLLES¹⁾ in sehr chlorarmen Harnen und aus dem Grunde hat er das Reagenz derart verändert, dass es aus 10 g Sublimat, 20 g Bernsteinäure, 10 g NaCl und 500 g Wasser besteht.

Reaktion
von
Spiegler.

Die *Reaktion mit Sulfosalicylsäure*. Man setzt dem Harn entweder eine 20-prozentige, wässrige Lösung oder auch einige Krystalle der Säure zu. Das Reagenz soll weder die Harnsäure noch die Harzsäuren fällen (Reaktion von ROCH²⁾).

Reaktion
von Roch.

1) SPIEGLER, Wien, klin. Wochenschr. 1892 u. Centralbl. f. klin. Med. 1893; JOLLES, Zeitschr. f. physiol. Chem. 21.

2) Pharmaceut. Centralhalle 1889 und Zeitschr. f. anal. Chem. 29.

Eiweiss-
nachweis.

Da jeder normale Harn Spuren von Eiweiss enthält, ist es offenbar, dass Reagenzien von sehr grosser Empfindlichkeit nur mit Vorsicht gebraucht werden können. Für gewöhnliche Fälle dürfte auch die HELLER'sche Probe genügend empfindlich sein. Wenn man nämlich mit dieser Probe innerhalb $2\frac{1}{2}$ —3 Minuten keine Reaktion erhält, so enthält der untersuchte Harn jedenfalls weniger als 0.003 p. c. Eiweiss und ist also in gewöhnlichem Sinne als eiweissfrei zu betrachten.

Die Anwendung der Fällungsreagenzien setzt voraus, dass der zu untersuchende Harn, besonders bei Gegenwart von nur sehr wenig Eiweiss, ganz klar ist. Man muss also den Harn zuerst filtriren. Dies gelingt nicht ohne weiteres mit bakterienhaltigem Harn; man kommt aber in solchen Fällen zum Ziele, wenn man nach dem Vorschlage von A. JOLLES¹⁾ den Harn zuvor mit Kieselguhr schüttelt.

Farben-
reaktionen.

Die verschiedenen *Farbenreaktionen* können besonders in einem stärker gefärbten Harn, welcher nur wenig Eiweiss enthält, im Allgemeinen nicht direkt zur Verwendung kommen. Auf die MILLON'sche Reaktion wirkt ausserdem das Kochsalz des Harnes störend ein. Dagegen kann man, um die Gegenwart von Eiweiss noch sicherer zu zeigen, den bei der Kochprobe erhaltenen, abfiltrirten und ausgewaschenen Niederschlag mit dem MILLON'schen Reagenze prüfen. Man kann auch den Niederschlag in verdünntem Alkali lösen und mit der Lösung die Biuretprobe anstellen. Mit dieser letztgenannten Probe prüft man jedoch auch den Harn direkt auf die Gegenwart von Albumosen oder Peptonen. Bei der Untersuchung des Harnes auf Eiweiss darf man übrigens nie mit einer Reaktion allein sich begnügen, sondern man muss wenigstens die Kochprobe einerseits und die HELLER'sche Probe oder die Ferrocyankaliumprobe andererseits ausführen. Bei Anwendung der Kochprobe allein kann man nämlich leicht die Albumosen übersehen, welche dagegen mit der HELLER'schen Probe oder der Ferrocyankaliumprobe entdeckt werden. Begnügt man sich dagegen mit einer dieser letzteren Proben allein, so findet man keine genügende Andeutung von der Art des vorhandenen Eiweisses, ob es aus Albumosen oder koagulablem Eiweiss oder aus beiden besteht.

Trockene
Eiweiss-
reagenzien

Für praktische Zwecke hat man mehrere trockene Eiweissreagenzien empfohlen. Ausser der Metaphosphorsäure sind unter diesen zu nennen: die STÜTZ'schen oder FÜRBRINGER'schen Gelatinekapseln, welche Quecksilberchlorid, Chlornatrium und Citronensäure enthalten, und das GEISSLER'sche Eiweissreagenzpapier, welches aus Filtrirpapierstreifen besteht, welche theils mit einer Citronensäurelösung und theils mit Quecksilberchlorid- und Jodkaliumlösung getränkt und dann getrocknet sind.

Hat man durch die obigen Reagenzien von der Gegenwart von Eiweiss sich überzeugen können, so handelt es sich zunächst darum, zu zeigen, welcher Art das im Harn enthaltene Eiweiss ist.

Nachweis
von Globu-
lin und
Albumin.

Der Nachweis von *Globulin* und *Albumin*. Zum Nachweis von Serumglobulin neutralisirt man den Harn genau, filtrirt und setzt Magnesiumsulfat in Substanz, bis zur vollständigen Sättigung bei Zimmertemperatur, oder auch das gleiche Volumen einer gesättigten neutral reagirenden Lösung von Ammoniumsulfat zu. In beiden Fällen entsteht bei Gegenwart von Globulin ein weisser, flockiger Niederschlag. Bei Anwendung von Ammoniumsulfatlösung kann in einem uratreichen Harn ein aus Ammoniumurat bestehender Niederschlag sich ausscheiden. Dieser Niederschlag kommt jedoch nicht sogleich,

1) Zeitschr. f. anal. Chem. 29.

sondern erst nach einiger Zeit zum Vorschein, und er dürfte wohl kaum mit einem Globulinniederschlag verwechselt werden können. Zum Nachweis des Serumalbumins erhitzt man das vom Globulinniederschlag getrennte Filtrat zum Sieden oder setzt ihm bei Zimmertemperatur gegen 1 p. c. Essigsäure zu.

Albumosen und Peptone sind angeblich wiederholt im Harn bei verschiedenen Krankheiten gefunden worden. Ueber das Auftreten von Albumosen liegen unzweifelhaft ganz sichere Beobachtungen vor. Die Angaben über das Auftreten von Peptonen¹⁾ stammen dagegen zum Theil von einer Zeit her, wo man noch die Begriffe Albumosen und Peptone anders als gegenwärtig auffasste, und theils basiren sie auf nach unzureichenden Methoden ausgeführten Untersuchungen. Echtes Pepton hat man indessen, wie es scheint, bisher noch nie im Harn nachgewiesen und was man bisher als Harnpepton bezeichnet hat, dürfte wohl in der Hauptsache Deuteroalbumose gewesen sein.

Albumosen
und Peptone.

Zum Nachweis der Albumosen kann man den eiweissfreien, bezw. durch Sieden unter Essigsäurezusatz enteiweissten Harn mit Ammoniumsulfat sättigen, wobei die Albumosen gefällt werden. Hierbei machen sich indessen mehrere Fehlerquellen geltend. Das Urobilin, welches eine biuretähnliche Reaktion geben kann, wird hierbei auch niedergeschlagen, was zur Täuschung Veranlassung geben kann (SALKOWSKI, STOKVIS²⁾). Es können ferner bei der Koagulation des Eiweisses kleine Mengen davon in Lösung bleiben, die dann von dem Sulfate ausgefällt und mit Albumose verwechselt werden. Das koagulable Eiweiss kann man allerdings durch Sättigung mit Ammoniumsulfat im Sieden vollständig ausfällen; wenn man aber nach dem Verfahren von DEVOTO³⁾ längere Zeit mit dem Salze erhitzt, können dabei kleine Mengen von Albumosen aus dem Eiweiss entstehen. Bei kurzdauerndem Erhitzen findet dagegen keine solche Albumosebildung statt, das Eiweiss wird aber vollständig koagulirt.

Nachweis
der
Albumosen.

Auf Grund dieser Erfahrung hat BANG⁴⁾ folgendes Verfahren zum Nachweis von Albumosen auch bei Gegenwart von koagulablem Eiweiss angegeben. Der Harn wird mit Ammoniumsulfat, 8 Theile auf je 10 Theile Harn, zum Sieden erhitzt und einige Sekunden gekocht. Die noch heisse Flüssigkeit wird $\frac{1}{2}$ bis 1 Minute centrifugirt und von dem Bodensatz getrennt. Aus dem letzteren wird das Urobilin durch Extraktion mit Alkohol entfernt. Den Rückstand schlemmt man in wenig Wasser auf, erhitzt zum Sieden, filtrirt, wobei das koagulirte Eiweiss zurückbleibt, und entfernt aus dem Filtrate noch etwa vorhandenes Urobilin durch Schütteln mit Chloroform. Die wässrige Lösung wird nach dem Abpipettiren des Chloroforms zu der Biuretprobe verwendet. Für klinische Zwecke ist dieses Verfahren sehr brauchbar. Bezüglich anderer, mehr umständlicher Methoden wird auf das Werk von HUPPERT-NEUBAUER hingewiesen.

Verfahren
von Bang.

Hat man aus einer grösseren Harnportion die Albumosen mit Ammoniumsulfat niedergeschlagen, so wird der Niederschlag nach den in Kap. 2 angegebenen Gründen auf die Gegenwart verschiedener Albumosen untersucht.

1) Hinsichtlich der Litteratur über Albumosen und Peptone im Harn vergl. man: HUPPERT-NEUBAUER, Harnanalyse. 10. Aufl. S. 466—492. A. STOFFREGEN, Ueber das Vorkommen von Pepton im Harn etc. Inaug.-Diss. Dorpat 1891; H. HIRSCHFELDT, Ein Beitrag zur Frage der Peptonurie. Inaug.-Diss. Dorpat 1892, und besonders STADELMANN, Untersuchungen über die Peptonurie. (Verlag von Bergmann, Wiesbaden.) 1894.

2) SALKOWSKI, Berlin. klin. Wochenschr. 1897. STOKVIS, Zeitschr. f. Biologie 34.

3) Zeitschr. f. physiol. Chem. 15.

4) Deutsch. med. Wochenschr. 1898.

Zur vorläufigen Orientirung über die Art der im Harn vorhandenen Albumosen diene Folgendes. Wenn der Harn nur Deuteroalbumose enthält, so wird er beim Sieden nicht getrübt, giebt nicht die HELLER'sche Probe, wird beim Sättigen mit NaCl nicht bei neutraler Reaktion, wohl aber nach Zusatz von salzgesättigter Essigsäure getrübt. Bei Gegenwart von nur Protalbumose giebt der Harn die HELLER'sche Probe, wird beim Sättigen mit NaCl schon bei neutraler Reaktion gefällt, gerinnt aber beim Sieden nicht. Bei Anwesenheit von Heteroalbumose verhält sich der Harn dem NaCl und der Salpetersäure gegenüber in derselben Weise, zeigt aber beim Erhitzen ein abweichendes Verhalten. Er trübt sich nämlich beim Erwärmen und scheidet bei etwa 60° einen an der Wand des Glases klebenden Niederschlag, welcher bei saurer Reaktion des Harnes in der Siedehitze sich löst und beim Erkalten wieder auftritt.

Prüfung auf Albumosen.

Quantitative Bestimmung des Eiweisses im Harn. Unter allen bisher vorgeschlagenen Methoden giebt die Koagulationsmethode (Sieden unter Essigsäurezusatz), wenn sie mit genügender Sorgfalt ausgeführt wird, die besten Resultate. Der durchschnittliche Fehler braucht nicht mehr als 0,01 p. c. zu betragen und er ist regelmässig kleiner. Bei Anwendung dieser Methode verfährt man am besten so, dass man erst in kleineren, abgemessenen Harnportionen die Menge Essigsäure bestimmt, welche dem vorher im Wasserhade erhitzten Harn zugesetzt werden muss, damit die Ausscheidung des Eiweisses so vollständig werde, dass das Filtrat mit der HELLER'schen Probe keine Eiweissreaktion giebt. Darauf koagulirt man 20—50—100 cem Harn in einem Becherglase im Wasserbade, setzt dann allmählich und unter Umrühren die berechnete Menge Essigsäure zu und erhitzt noch einige Zeit. Dann filtrirt man warm, wäscht erst mit Wasser, darauf mit Alkohol und Aether aus, trocknet, wägt, äschert ein und wägt von Neuem. Bei richtigem Arbeiten darf das Filtrat keine Reaktion mit der HELLER'schen Probe geben.

Quantitative Bestimmung des Gesamt-eiweisses.

Zur getrennten Bestimmung des Globulins und Albumins neutralisirt man den Harn genau und fällt ihn mit $MgSO_4$ zur Sättigung (Verf.) oder, noch einfacher, mit dem gleichen Volumen gesättigter, neutral reagirender Ammoniumsulfatlösung (HOFMEISTER und POHL¹). Den aus Globulin bestehenden Niederschlag wäscht man vollständig mit gesättigter Magnesiumsulfat-, bezw. halbgesättigter Ammoniumsulfatlösung aus, trocknet ihn anhaltend bei 110° C., kocht ihn mit Wasser aus, extrahirt mit Alkohol und Aether, trocknet, wägt, äschert ein und wägt nochmals. Die Menge des Albumins berechnet man aus der Differenz zwischen der Menge des Globulins und des Gesamteiwisses.

Getrennte Bestimmung des Globulins und Albumins.

Approximative Bestimmung des Eiweisses im Harn. Unter den zu diesem Zwecke vorgeschlagenen Methoden hat besonders die Methode ESBACH's grosse Verwendung gefunden.

Die Methode von ESBACH²) besteht darin, dass man in ein besonders gradirtes Reagenzrohr den sauer reagirenden, bezw. mit Essigsäure angesäuerten Harn bis zu einer bestimmten Marke giesst, dann bis zu einer zweiten Marke die Reagenzlösung (eine Lösung von 2 p. c. Citronensäure und 1 p. c. Pikrinsäure in Wasser) zusetzt, das Rohr mit einem Kautschukstopfen schliesst und den Inhalt vorsichtig ohne Schaumbildung umschüttelt. Man lässt nun das Rohr

Esbach's Methode.

1) HAMMARSTEN, PFLÜGER's Arch. 17; HOFMEISTER und POHL, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 20.

2) Hinsichtlich der Litteratur über diese Methode und der zahlreichen Untersuchungen über den Werth derselben vergl. man HUPPERT-NEUBAUER, 10. Aufl. S. 853.

24 Stunden bei Seite stehen und liest nach dieser Zeit die Höhe des Niederschlages in dem gradirten Rohre ab. Die abgelesene Zahl giebt direkt die Eiweissmenge in 1000 Theilen Harn an. Eiweissreicher Harn muss erst mit Wasser verdünnt werden. Die nach dieser Methode erhaltenen Zahlen sind jedoch von der Temperatur abhängig, und eine Temperaturdifferenz von 5 bis 6,5^o C. kann bei einem mittleren Eiweissgehalte einen Fehler von 0,2—0,3 p. c. Eiweiss zu wenig oder zu viel im Harn bedingen (CHRISTENSEN und MYGGE¹). Diese Methode ist also nur brauchbar, wenn man über ein Zimmer zu verfügen hat, in welchem die Temperatur ziemlich konstant gehalten werden kann. Dem Apparate ist eine Gebrauchsanweisung beigelegt.

Andere Methoden zur approximativen Eiweissbestimmung sind die optische Methode von CHRISTENSEN und MYGGE, die von ROBERTS und STOLNIKOW angegebene, von BRANDBERG weiter ausgearbeitete Methode mit der HELLER'schen Probe, welche Methode von MITTELBACH für praktische Zwecke noch weiter vereinfacht worden ist, und die densimetrische Methode von LANG, HUPPERT und ZAHOR. Hinsichtlich dieser und anderer Methoden wird auf das Werk von HUPPERT-NEUBAUER hingewiesen.

Approximative
Bestimmung.

Eine ganz zuverlässige Methode zur quantitativen Bestimmung der Albumosen und Peptone im Harn giebt es gegenwärtig nicht.

Nukleoalbumin und Mucin. Nach K. MÖRNER kann von dem Harnmukoide Spuren in den Harn in Lösung übergehen; aber sonst enthält der normale Harn kein Mucin. Dass es Fälle giebt, wo wahres Mucin in dem Harn auftreten kann, ist kaum zu bezweifeln; in den meisten Fällen hat man wohl aber Mucin und sogenanntes Nukleoalbumin verwechselt. Das Vorkommen unter Umständen von Nukleoalbumin im Harn lässt sich ebenfalls nicht in Abrede stellen, indem nämlich in den Nieren und Harnwegen solche Substanzen vorkommen; in den meisten Fällen dürfte wohl aber das sogenannte Nukleoalbumin, wie K. MÖRNER²) gezeigt hat, ganz anderer Art sein.

Nukleoalbumin
und
Mucin.

Nach MÖRNER enthält jeder Harn ein wenig Eiweiss und daneben auch eiweissfällende Substanzen. Wenn man den durch Dialyse von Salzen befreiten Harn nach Zusatz von 1—2 p. m. Essigsäure mit Chloroform schüttelt, so erhält man einen Niederschlag, der wie ein Nukleoalbumin sich verhält. Wird das saure Filtrat mit Serumeiweiss versetzt, so kann man wegen der Anwesenheit eines Restes von eiweissfällenden Substanzen einen neuen, ähnlichen Niederschlag erhalten. Die wichtigste unter den eiweissfällenden Substanzen ist die Chondroitinschwefelsäure; in viel geringerer Menge kommt Nukleinsäure vor. Taurocholsäure kann auch in einzelnen Fällen, besonders im ikterischen Harn in den Niederschlag übergehen. Die von verschiedenen Forschern durch Essigsäurezusatz aus dem Harn isolirten als „aufgelöstes Mucin“ oder „Nukleoalbumin“ bezeichneten Substanzen sind also nach MÖRNER als Verbindungen von Eiweiss mit hauptsächlich Chondroitinschwefelsäure, in viel geringerem Grade mit Nukleinsäure und bisweilen vielleicht auch mit Taurocholsäure anzusehen.

Eiweissfällende
Substanzen
im Harn.

Da der normale Harn regelmässig einen Ueberschuss an eiweissfällender Substanz enthält, ist es offenbar, dass eine vermehrte Ausscheidung von sogenanntem Nukleoalbumin einfach durch eine vermehrte Eiweissausscheidung zu

1) CHRISTENSEN, VIECHOW's Arch. 115.

2) Skand. Arch. f. Physiol. 6.

Stande kommen kann. In noch höherem Grade muss dies aber der Fall sein, wenn sowohl das Eiweiss wie die eiweissfällenden Substanzen in vermehrter Menge ausgeschieden werden.

Nachweis des sogenannten Nukleoalbumins. Wenn ein Harn nach Zusatz von Essigsäure opalisirend, trübe oder sogar gefällt wird, wie auch wenn er nach dem Verdünnen mit Wasser eine mehr typische HELLER'sche Eiweissreaktion als der unverdünnte Harn giebt, hat man Veranlassung eine Untersuchung auf Mucin und Nukleoalbumin zu machen. Da die Salze des Harnes die Ausfällung der fraglichen Substanzen durch Essigsäurezusatz sehr erschweren, muss man sie durch Dialyse zuerst entfernen. Man unterwirft deshalb eine möglichst grosse Menge Harn der Dialyse (unter Zusatz von Chloroform) bis die Salze entfernt worden sind. Darauf setzt man Essigsäure bis zu etwa 2 p. m. hinzu und lässt stehen. Der Niederschlag wird in Wasser mit möglichst wenig Alkali gelöst und von Neuem gefällt. Zur Prüfung auf Chondroitinschwefelsäure wird ein Theil längere Zeit im Wasserbade mit etwa 5 p. c. Salzsäure erwärmt. Erhält man dabei positives Resultat bei Prüfung auf Schwefelsäure und reduzirende Substanz, so war Chondroproteid vorhanden. Kann man eine reduzirende Substanz, aber keine Schwefelsäure nachweisen, so liegt wahrscheinlich Mucin vor. Erhält man weder Schwefelsäure noch reduzirende Substanz, so wird ein Theil des Niederschlages der Pepsinverdauung unterworfen und ein anderer Theil zur Bestimmung etwa organisch gebundenen Phosphors verwendet. Fallen diese Proben positiv aus, so muss man zur Unterscheidung zwischen Nukleoalbumin und Nukleoproteid eine besondere Untersuchung auf Nukleinbasen machen. Dies ist der schematische Gang der Untersuchung. Ein sicherer Entscheid kann aber nur durch Verarbeitung von sehr grossen Harnmengen erreicht werden.

Nachweis
des sog.
Nukleo-
albumins.

Nukleohiston. In einem Falle von Pseudoleukämie fand A. JOLLES eine phosphorhaltige Proteinsubstanz, die er als mit dem Nukleohiston identisch betrachtet. *Histon* soll auch angeblich in einigen Fällen von KREIL und MATHES und von KOLISCH und BURIAN¹⁾ gefunden worden sein.

Nukleo-
histon.

Blut und Blutfarbstoff. Durch Blutungen in den Nieren oder irgendwo in den Harnwegen kann der Harn bluthaltig werden (Hämaturie). In diesen Fällen ist der Harn, wenn die Blutmenge nicht sehr gering ist, mehr oder weniger stark getrübt, von röthlicher, gelbrother, schmutzig rother, braunrother oder schwarzbrauner Farbe. Bei frischen Blutungen, bei welchen das Blut sich noch nicht zersetzt hat, ist die Farbe mehr blutroth. In dem Sedimente findet man Blutkörperchen, bisweilen auch Blutcyliner und kleinere oder grössere Blutgerinnsel.

Hämaturie.

In gewissen Fällen enthält der Harn keine Blutkörperchen sondern nur gelösten Blutfarbstoff, Hämoglobin, oder, und zwar sehr häufig, Methämoglobin (Hämoglobinurie). Blutfarbstoff kommt unter den verschiedensten Verhältnissen, wie bei Blutdissolution, bei Vergiftungen mit Arsenwasserstoff, Chloraten u. a., nach schweren Verbrennungen, nach Bluttransfusionen wie auch bei periodischer, mit Fieber auftretender Hämoglobinurie im Harn vor. Bei der Hämoglobinurie kann im Harn auch ein reichliches, graubraunes, eiweissreiches Sedi-

Hämoglo-
binurie.

¹⁾ JOLLES, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. **30**; KREIL und MATHES, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **54**; KOLISCH und BURIAN, Zeitschr. f. klin. Med. **29**.

ment vorkommen, welches Reste der Stromata der rothen Blutkörperchen enthält. Bei Thieren kann man Hämoglobinurie durch eine Menge von Eingriffen hervorruhen, durch welche freies Hämoglobin in das Plasma übertritt.

Zur Erkennung des Blutes im Harn bedient man sich des Mikroskopes, des Spektroskopes, der Guajakprobe und der HELLER'schen oder HELLER-TEICHMANN'schen Probe.

Mikroskopische Untersuchung. Im sauren Harn können die Blutkörperchen lange ungelöst bleiben; in alkalischem werden sie dagegen leicht verändert, und gelöst. In dem Sedimente findet man sie oft scheinbar ganz unverändert, in anderen Fällen dagegen gequollen und in anderen wiederum von unregelmässiger gezackter und gekerpter oder stechapfelähnlicher Form. Bei Nierenblutungen findet man zuweilen in dem Sedimente cylinderförmige Gerinnsel, welche mit zahlreichen rothen Blutkörperchen besetzte Abgüsse der Harnkanälchen darstellen. Diese Gebilde nennt man Blutecylinder.

Mikroskopische
Untersuchung.

Die *spektroskopische Untersuchung* ist selbstverständlich von sehr hohem Werthe; und wenn es sich darum handelt, nicht nur Blutfarbstoff überhaupt nachzuweisen, sondern auch die Art des vorhandenen Farbstoffes zu ermitteln, so ist sie nicht zu entbehren. Bezüglich des optischen Verhaltens der verschiedenen Blutfarbstoffe wird auf das Kap. 6 verwiesen.

Spektroskopische
Untersuchung.

Die *Guajakprobe*. In einem Reagenzrohre mischt man gleiche Volumina Guajaktinktur und alten Terpentinöles, welches an der Luft unter dem Einflusse des Lichtes stark ozonhaltig geworden ist. Zu diesem Gemenge, welches nicht die geringste Blaufärbung zeigen darf, setzt man dann den zu untersuchenden Harn. Bei Gegenwart von Blut oder Blutfarbstoff tritt nun an der Berührungsstelle der Flüssigkeiten erst ein blaugrüner und dann ein schön blauer Ring auf. Beim Umschütteln wird das Gemenge mehr oder weniger schön blau. Normaler oder eiweissreicher Harn giebt diese Reaktion (bezüglich deren Ursache auf das Kap. 6, S. 143 verwiesen wird) nicht. Bei Gegenwart von Eiter kann der Harn, auch wenn kein Blut zugegen ist, mit dem Reagenze eine blaue Farbe geben; in diesem Falle wird aber die Guajaktinktur allein, ohne Terpentinöl, von dem Harn blau gefärbt (VITALI¹⁾). Dies gilt wenigstens für eine Tinktur, welche einige Zeit der Einwirkung der Luft und des Tageslichtes ausgesetzt gewesen ist. Die bläuende Wirkung des Eiters geht übrigens, zum Unterschied von derjenigen des Blutfarbstoffes, verloren, wenn man den Harn zum Sieden erhitzt. Einen in Zersetzung begriffenen, alkalischen Harn muss man vor Ausführung der Reaktion schwach ansäuern. Das Terpentinöl soll im Tageslichte, die Guajaktinktur dagegen in einer Flasche von dunklem Glase aufbewahrt werden. Die Branchbarkeit der Reagenzien muss übrigens mit einer bluthaltigen Flüssigkeit kontrollirt werden. Diese Probe ist zwar bei positivem Erfolge nicht absolut entscheidend, weil auch andere Stoffe eine Blaufärbung erzeugen können; dagegen ist sie bei richtigem Arbeiten so ausserordentlich

Die Guajak-
probe.

1) Vergl. MALY's Jahresber. 18.

empfindlich, dass, wenn sie negativ ausfällt, jede andere Untersuchung auf Blut überflüssig und resultatlos wird.

Die HELLER-TEICHMANN'sche Probe. Erhitzt man einen bluthaltigen, neutralen oder schwach sauren Harn zum Sieden, so erhält man stets einen aus Eiweiss und Hämatin bestehenden, missfarbigen Niederschlag. Setzt man nun der siedend heissen Probe Natronlauge zu, so klärt sich die Flüssigkeit, wird in dünnerer Schicht grün (von Hämatinalkali) und setzt einen neuen, rothen, bei auffallendem Licht in Grün spielenden Niederschlag ab, welcher aus Erdphosphaten und Hämatin besteht. Diese Reaktion nennt man die HELLER'sche Blutprobe. Sammelt man nach einiger Zeit den Niederschlag auf einem kleinen Filtrum, so kann man ihn zu der Häminprobe verwenden (vergl. S. 151). Sollte der Niederschlag neben grösseren Mengen Erdphosphaten nur wenig Blutfarbstoff enthalten, so wäscht man ihn mit verdünnter Essigsäure aus, von welcher die Erdphosphate gelöst werden, und verwendet das Ungelöste zur Darstellung der TEICHMANN'schen Häminkrystalle. Sollte umgekehrt die Menge der Phosphate sehr klein sein, so setzt man erst dem Harn ein wenig CaCl_2 -Lösung zu, erhitzt zum Sieden und fügt gleichzeitig mit der Natronlauge etwas Natriumphosphatlösung hinzu. Bei Gegenwart von nur sehr kleinen Blutmengen macht man erst den Harn durch Ammoniakzusatz sehr schwach alkalisch, setzt Gerbsäure zu, säuert mit Essigsäure an und verwendet den Niederschlag zur Darstellung von Häminkrystallen (STRUVE¹).

Die Heller-
Teichmann's-
sche Probe.

Hämatoporphyrin.

Hämatoporphyrin. Nachdem das Auftreten von Hämatoporphyrin im Harn bei verschiedenen Krankheiten von mehreren Forschern, wie NEUSSER, STOKVIS, MAC MUNN, LE NOBEL, RUSSEL, COPEMAN u. A.²) sehr wahrscheinlich gemacht worden war, wurde das Vorkommen dieses Farbstoffes im Harn nach Sulfonalintoxikation von SALKOWSKI ganz sicher dargethan. In reinem, krystallisirtem Zustande wurde er zuerst vom Verf.³) aus den Harnen geisteskranker Frauen nach anhaltendem Gebrauche von Sulfonal isolirt. Nach GARROD und SAILLET⁴) kommen Spureu von Hämatoporphyrin (SAILLET's Urospektrin) regelmässig im Harn vor. Es findet sich auch im Harn bei verschiedenen Krankheiten, wenn auch meistens in nur geringer Menge. Besonders reichlich hat man es im Harn nach andauerndem Gebrauche von Sulfonal gefunden.

Der hämatoporphyrinhaltige Harn ist bisweilen nur wenig gefärbt, während er in anderen Fällen, wie z. B. nach dem Gebrauche von Sulfonal, eine mehr oder weniger dunkelrothe Farbe hat. Die Farbe rührt in diesen letztgenannten Fällen zum grössten Theil nicht von Hämatoporphyrin, sondern von anderen rothen und rothbraunen, noch nicht genügend studirten Pigmenten her.

Zum Nachweis von kleinen Hämatoporphyrinmengen verfährt man am besten nach GARROD. Man fällt den Harn mit NaOH-Lösung von 10 p. c. (20 ccm auf je 100 ccm Harn). Der farbstoffhaltige Phosphatniederschlag wird

Nachweis.

¹) Zeitschr. f. anal. Chem. **11**.

²) Ein sehr vollständiges Verzeichniss der Litteratur über Hämatoporphyrin im Harn findet man bei R. ZOJA, Su qualche pigmento di alcune urine etc. In: Arch. Ital. di clin. med. 1893.

³) SALKOWSKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. **15**; HAMMARSTEN, Skand. Arch. f. Physiol. **3**.

⁴) GARROD, Journ. of Physiol. **13** (gute Litteraturübersicht) und **17**; SAILLET, Revue de médec. **16**.

in salzsäurehaltigem Alkohol gelöst (15—20 ccm) und die Lösung mit dem Spektroskope untersucht. Behufs genauere Untersuchung macht man alkalisch mit Ammoniak, setzt darauf Essigsäure bis zur Lösung des Phosphatniederschlags hinzu, schüttelt darauf mit Chloroform, welches den Farbstoff aufnimmt, und prüft wiederum mit dem Spektroskope.

Bei Gegenwart von grösseren Hämatoporphyrinmengen kann man erst den Harn nach SALKOWSKI mit alkalischer Chlorbaryumlösung (einem Gemische von gleichen Volumina kaltgesättigter Barythydratlösung und 10prozentiger Chlorbaryumlösung) oder nach Verf.¹⁾ mit Baryumacetlösung fällen. Den gewaschenen Niederschlag, welcher das Hämatoporphyrin enthält, lässt man einige Zeit bei Zimmertemperatur mit salzsäure- oder schwefelsäurehaltigem Alkohol stehen und filtrirt dann. Das Filtrat zeigt das charakteristische Spektrum des Hämatoporphyrins in saurer Lösung und giebt nach Uebersättigen mit Ammoniak das Spektrum des alkalischen Hämatoporphyrins. Mischt man den alkoholischen Auszug mit Chloroform, fügt eine grössere Menge Wasser hinzu und schüttelt leise, so erhält man bisweilen eine untere Chloroformschicht, die sehr reines Hämatoporphyrin enthält, während die obenstehende alkoholisch-wässrige Schicht die andern Farbstoffe neben etwas Hämatoporphyrin enthält.

Andere Methoden, die indessen keinen Vorzug vor derjenigen von GARROD haben, sind von RIVA und ZOJA sowie von SAILLET²⁾ angegeben worden.

In einem Falle von Lepra fand BAUMSTARK³⁾ im Harn zwei wohlcharakterisirte Farbstoffe, das „Urorubrohämatin“ und das „Urofuscohämatin“, welche, wie die Namen anzeigen, in naher Beziehung zu dem Blutfarbstoffe zu stehen scheinen. Das eisenhaltige *Urorubrohämatin*, $C_{66}H_{94}N_8F_2O_{26}$, zeigt in saurer Lösung einen Absorptionsstreifen vor *D* und einen breiteren hinter *D*. In alkalischer Lösung zeigt es vier Streifen, hinter *D*, bei *E*, hinter *F* und hinter *G*. Es ist weder in Wasser, noch in Alkohol, Aether oder Chloroform löslich. Mit Alkalien giebt es eine schöne braunrothe, nicht diehröthische Flüssigkeit. Das eisenfreie *Urofuscohämatin*, $C_{68}H_{106}N_8O_{26}$, zeigt kein charakteristisches Spektrum; es löst sich in Alkalien mit brauner Farbe. Ob diese zwei Farbstoffe in irgend welcher Beziehung zu dem (unreinen) Hämatoporphyrin stehen, muss dahingestellt sein.

Melanin. Bei Gegenwart von melanotischen Geschwülsten werden bisweilen dunkle Farbstoffe mit dem Harn ausgeschieden. Aus solehem Harn hat K. MÖRNER zwei Farbstoffe isolirt, von denen der eine in warmer Essigsäure von 50—75 p. c. löslich, der andere dagegen unlöslich war. Der eine Farbstoff scheint *Phymatorhusin* gewesen zu sein (vgl. Kap. 16). Gewöhnlicher ist es vielleicht, dass der Harn kein fertiges Melanin, sondern ein Chromogen desselben, ein *Melanogen*, enthält. In solchen Fällen giebt der Harn die EISELT'sche Reaktion, d. h. er wird von Oxydationsmitteln, wie konzentrirter Salpetersäure, Kaliumbichromat und Schwefelsäure sowie von freier Schwefelsäure, dunkel gefärbt. Melanin- oder melanogenhaltiger Harn färbt sich mit Eisenchloridlösung schwarz (v. JAKSCH⁴⁾).

Urorosein hat NENCKI⁵⁾ einen bei verschiedenen Krankheiten auftretenden Harnfarbstoff, welcher kein regelmässiger Bestandtheil des normalen Harnes ist, genannt. Der Farbstoff ist im Harn nicht präformirt vorhanden, sondern kommt erst nach Zusatz von einer Mineralsäure zum Vorschein. Er ist leicht löslich in Wasser, verdünnten Mineralsäuren, Aethyl- und Amylalkohol. Namentlich von letzterem wird er beim Schütteln des sauren Harnes damit aufgenommen. Zum Unterschied von Indigoroth diene Folgendes. Alkalien entfärben sogleich eine Lösung von Urorosein, nicht aber eine Lösung von Indigoroth. Das Urorosein wird aus amyalkoholischer Lösung beim Schütteln mit verdünntem Alkali aufgenommen, letzteres nicht. Schüttelt man den angesäuerten Harn mit Chloroform, so wird das Indigoroth, nicht aber das Urorosein davon aufgenommen. Das Urorosein wird im Lichte bald zerstört und es zeigt einen scharf begrenzten Absorptionsstreifen zwischen *D* u. *E*. Der in einem skatoylreichen Harn

Nachweis
des Hämatoporphyrins.

Urorubrohämatin und
Urofuscohämatin.

Melanin im
Harn.

Urorosein.

1) SALKOWSKI l. e., HAMMARSTEN l. c.

2) RIVA und ZOJA, MALY's Jahresber. 24; SAILLET l. c.

3) PFLÜGER's Arch. 9.

4) K. MÖRNER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 11; v. JAKSCH, ebenda 13.

5) NENCKI und SIEBEL, Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) 26.

nach Salzsäurezusatz auftretende rothe Farbstoff ist zum Unterschied von dem Urorosein unlöslich in Wasser aber leicht löslich in Aether und Chloroform.

Eiter im Harne.

Eiter kommt im Harne bei verschiedenen entzündlichen Affektionen, besonders aber beim Katarrh der Harnblase und bei Entzündungen des Nierenbeckens oder der Harnröhre vor.

Die Donné'sche Eiterprobe.

Der *Nachweis des Eiters* geschieht am einfachsten mit dem Mikroskope. Im alkalischen Harne werden jedoch die Eiterzellen ziemlich leicht zerstört. Zum Nachweis des Eiters bedient man sich auch der DONNÉ'schen Eiterprobe, welche auf folgende Weise ausgeführt wird. Man giesst den Harn möglichst vollständig von dem Sedimente ab, legt in letzteres ein Stückchen Aetzkali ein und rührt um. Wenn die Eiterkörperchen nicht schon vorher wesentlich verändert worden sind, verwandelt sich das Sediment dabei in eine stark schleimige, zähe Masse.

Nachweis des Eiters.

Im alkalischen Harne quellen die Eiterkörperchen stark, lösen sich auf oder werden jedenfalls so verändert, dass sie nicht mit dem Mikroskope zu erkennen sind. Der Harn ist in diesen Fällen mehr oder weniger schleimig, fadenziehend und er wird von Essigsäure grobflockig gefällt, so dass eine Verwechslung mit Mucin möglich wird. Die nähere Untersuchung des mit Essigsäure erhaltenen Niederschlages und besonders das Auftreten resp. Nichtauftreten einer reduzierenden Substanz nach dem Sieden desselben mit einer Mineralsäure geben Anschluss über die Natur der fällbaren Substanz. Eiterhaltiger Harn ist stets eiweisshaltig.

Gallensäuren.

Gallensäuren. Die Angaben über das Vorkommen von Gallensäuren im Harne unter physiologischen Verhältnissen sind streitig. Nach DRAGENDORFF und HÖNE sollen Spuren von solchen im normalen Harne vorkommen; nach MACKAY und UDRÁNSZKY und K. MÖRNER¹⁾ dagegen nicht. Pathologisch kommen sie im Harne bei hepatogenem Ikterus, obwohl nicht immer, vor.

Nachweis der Gallensäuren.

Nachweis der Gallensäuren im Harne. Die entscheidende Reaktion ist immer die PETTENKOFER'sche Probe; da aber auch andere Stoffe eine ähnliche Farbenreaktion geben, muss man wenn nöthig auch die spektroskopische Untersuchung zu Hilfe nehmen. Den Harn direkt auf die Gegenwart von Gallensäuren zu prüfen, gelingt zwar leicht nach absichtlichem Zusatz von selbst Spuren von Galle zum normalen Harne. In gefärbtem ikterischem Harne ist dagegen ein solcher direkter Nachweis eine sehr missliche Aufgabe und man muss deshalb auch immer die Gallensäuren aus dem Harne zu isoliren versuchen. Dies kann nach der folgenden, hier nur unwesentlich geänderten Methode von HOPPE-SEYLER geschehen.

Die *Methode HOPPE-SEYLER's*. Man konzentriert den Harn stark und extrahirt den Rückstand mit starkem Alkohol. Das Filtrat wird durch Verdunsten von dem Alkohol befreit und darauf mit Bleiessig und Ammoniak gefällt. Den ausgewaschenen Niederschlag behandelt man mit siedendem Alkohol, filtrirt heiss, setzt dem Filtrate einige Tropfen Sodälösung zu und verdunstet zur Trockne. Den trockenen Rückstand extrahirt man mit absolutem Alkohol, filtrirt und setzt Aether im Ueberschuss hinzu. Mit dem aus gallensauren Alkalien bestehenden amorphem oder nach längerer Zeit krystallinischen Niederschlage stellt man zuletzt die PETTENKOFER'sche Probe an.

Gallenfarbstoffe kommen im Harne bei den verschiedenen Formen von Ikterus vor. Ein gallenfarbstoffhaltiger Harn ist stets abnorm gefärbt, gelb, gelbbraun, gesättigt braun, rothbraun, grünlich gelb, grünlich braun oder fast rein

1) Cit. nach NEUBAUER-HUFFERT. 10. Aufl. S. 229.

grün. Beim Schütteln schäumt er, und die Blasen sind deutlich gelb oder gelblich grün gefärbt. In der Regel ist der ikterische Harn etwas trübe, und das Sediment ist häufig, besonders wenn es Epithelzellen enthält, von Gallenfarbstoffen ziemlich stark gefärbt. Ueber das Vorkommen von Urobilin im ikterischen Harne vergl. oben S. 466.

Gallenfarbstoffe.

Nachweis der Gallenfarbstoffe im Harne. Zum Nachweis der Gallenfarbstoffe sind mehrere Proben vorgeschlagen worden. Gewöhnlich kommt man jedoch mit der GMELIN'schen oder der HUPPERT'schen Probe zum Ziele.

Die GMELIN'sche *Probe* kann mit dem Harne direkt angestellt werden; besser ist es jedoch, die ROSENBACH'sche *Modifikation* derselben anzuwenden. Man filtrirt den Harn durch ein sehr kleines Filtrum, welches von den zurückgehaltenen Epithelzellen und dergl. dabei stark gefärbt wird. Nach dem vollständigen Abtropfen aller Flüssigkeit betupft man die Innenseite des Filtrums mit einem Tropfen Salpetersäure, welche nur sehr wenig salpetrige Säure enthält. Es entsteht dabei ein blassgelber Fleck, welcher von farbigen Ringen umgeben wird, welche von innen nach aussen gelbroth, violett, blau und grün erscheinen. Diese Modifikation ist sehr empfindlich und eine Verwechslung mit Indikan oder anderen Farbstoffen ist kaum möglich. Mehrere andere Modifikationen der GMELIN'schen Probe in dem Harne direkt, wie mit konzentrierter Schwefelsäure und Nitrat u. a., sind zwar vorgeschlagen worden, sie sind aber weder einfacher noch zuverlässiger als die ROSENBACH'sche Modifikation.

Gmelin-Rosenbach'sche Probe.

Die HUPPERT'sche *Reaktion*. In einem dunkelgefärbten oder indikanreichen Harne kommt man nicht immer zu guten Resultaten mit der GMELIN'schen Probe. In solchen Fällen, wie auch wenn der Harn gleichzeitig Blutfarbstoff enthält, setzt man dem Harne Kalkwasser oder erst etwas Chlorcalciumlösung und dann eine Lösung von Soda oder Ammoniumkarbonat zu. Den Niederschlag, welcher die Gallenfarbstoffe enthält, filtrirt man ab, wäscht aus, löst in Alkohol, welcher in 100 cem 5 cem konzentrierte Salzsäure enthält (J. MUNK¹⁾, und erhitzt zum Sieden, wobei die Lösung grün oder blaugrün wird. Empfindlichkeit dieselbe wie bei der folgenden Reaktion.

Die Huppert'sche Probe.

Die *Reaktion* von HAMMARSTEN. Für gewöhnliche Fälle ist es genügend, zu etwa 2—3 cem des Reagenzes (vergl. S. 237) einige Tropfen des Harnes zu giessen, wobei das Gemenge fast sogleich nach dem Umschütteln eine schön grüne oder blaugrüne, tagelang bleibende Farbe annimmt. Bei Gegenwart von nur sehr kleinen Mengen von Gallenfarbstoff, besonders bei gleichzeitiger Gegenwart von Blutfarbstoff oder anderen Farbstoffen, giesst man etwa 10 cem des sauer oder fast neutral (nicht alkalisch) reagirenden Harnes in das Rohr einer kleinen Handcentrifuge hinein, setzt BaCl₂-Lösung hinzu und centrifugirt etwa eine Minute. Die Flüssigkeit giesst man von dem Bodensatz ab, rührt den letzteren in etwa 1 cem des Reagenzes auf und centrifugirt von Neuem. Man erhält eine schön grüne Lösung, die durch Zusatz von steigenden Mengen des Säuregemenges durch Blau in Violett, Roth und Rothgelb übergeführt werden kann. Die grüne Farbe erhält man noch bei Gegenwart von 1 Theil Gallenfarbstoff in 500000—1000000 Theilen Harn. Bei Gegenwart von reichlichen Mengen anderer Farbstoffe ist Chlorcalcium besser als Chlorbaryum.

Reaktion von Hammarsten.

Die angeblich sehr empfindliche Reaktion von JOLLES ist leider oft wegen der starken Schaumbildung, besonders bei Gegenwart von Eiweiss und Blutfarbstoff, nicht ausführbar.

1) Du Bois-REYMOND's Arch. 1898.

Die *Reaktion von Stokvis* ist besonders werthvoll als Kontrolleprobe in solchen Fällen, in welchen neben nur wenig Gallenfarbstoff grössere Mengen von anderen Farbstoffen in dem Harn enthalten sind. Man führt die Probe auf folgende Weise aus. 20—30 ccm Harn versetzt man mit 5—10 ccm einer Lösung von Zinkacetat (1 : 5). Den Niederschlag wäscht man auf einem kleinen Filtrum mit Wasser aus und löst ihn dann auf dem Filtrum in wenig Ammoniak. Das neue Filtrat zeigt direkt oder nachdem es einige Zeit, bis es eigenthümlich braun-grün geworden ist, an der Luft gestanden hat, die Absorptionsstreifen des Bilicyanins (vergl. S. 237). Die Reaktion ist jedoch leider nicht hinreichend empfindlich.

Die Reaktion
- von
Stokvis.

Es sind viele andere Reaktionen auf Gallenfarbstoff im Harn vorgeschlagen worden; da aber die oben besprochenen völlig hinreichend sind, dürfte es genügend sein, einige der anderen Reaktionen hier nur beiläufig zu erwähnen.

Die *ULTZMANN'sche Reaktion* besteht darin, dass man etwa 10 ccm Harn mit 3—4 ccm konzentrierter Kalilauge versetzt und darauf mit Salzsäure sauer macht. Der Harn wird dann schön grün.

Die *SMITH'sche Reaktion*. Man überschüttet den Harn vorsichtig mit Jodtinktur, wobei an der Berührungsstelle ein schön grüner Ring auftritt. Man kann auch Jodtinktur unter Umschütteln zusetzen, bis der Harn eine schön grüne Farbe annimmt.

Andere
Gallenfarb-
stoffreak-
tionen.

Die *EHRLICH'sche Probe*. Man mischt zuerst den Harn mit dem gleichen Volumen verdünnter Essigsäure und setzt dann tropfenweise eine Lösung von Sulfodiazobenzol hinzu. Das saure Harngemenge wird bei Gegenwart von Bilirubin von dem Reagenz dunkelroth gefärbt und diese Farbe geht nach Zusatz von Eisessig in blauviolett über. Die Sulfodiazobenzollösung bereitet man aus 1 g Sulfanilsäure, 15 ccm Chlorwasserstoffsäure und 0,1 g Natriumnitrit, welche Lösung mit Wasser zum Liter verdünnt wird.

Medikamentöse
Farbstoffe.

Medikamentöse Farbstoffe, von Santonin, Rheum, Senna u. a. herrührend, können dem Harn eine abnorme Färbung ertheilen, welche zur Verwechslung mit Gallenfarbstoffen oder, in alkalischem Harn, vielleicht mit Blutfarbstoff Veranlassung geben könnte. Setzt man einem solchen Harn Salzsäure zu, so wird er gelb oder blassgelb, während er umgekehrt nach Zusatz von überschüssigem Alkali mehr oder weniger schön roth wird.

Zucker im Harn.

Zucker im
Harn.

Das Vorkommen von Spuren von Traubenzucker im normalen Harn ist, wie oben S. 470 erwähnt wurde, nunmehr ganz unzweifelhaft bewiesen. Tritt Zucker dagegen mehr anhaltend und besonders in grösserer Menge im Harn auf, so muss er als ein abnormer Bestandtheil angesehen werden. In einigen der vorigen Kapitel sind auch mehrere der wichtigsten Umstände, welche bei Menschen und Thieren Glykosurie erzeugen, besprochen worden, und bezüglich des Auftretens von Zucker im Harn kann im Wesentlichen auf das dort (Kap. 8 und 9) Gesagte hingewiesen werden.

Beim Menschen ist das Auftreten von Glukose im Harn bei zahlreichen verschiedenartigen pathologischen Zuständen, wie Läsionen des Gehirnes und besonders des verlängerten Markes, Cirkulationsanomalien im Unterleibe, Herz- und Lungenkrankheiten, Lebererkrankungen, Cholera und vielen anderen Krankheitszuständen beobachtet worden. Ein anhaltendes Auftreten von Zucker im Harn des Menschen, bisweilen in sehr bedeutender Menge, kommt bei der *Zuckerharnruhr* (Diabetes mellitus) vor. In dieser Krankheit kann bis

zu einem Kilogramm Traubenzucker und sogar darüber pro 24 Stunden mit dem Harn ausgeschieden werden. Im Anfange der Krankheit, wenn der Gehalt an Zucker noch sehr klein ist, bietet der Harn oft sonst nichts Abweichendes dar. In den ausgebildeten, mehr typischen Fällen ist die Harnmenge dagegen bedeutend, bis zu 3—6—10 Liter pro 24 Stunden, vermehrt. Der prozentische Gehalt des Harnes an physiologischen Bestandtheilen ist in der Regel sehr niedrig, während die absolute Tagesmenge derselben vermehrt sein kann. Der Harn ist blass, aber von hohem spez. Gewicht, 1,030—1,040 oder sogar darüber. Das hohe spez. Gewicht rührt von dem Zuckergehalte her, welcher in verschiedenen Fällen zwar sehr verschieden ist, aber sogar 10 p. c. betragen kann. Der Harn ist also in den typischen Fällen der Zuckerharnruhr dadurch charakterisirt, dass er in sehr reichlicher Menge abgesondert wird, von blasser Farbe und hohem spez. Gewicht ist und Zucker enthält.

Der Harn bei Diabetes mellitus.

Dass der Harn nach der Einnahme von gewissen Arzneimitteln oder Giften reduzirende Stoffe, wie gepaarte Glukuronsäuren enthält, welche zu einer Verwechslung mit Zucker Veranlassung geben können, ist in dem Vorigen erwähnt worden.

Reduzirende Stoffe.

Die Eigenschaften und Reaktionen der Glukose sind schon in einem vorigen Kapitel abgehandelt worden, und es bleibt also hier nur übrig, den Nachweis und die quantitative Bestimmung des Traubenzuckers im Harn zu besprechen.

Der *Nachweis des Zuckers* im Harn ist gewöhnlich, bei Gegenwart von nicht sehr wenig Zucker, eine sehr einfache Aufgabe. Bei Gegenwart von nur sehr kleinen Mengen kann dagegen der Nachweis des Zuckers bisweilen recht umständlich und schwierig sein. Aus einem eiweisshaltigen Harn muss das Eiweiss durch Koagulation mit Essigsäurezusatz entfernt werden, bevor man auf Zucker prüft.

Diejenigen Zuckerproben, welche bei Harnuntersuchungen am häufigsten verwendet werden oder besonders empfohlen worden sind, dürften die folgenden sein.

Die *TROMMER'sche Probe*. In einem typischen, diabetischen Harn oder überhaupt in einem zuckerreichen Harn gelingt diese Probe leicht, und sie kann in der oben (S. 79) angegebenen Weise ausgeführt werden. In einem an Zucker armen Harn, besonders wenn dieser gleichzeitig einen normalen oder etwas vermehrten Gehalt an physiologischen Harnbestandtheilen hat, kann diese Probe dagegen zu groben Fehlern Veranlassung geben, und für den Arzt oder den weniger Geübten dürfte sie deshalb für solche Fälle nicht zu empfehlen sein. Jeder normale Harn enthält nämlich reduzirende Substanzen (Harnsäure, Kreatinin u. a.), und es findet deshalb auch in jedem Harn bei Anwendung dieser Probe eine Reduktion statt. Es kommt allerdings gewöhnlich nicht zu einer Ausscheidung von Kupferoxydul: wenn man aber das Verhältnis zwischen Kupfersulfat und Alkali variiert und die Probe kocht, so kann man nicht selten in einem normalen Harn eine wirkliche Ausscheidung von Oxydul oder eine von fein vertheiltem Oxydulhydrat eigenthümlich gelbroth gefärbte, missfarbene Flüssigkeit erhalten. Dies findet besonders bei Zusatz von viel Alkali und zu viel Kupfersulfat statt, und bei unvorsichtigem Arbeiten kann deshalb der weniger Geübte bisweilen in einem normalen Harn ein scheinbar positives

Die Trommer'sche Probe.

Resultat erhalten. Andererseits enthält jeder Harn Stoffe, nämlich das Kreatinin und das aus dem Harnstoffe entstandene Ammoniak, welche bei Gegenwart von nur wenig Zucker das Kupferoxydul in Lösung halten können, und aus diesem Grunde kann auch der weniger Geübte in anderen Fällen leicht eine kleine Zuckermenge im Harne übersehen.

Modifikation
von Worm-
Müller.

Die TROMMER'sche Probe kann zwar durch eine von WORM MÜLLER angegebene Modifikation auch bei Gegenwart von sehr kleinen Zuckermengen brauchbar und mehr zuverlässig werden. Da aber diese Modifikation ziemlich unständig ist und ausserdem ziemlich viel Übung und Genauigkeit erfordert, so dürfte sie wohl selten von dem vielbeschäftigten Arzte verwendet werden. Sie ist auch durch die folgenden Proben überflüssig geworden.

Die Almén-
sche Wis-
muthprobe

Die ALMÉN'sche *Wismuthprobe*, welche allgemein weniger richtig die NYLANDER'sche Probe genannt wird, führt man mit der oben S. 80 angegebenen alkalischen Wismuthlösung aus. Zu jeder Probe nimmt man 10 ccm Harn, setzt 1 ccm Wismuthlösung zu und kocht einige Minuten. Bei Gegenwart von Zucker wird der Harn dabei erst dunkler gelb oder gelbbraun. Dann wird er immer dunkler, trübt sich, wird schwarzbraun oder fast schwarz und undurchsichtig. Nach kürzerer oder längerer Zeit setzt er einen schwarzen Bodensatz ab, die obenstehende Flüssigkeit klärt sich allmählich, bleibt aber gefärbt. Bei Gegenwart von nur sehr wenig Zucker wird die Harnprobe nicht schwarz oder schwarzbraun, sondern nur dunkler gefärbt, und erst nach längerer Zeit sieht man am oberen Rande des Phosphatniederschlages einen dunklen oder schwarzen, feinen Saum (von Wismuth?). Bei Gegenwart von viel Zucker kann man ohne Schaden eine grössere Menge des Reagenzes zusetzen. In einem zuckerarmen Harne muss dagegen von der obigen Reagenzlösung auf je 10 ccm Harn nur 1 ccm zugesetzt werden.

Diese Probe zeigt in einem Harne noch einen Gehalt von 0,5 p. m. Zucker an. Diejenigen Fehlerquellen, welche bei der TROMMER'schen Probe durch die Gegenwart von Harnsäure und Kreatinin bedingt werden, fallen bei Anwendung dieser Probe weg. Die Wismuthprobe ist ausserdem leichter auszuführen und ist aus diesen Gründen dem Arzte zu empfehlen. Kleine Eiweismengen stören die Probe nicht; grössere Mengen können durch die Entstehung von Schwefelwismuth eine Täuschung veranlassen, und man muss deshalb das Eiweiss durch Koagulation abscheiden.

Die Wis-
muthprobe.
Beweiskraft
derselben.

Bei Anwendung dieser Probe darf man jedoch nicht übersehen, dass sie, ebenso wie die TROMMER'sche Probe, eine Reduktionsprobe überhaupt ist und dass sie folglich ausser dem Zucker auch gewisse andere reduzierende Stoffe anzeigen kann. Solche Stoffe sind gewisse gepaarte Glukuronsäuren, welche im Harne erscheinen können. Nach dem Gebrauche von vielen Arzneimitteln, wie Rheum, Senna, Antipyrin, Kairin, Salol, Terpentinöl u. a. hat man ebenfalls mit der Wismuthprobe positive Ausschläge erhalten. Hieraus folgt, dass man, besonders wenn die Reduktion nicht sehr stark ist, mit dieser Probe allein nie sich begnügen darf. Wenn die Probe negativ ausfällt, kann man zwar den Harn als in klinischem Sinne zuckerfrei betrachten, bei positivem Ausfalle der Reaktion muss man dagegen ausser ihr noch einige andere Proben ausführen. Unter diesen ist besonders die Gährungsprobe entscheidend.

Die *Gährungsprobe*. Bei Anwendung dieser Probe muss man auf verschiedene Weise verfahren, je nachdem die Wismuthprobe einen schwachen oder starken Anschlag gegeben hat. War die Reduktion ziemlich stark, so kann man den Harn mit Hefe versetzen und aus der entwickelten Kohlensäure auf die Anwesenheit von Zucker schliessen. In diesem Falle versetzt man den

sauren, widrigenfalls mit etwas Weinsäure schwach angesäuerten Harn mit Hefe, welche vorher durch Dekantation mit Wasser gewaschen worden ist. Man giesst dann den mit Hefe versetzten Harn in eine SCHEERÖTTER'sche Gaseprouvette oder fällt mit ihm eine am offenen Ende abgeschlossene Glasröhre, welche mit dem Daumen geschlossen und in einer, Quecksilber als Sperrflüssigkeit enthaltenden Schale umgestülpt wird. In dem Masse wie die Gärung fortschreitet, sammelt sich Kohlensäure oben in der Röhre an, während eine entsprechende Menge Flüssigkeit unten verdrängt wird. Der Kontrolle halber muss man jedoch in diesem Falle zwei andere, ganz ähnliche Proben anordnen, die eine mit normalem Harn und Hefe, um die Grösse der dabei regelmässig stattfindenden Gasentwicklung kennen zu lernen, und die andere mit Zuckerlösung und Hefe, um die Wirksamkeit der Hefe zu konstatiren.

Die Gährungsprobe.

Hat man dagegen mit der Wismuthprobe nur eine schwache Reduktion erhalten, so kann man aus dem Ausbleiben einer Kohlensäureentwicklung, bezw. aus dem Auftreten einer sehr unbedeutenden Gasentwicklung, keine sicheren Schlüsse ziehen. Der Harn absorbiert nämlich bedeutende Mengen Kohlensäure, und bei Gegenwart von nur geringfügigen Mengen Zucker kann deshalb auch die Gährungsprobe in der oben angegebenen Form negativ oder etwas unsicher ausfallen. Man verfährt deshalb für solche Fälle auf folgende Weise. Man versetzt den sauren, bezw. mit ein wenig Weinsäure angesäuerten Harn mit Hefe, deren Wirksamkeit man durch eine besondere Probe mit Zuckerlösung kontrollirt, und lässt ihn dann bei Zimmertemperatur oder besser bei etwas höherer Temperatur 24—48 Stunden stehen. Nach dieser Zeit prüft man wiederum mit der Wismuthprobe, und falls die Reaktion nun negativ ausfällt, war Zucker früher vorhanden. Fällt die Reaktion dagegen fortwährend positiv aus, so ist damit — wenn die Hefe kräftig wirkend war — die Gegenwart von anderen, reduzierenden, gährungsunfähigen Stoffen bewiesen. Es bleibt hierbei zwar noch die Möglichkeit übrig, dass der Harn neben solchen Stoffen auch etwas Zucker enthalten hat. Ueber diese Möglichkeit entscheidet in vielen Fällen die folgende Probe.

Die Gährungsprobe.

Die Phenylhydrazinprobe. Nach v. JAKSCH führt man diese Probe in folgender Weise aus. In einer Eprouvette, die 6—8 ccm Harn enthält, werden zwei Messerspitzen voll salzsauren Phenylhydrazins und drei Messerspitzen voll essigsäuren Natriums gebracht und, wenn sich die zugesetzten Salze beim Erwärmen nicht gelöst hatten, noch etwas Wasser hinzugefügt. Das Gemisch wird in der Eprouvette in kochendes Wasser gesetzt und, um eine Verwechslung mit Phenylhydrazinglukuronsäureverbindungen zu vermeiden, eine Stunde (v. JAKSCH und HIRSCHL) im kochenden Wasserbade erwärmt. Dann wird die Eprouvette in ein mit kaltem Wasser gefülltes Becherglas gebracht. Bei Gegenwart von nicht zu wenig Zucker erhält man einen gelben, krystallinischen Niederschlag. Erscheint der Niederschlag amorph, so findet man bei mikroskopischer Untersuchung theils einzelne, theils in Drusen angeordnete gelbe Nadeln. Handelt es sich um sehr geringe Mengen Zucker, so bringt man die Probe in ein Spitzglas und untersucht das Sediment. Man findet dann in diesem wenigstens einzelne Phenylglukosazonkrystalle, während das Vorkommen von kleineren und grösseren gelben Plättchen oder stark lichtbrechenden, braunen Kügelchen für Zucker nicht beweisend ist. Diese Reaktion ist nach v. JAKSCH sehr verlässlich, und man soll mit ihr noch einen Zuckergehalt von 0,3 p. m. nachweisen können (ROSENFELD, GEYER¹). In zweifelhaften Fällen ist es indessen noth-

Die Phenylhydrazinprobe.

¹) v. JAKSCH, klin. Diagnostik, 4. Aufl. S. 375; ROSENFELD, Deutsch. med. Wochenschr. 1888. GEYER, cit. nach ROOS, Zeitschr. f. physiol. Chem. 15.

Phenyl-
hydrazin-
probe.

wendig, die Natur des Niederschlages näher zu untersuchen. Zu dem Ende löst man ihn in heissem Alkohol, filtrirt, setzt dem Filtrate Wasser zu und kocht den Alkohol weg. Erhält man nun die charakteristischen, gelben Krystallnadeln von dem Schmelzpunkte 204—205° C., so ist die Probe für die Gegenwart von Glukose entscheidend. Man darf jedoch nicht übersehen, dass der Fruchtzucker dasselbe Osazon wie der Traubenzucker giebt und dass also eine weitere Untersuchung in gewissen Fällen nothwendig werden kann.

Ueber den Werth dieser Probe ist ziemlich viel gestritten worden, und man hat gegen dieselbe namentlich die Einwendung gemacht, dass auch die Glukuronsäuren ähnliche Niederschläge geben könnten. Nach HIRSCHL ist eine Verwechslung mit Glukuronsäure nicht zu befürchten, wenn man nicht zu kurze Zeit (eine Stunde) im Wasserbade erwärmt. KISTERMANN findet indessen diese Vorschrift ungenügend und nach ROOS er giebt die Phenylhydrazinprobe im Menschenharn immer ein positives Resultat, was mit der Erfahrung von E. HOLMGREN¹⁾ gut übereinstimmt.

Probe von
Rubner.

Die Probe von RUENER führt man in folgender Weise aus. Der Harn wird mit konzentrierter Bleizuckerlösung im Ueberschuss gefällt und das Filtrat vorsichtig mit nur soviel Ammoniak versetzt, dass ein flockiger Niederschlag entsteht. Darauf erhitzt man zum Sieden, wobei der Niederschlag bei Gegenwart von Zucker fleischfarben oder rosa wird.

Polaris-
sations-
probe.

Die *Polarisationsprobe* ist von hohem Werthe, namentlich weil sie in vielen Fällen rasch den Unterschied zwischen Traubenzucker und anderen reduzierenden, bisweilen, wie die gepaarten Glukuronsäuren, linksdrehenden Substanzen gestattet. Bei Gegenwart von nur sehr wenig Zucker hängt jedoch der Werth dieser Untersuchungsmethode wesentlich von der Empfindlichkeit des Instrumentes und der Uebung des Beobachters ab, und diese Methode dürfte wohl auch in den allermeisten Fällen der Wismuthprobe und der Phenylhydrazinprobe an Empfindlichkeit unterlegen sein.

Isolirung
kleiner
Zucker-
mengen.

Will man kleine Mengen Zucker aus dem Harn isoliren, so fällt man den Harn erst mit Bleizucker, filtrirt, fällt das Filtrat mit ammoniakalischem Bleiessig, wäscht diesen Niederschlag mit Wasser, zersetzt ihn in Wasser mit Schwefelwasserstoff, konzentriert das Filtrat, versetzt es mit starkem Alkohol, bis zu 80 Vol. p. c., filtrirt wenn nöthig und fügt eine alkoholische Lösung von Aetzkali hinzu. Den aus Zuckerkali bestehenden Niederschlag löst man in wenig Wasser, fällt das Kali durch Zusatz von überschüssiger Weinsäure, neutralisirt das Filtrat mit kohlensaurem Kalk in der Kälte und filtrirt. Das Filtrat kann zur Prüfung mit dem Polariskope, sowie zu der Gährungs-, der Wismuth- und der Phenylhydrazinprobe benutzt werden. Nach demselben Prinzipie kann man den Traubenzucker in thierischen Flüssigkeiten überhaupt oder Geweben nachweisen, wobei jedoch vorhandenes Eiweiss erst durch Koagulation oder Alkoholzusatz abgetrennt werden muss.

Benzoylir-
ung

Behufs Isolirung des Zuckers und der Kohlehydrate des Harnes überhaupt kann man die Benzoesäureester derselben nach BAUMANN darstellen. Man macht den Harn mit Natronlauge alkalisch, um die Erdphosphate auszufällen, versetzt das Filtrat auf je 100 ccm mit 4 ccm Benzoylchlorid und 40 ccm Natronlauge von 10 p. c. und schüttelt bis der Geruch nach Benzoylchlorid verschwunden ist. Nach hinreichend langem Stehen sammelt man die Ester, zerreibt sie fein, verseift sie mit einer alkoholischen Natriumäthylatlösung in der

¹⁾ HIRSCHL, Zeitschr. f. physiol. Chem. 14; KISTERMANN, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 50; ROOS l. c.; HOLMGREN, MALY's Jahresber. 27.

Kälte nach der Vorschrift von BAISCH¹⁾ und verfährt zur Trennung der verschiedenen Kohlehydrate nach den von ihm gegebenen Angaben.

Für den Arzt, welcher selbstverständlich besonders einfache und rasch auszuführende Proben wünscht, dürfte zum Nachweis von Zucker im Harn in erster Linie die Wismutprobe zu empfehlen sein. Wenn diese Probe negativ ausfällt, kann der Harn als in klinischem Sinne zuckerfrei betrachtet werden. Bei positivem Ausfall muss die Gegenwart von Zucker durch andere Proben, besonders durch die Gährungsprobe, kontrollirt werden.

Andere Zuckerproben, wie z. B. die Reaktion mit Orthonitrophenylpropionsäure, Pikrinsäure, Diazobenzolsulfosäure sind entbehrlich. Die Reaktion mit α -Naphthol, welche eine Reaktion auf Kohlehydrate im Allgemeinen, auf Glukuronsäure und Mucin ist, dürfte kaum für den Arzt zu empfehlen sein. Jeder normale Harn giebt diese Probe und erst wenn auch der mit Wasser stark verläutete Harn die Reaktion giebt, darf man die Gegenwart von grösseren Kohlehydratmengen annehmen. In diesen Fällen kommt man aber mit anderen Proben noch sicherer zum Ziele. Die Probe erfordert peinliche Reinlichkeit und sie leidet ausserdem an der Unannehmlichkeit, dass es schwierig ist, nicht nur eine genügend reine Schwefelsäure, sondern bisweilen sogar ein ganz reines α -Naphthol zu erhalten. Ueber die Branchbarkeit dieser Probe behufs einer annähernden Schätzung der Menge der Kohlehydrate im Harn liegen Untersuchungen von mehreren Forschern, wie v. UBRÁNSZKY, LUTHER, ROOS und TREUFEL²⁾ vor.

α -Naphthol-
probe.

Quantitative Bestimmung des Zuckers im Harn. Einer solchen Bestimmung muss stets eine Prüfung auf Eiweiss vorangehen, und wenn solches vorhanden ist, muss es stets unter besonderer Beachtung, dass das ursprüngliche Volumen des verarbeiteten Harnes wieder hergestellt wird, durch Koagulation unter Essigsäurezusatz entfernt werden. Die Menge des Zuckers kann man durch Titration mit FEHLING's oder KNAPP's Flüssigkeit, durch Gährung, durch Polarisation und auch in anderer Weise bestimmen.

Quantitative
Zuckerbestimmung.

Die Titrationsflüssigkeiten reagiren nicht nur für Zucker, sondern auch für gewisse andere reduzierende Substanzen, und aus diesem Grunde geben auch die Titrationsmethoden etwas zu hohe Werthe. Bei grösserem Zuckergehalte, wie im typischen, diabetischen Harn, welcher regelmässig einen geringen Prozentgehalt an normalen, reduzierenden Bestandtheilen hat, ist dies nun zwar ohne wesentlichen Belang; bei geringem Zuckergehalte eines im Uebrigen normalen Harnes kann der Fehler dagegen, da die Reduktionsfähigkeit des normalen Harnes 5 p. m. Traubenzucker entsprechen kann (vergl. S. 470), bedeutend werden. In solchen Fällen muss deshalb die Titrirung in später anzugebender Weise mit der Gährmethode kombinirt werden. Zu den Titrirungsmethoden ist übrigens zu bemerken, dass in typischen, diabetischen Harnen mit erheblicherem Zuckergehalte die Titrirung mit FEHLING's Flüssigkeit ebenso brauchbar wie die mit KNAPP's Flüssigkeit ist. Wenn der Harn dagegen bei einem normalen Gehalte an physiologischen Bestandtheilen nur wenig Zucker enthält, so ist die Titration mit FEHLING's Flüssigkeit schwierig, in gewissen Fällen sogar kaum möglich direkt auszuführen und sie giebt unsichere Resultate. In solchen Fällen soll dagegen die KNAPP'sche Methode nach WORM MÜLLER und seinen Schülern³⁾ gute Resultate geben.

Die Titrations-
methoden.

Die Titrirung mit FEHLING'scher Lösung beruht auf der Eigenschaft des Zuckers, Kupferoxyd in alkalischer Lösung zu reduzieren. Man benützte hierzu früher eine Lösung, welche ein Gemenge von Kupfersulfat, Seignettesalz und Natron- oder Kalihydrat enthielt (FEHLING'sche Lösung); da aber eine

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. 19.

2) Man vergl. hierüber besonders die Aufsätze von ROOS und TREUFEL in Zeitschr. f. physiol. Chem. 15 und 16.

3) PFLÜGER's Arch. 16 u. 23; ORTO, Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) 26.

solche Lösung sich leicht verändert, bereitet man sich nunmehr einerseits eine Kupfersulfatlösung und andererseits eine alkalische Seignettesalzlösung und mischt erst vor dem Gebrauche gleiche Volumina dieser Flüssigkeiten miteinander.

Die erforderlichen
Lösungen.

Die Konzentration dieser Kupfersulfatlösung wird so gewählt, dass 10 ccm dieser Lösung von 0,050 g Traubenzucker geradeauf reduziert werden. Die Kupferlösung soll zu dem Ende 34,65 g reines, krystallisirtes, gar nicht verwittertes Kupfersulfat im Liter enthalten. Man krystallisirt das Sulfat aus einer heiss gesättigten Lösung durch Abkühlen unter Umrühren um, saugt die Mutterlauge ab, presst zwischen Fliesspapier wiederholt aus, bis das Salz trocken geworden ist, löst genau 34,65 g in Wasser und füllt zu 1 Liter auf. Die Seignettesalzlösung bereitet man durch Auflösung von 173 g des Salzes in etwa 350 ccm Wasser, Zusatz von 600 ccm Natronlauge von dem spez. Gewichte 1,12 und Verdünnung mit Wasser bis zu 1 Liter. Nach WORM MÜLLER soll man eine jede dieser drei Flüssigkeiten — Seignettesalzlösung, Natronlauge und Wasser — gesondert aufkochen, bevor man sie miteinander mischt. Zu jeder Titrirung misst man in einer kleinen Kochflasche oder in einer Porzellanschale 10 ccm der Kupferlösung und 10 ccm alkalische Seignettesalzlösung genau ab und setzt dazu 30 ccm Wasser zu.

Vorbereitung
der
Titrirung.

Der eiweissfreie Harn ist vor der Titrirung mit Wasser so zu verdünnen, dass zur Reduktion von 10 ccm Kupferlösung zwischen 5 und 10 ccm des verdünnten Harnes verbraucht werden, was einem Zuckergehalte von zwischen 1 und $\frac{1}{2}$ p. c. entspricht. Einen Harn von dem spez. Gewichte 1,030 kann man gewöhnlich auf das fünffache, einen konzentrierteren auf das zehnfache verdünnen. Mit dem so verdünnten Harn beschiekt man eine Bürette.

Bestimmung
der End-
reaktion.

Aus dieser Bürette soll man nun den verdünnten Harn der siedenden Kupfer-Seignettesalzlösung zusetzen, bis das Kupferoxyd geradeauf reduziert worden ist. Dies hat stattgefunden, wenn die Mischung unmittelbar nach dem Kochen gerade nicht mehr blau ist. Diesen Punkt genau zu bestimmen, ist, wenn das Kupferoxydul sich schlecht absetzt, sehr schwierig und erfordert jedenfalls etwas Übung. Zur Beurtheilung der Farbe wartet man, bis aus der obersten, unter dem Meniscus befindlichen Schicht das Kupferoxydul sich gesenkt hat, und wenn man so weit gekommen ist, dass diese Schicht gar nicht blau ist, während nach Zusatz von 0,1 ccm Harn weniger die Mischung noch bläulich erschien, so ist die Titrirung beendet. Wegen der Schwierigkeit, diesen Punkt genau zu treffen, hat man auch eine andere Endreaktion vorgeschlagen. Diese besteht darin, dass man unmittelbar nach dem Kochen einen kleinen Theil der Probe durch ein kleines Filtrum in ein Reagenzröhrchen eintropfen lässt, welches eine kleine Menge mit Essigsäure angesäuerten und mit ein paar Tropfen Ferrocyaniumlösung versetzten Wassers enthält. Die kleinste Menge Kupferoxyd macht sich hierbei durch eine röthliche Färbung der Probe kund. Wenn man rasch arbeitet, damit keine Oxydation des Oxyduls zu Oxyd stattfindet, ist diese Endreaktion brauchbar in solchen Harnen, welche reich an Zucker und arm an Harnstoff sind, und welche man stark mit Wasser verdünnt hat. In zuckerarmen Harnen, welche etwa den normalen Gehalt an Harnstoff haben und welche weniger stark mit Wasser zu verdünnen sind, findet bei dem Sieden der alkalischen Flüssigkeit eine ziemlich starke Ammoniakbildung aus dem Harnstoffe statt. Dieses Ammoniak löst einen Theil des Oxyduls, welches dadurch sehr leicht in Oxyd übergeht, und ausserdem giebt auch das gelöste Oxydul, welches durch das Filtrum geht, mit dem Ferrocyanium eine röthliche Farbe. Gerade in den Fällen, in welchen die Titrirung am schwierigsten auszuführen ist, kann man also diese Endreaktion am wenigsten brauchen. Bei

einiger Uebung ist sie auch überflüssig, und es ist am besten als Endreaktion einfach das Aussehen der Flüssigkeit zu benutzen.

Um die Abscheidung des Kupferoxyduls und damit die Klärung der Flüssigkeit zu erleichtern, kann man der letzteren nach MUXK¹⁾ ein wenig Chlorkaliumlösung zusetzen und noch einmal aufkochen. Es entsteht hierbei ein Niederschlag von weinsaurem Kalk, welcher das suspendirte Kupferoxydul mit niederreisst, wodurch die Farbe der Flüssigkeit leichter zu sehen ist. Dieser Kunstgriff führt in vielen Fällen zum Ziele; leider giebt es aber bisweilen Harne, in welchen in keiner Weise die direkte Titrirung nach FEHLING exakte Resultate giebt. In diesen Fällen, in welchen es um nur kleine Zuckermengen in einem an physiologischen Bestandtheilen reichen Harne sich handelt, verfährt man am besten so, dass man eine grössere, sehr genau abgewogene Menge reinen Traubenzuckers oder Traubenzuckerchlornatriums in dem Harne löst. Man kann nun den Harn stark mit Wasser verdünnen, die Titration gelingt gut und die Differenz zwischen der zugesetzten und der durch Titration gefundenen Zuckermenge giebt die Reduktionsfähigkeit des ursprünglichen Harnes, auf Glukose bezogen, an.

Modifikation der Methode.

Nothwendige Bedingungen für das Gelingen der Titrirung sind nach SOXHLET²⁾ unter allen Umständen folgende. Die Kupfer-Seignettesalzlösung muss, wie oben, mit Wasser auf 50 ccm verdünnt werden; der Harn darf nur zwischen 0,5—1 p. c. Zucker enthalten, und die gesammte zur Reduktion erforderliche Harnmenge muss auf einmal der Titrirflüssigkeit zugesetzt und damit gekocht werden. Aus diesem letzterem Umstande folgt also, dass die Titrirung sehr umständlich wird und jedesmal mehrere Bestimmungen erfordert.

Voraussetzungen für eine exakte Bestimmung.

Wie die Titrirung auszuführen ist, dürfte am besten aus einem Beispiele ersichtlich werden. Das obige Gemenge von Kupfersulfat-Seignettesalzlösung und Wasser (Gesamtvolumen = 50 ccm) erhitzt man in einem Kölbchen zum Sieden, wobei es klar bleiben muss. Dem siedend heissen Gemenge setzt man nun den (z. B. auf das fünffache) verdünnten Harn von 1 zu 1 ccm zu, indem man nach jedem Zusatz wieder einige Sekunden kocht, und beobachtet das Eintreten der Endreaktion. Findet man nun z. B., dass 3 ccm eine zu kleine, aber 4 ccm eine zu grosse Menge ist (die Flüssigkeit wird gelblich), so ist der Harn mit zu wenig Wasser verdünnt worden, denn es sollen nach dem Vorigen zur Reduktion zwischen 5 und 10 ccm Harn verbraucht werden. Man verdünnt nun den Harn auf das zehnfache, und es müssen nun also zwischen 6 und 8 ccm erforderlich sein. Man macht nun 4 neue Proben, welche übrigens zur Zeitersparniss gleichzeitig gekocht werden können, und setzt ihnen auf einmal, resp. je 6, 6¹/₂, 7 und 7¹/₂ ccm zu. Findet man nun, dass die Endreaktion zwischen 6¹/₂ und 7 ccm liegt, so macht man 4 neue Proben, welchen man resp. 6,6, 6,7, 6,8 und 6,9 ccm zusetzt. Würde in diesem Falle die Probe mit 6,7 ccm noch etwas bläulich, die mit 6,8 ccm dagegen völlig entfärbt sein, so betrachtet man die Mittelzahl 6,75 ccm als die richtige.

Ausführung der Titrirung.

Die Berechnung ist einfach. Die verbrauchten 6,75 ccm enthalten 0,050 g Zucker, und der Prozentgehalt des verdünnten Harnes an Zucker ist also

$$(6,75 : 0,05 = 100 : x) = \frac{5}{6,75} = 0,74. \text{ Da aber der Harn auf das zehnfache}$$

verdünnt war, enthielt also der unverdünnte Harn $\frac{5 \times 10}{6,75} = 7,4$ p. c. Zucker.

Berechnung der Zuckermenge.

1) VIRCHOW's Arch. 105.

2) Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) 21.

Die allgemeine Formel, bei Anwendung von 10 ccm Kupfersulfatlösung, ist also $\frac{5 \times n}{k}$, in welcher n angiebt, wie vielmal der Harn verdünnt war, und k die zur Titrirung verbrauchte Anzahl ccm des verdünnten Harnes bedeutet.

Titrirung
nach KNAPP.

Die Titrirung nach KNAPP beruht darauf, dass Quecksilbercyanid in alkalischer Lösung von dem Traubenzucker zu metallischem Quecksilber reduziert wird. Die Titrirflüssigkeit soll im Liter 10 g chemisch reines, trockenes Quecksilbercyanid und 100 ccm Natronlauge von dem spez. Gewicht 1,145 enthalten. Von dieser Lösung sollen, wenn man die Titrirung in der unten anzugebenden Weise ausführt (nach WORM MÜLLER und OTTO), 20 ccm gerade 0,050 g Traubenzucker entsprechen. Verfärbt man in anderer Weise, so ist der Wirkungswerth der Lösung ein anderer.

Auch bei dieser Titrirung soll der Zuckergehalt des Harnes nicht höher als zwischen $\frac{1}{2}$ und 1 Prozent liegen, und man hat also auch hier, wenn nöthig, durch einen Vorversuch den erforderlichen Verdünnungsgrad festzustellen. Zur Feststellung der Endreaktion wird in der unten anzuführenden Weise auf überschüssiges Quecksilber mit Schwefelwasserstoff geprüft.

Ausführung
der
Titrirung.

Zur Ausführung der Titrirung lässt man in eine Kochflasche 20 ccm der KNAPP'schen Flüssigkeit einfließen und verdünnt darauf mit 80 ccm Wasser oder, wenn man Ursache hat, weniger als 0,5 p. c. Zucker im Harn zu vermuthen, mit nur 40—60 ccm. Darauf erhitzt man zum Sieden und lässt dann zu der heissen Lösung den verdünnten Harn allmählich zufließen, anfangs von 2 zu 2, nachher von 1 zu 1, von 0,5 zu 0,5, von 0,2 zu 0,2 und zuletzt von 0,1 zu 0,1 ccm. Nach jedem Zusatze lässt man wieder $\frac{1}{2}$ Minute kochen. Wenn man der Endreaktion sich nähert, so fängt die Flüssigkeit an, sich zu klären, und das Quecksilber scheidet sich mit den Phosphaten ab. Die Endreaktion führt man in der Weise aus, dass man mit einem Kapillarröhrchen einen Tropfen der obersten Flüssigkeitsschicht aufsaugt und dann durch Aufblasen auf rein weisses schwedisches Filtrirpapier fallen lässt. Den feuchten Flecken hält man darauf erst über eine Flasche mit rauchender Salzsäure und dann über eine andere mit starkem Schwefelwasserstoffwasser. Bei Gegenwart von nur minimalen Mengen Quecksilbersalz in der Flüssigkeit wird der Flecken gelblich, was am sichersten zu sehen ist, wenn man ihn mit einem zweiten Flecken vergleicht, welcher dem Schwefelwasserstoff nicht ausgesetzt gewesen ist. Die Endreaktion wird noch stärker, wenn man einen kleinen Theil der Flüssigkeit abfiltrirt, mit Essigsäure ansäuert und mit Schwefelwasserstoff prüft (OTTO¹). Die Berechnung ist ebenso einfach wie bei der vorigen Methode.

Vorzüge der
Methode.

Diese Titrirung kann zum Unterschied von der vorigen nicht nur bei Tageslicht, sondern auch bei künstlicher Beleuchtung ausgeführt werden. Vor der FEULING'schen Methode soll die KNAPP'sche folgende Vorzüge haben. Sie ist brauchbar, selbst wenn der Zuckergehalt des Harnes sehr klein und der Gehalt an übrigen Harnbestandtheilen normal ist. Sie ist leichter auszuführen und die Titrirflüssigkeit kann ohne Zersetzung lange Zeit aufbewahrt werden (WORM MÜLLER und seine Schüler²). Die Ansichten der verschiedenen Forscher über den Werth dieser Titrimethode sind jedoch etwas streitig.

Ausser den nun besprochenen Titrirungsmethoden giebt es eine Menge anderer. Man kann nach PAVY mit ammoniakalischer Kupferlösung titriren. Nach K. B. LEHMANN kann man mit überschüssigem Kupfersalz arbeiten und

1) Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) 26.

2) PFLÜGER's Arch. 16 u. 23.

durch Resttitrirung mit Jodalkali und Hyposulfit den Zucker bestimmen. Man kann auch die Bestimmung nach ALLIEN, besonders nach der von PFLUGER angegebenen Modifikation ausfuhren¹⁾.

Bestimmung der Zuckermenge durch Gährung. Diese Bestimmung kann auf verschiedene Weise geschehen; am einfachsten und zugleich für klinische Zwecke hinreichend genau kann man sie jedoch nach der Methode von ROBERTS ausführen. Diese Methode besteht darin, dass man das spez. Gewicht vor und nach der Gährung bestimmt. Bei der Gährung entstehen aus dem Zucker als Hauptprodukte Kohlensäure und Alkohol, und theils durch das Verschwinden des Zuckers, theils durch die Entstehung des Alkohols fällt das spez. Gewicht. ROBERTS hat nun gefunden, was später mehrere andere Forscher bestätigt haben (WORM MÜLLER u. A.), dass ein Herabsinken des spez. Gewichtes um 0,001 einem Zuckergehalte von 0,230 p. c. entspricht. Hatte also beispielsweise ein Harn vor der Gährung das spez. Gewicht 1,030 und nach derselben 1,008, so war also der Zuckergehalt $22 \times 0,230 = 5,06$ p. c.

Die Robert-
sche Gahr-
methode.

Bei der Ausfuhung dieser Probe muss das spez. Gewicht bei derselben Temperatur des Harnes vor und nach der Gährung bestimmt werden. Der Harn muss schwach sauer sein und wird deshalb nöthigenfalls mit ein wenig Weinsäurelösung schwach angesäuert. Die Wirksamkeit der Hefe muss, wenn nöthig, durch eine besondere Probe kontrollirt werden. In einen Kolben, welcher zur Hälfte von dem Harn gefüllt wird, giesst man etwa 200 cem Harn, setzt ein etwa bohnegrosses Stück Presshefe zu, zertheilt die Hefe in der Flüssigkeit durch Umschütteln, verschliesst den Kolben durch einen mit einem fein ausgezogenen, offenen Glasrohre versehenen Stopfen und lässt die Probe bei Zimmertemperatur oder noch besser bei $+ 20$ Å 25° C. stehen. Nach 24—48 Stunden ist die Gährung gewöhnlich beendet, wovon man sich übrigens durch die Wisnuthprobe überzeugen muss. Nach beendeter Gährung filtrirt man durch ein trockenes Filtrum, bringt das Filtrat auf die erwünschte Temperatur und bestimmt das spez. Gewicht von Neuem.

Ausfüh-
rung
der Gahr-
ungsprobe.

Wenn man das spez. Gewicht mit einem guten, mit Thermometer und Steigrohr versehenen Pyknometer bestimmt, soll diese Methode, wenn der Gehalt an Zucker nicht weniger als 4—5 p. m. beträgt, nach WORM MÜLLER ganz exakt sein, was dagegen von BUDE²⁾ bestritten wird. Für den Arzt ist aber die Methode in dieser Form nicht recht brauchbar. Bestimmt man dagegen das spez. Gewicht mit einem empfindlichen Ariometer, welches die Dichte bis auf die vierte Decimalstelle abzulesen gestattet, so erhält man zwar, wegen der principiellen Fehler der Methode (BUDE), nicht ganz exakte Werthe; aber die Fehler sind regelmässig kleiner als die, welche der nicht ganz besonders Geübte bei den Titrirungen macht. Unter den zur quantitativen Bestimmung des Zuckers vorgeschlagenen und näher geprüften Methoden giebt es auch keine, welche gleichzeitig leichter auszuführen ist und in der Hand des nicht besonders geübten Arztes zuverlässigere Resultate giebt.

Werth der
Methode

Wenn der Gehalt des Harnes an Zucker kleiner als 5 p. m. ist, so kann man jedoch diese Methode nicht gebrauchen. Ein so niedriger Gehalt an Zucker kann übrigens, wie schon oben erwähnt wurde, wegen der Reduktionsfähigkeit des normalen Harnes, welche 4—5 p. m. Zucker entsprechen kann, auch nicht

Bestimmung
sehr kleiner
Zucker-
mengen.

1) LEHMANN, Arch. f. Hygiene 30; PFLUGER in seinem Arch. 66. Hinsichtlich der PAVY'schen und anderer Methoden wird auf das Werk von HUPPERT-NEUBAUER hingewiesen.

2) ROBERTS, The Lancet 1862; WORM-MÜLLER, PFLUGER's Arch. 33 u. 37; BUDE, ebenda 40 und Zeitschr. f. physiol. Chem. 13; vergl. im Uebrigen HUPPERT-NEUBAUER.

durch Titrirung direkt bestimmt werden. Für solche Fälle muss man nach WORM MÜLLER erst die Reduktionsfähigkeit des Harnes durch Titrirung nach KNAPP bestimmen, dann den Harn nach Hefezusatz vergären lassen und darauf wiederum nach KNAPP titrieren. Die bei diesen zwei Titrirungen gefundene Differenz, als Zucker berechnet, giebt den wahren Zuckergehalt an.

Bestimmung
durch Polari-
sation.

Bestimmung der Zuckermenge durch Polarisation. Diese Methode setzt voraus, dass der Harn klar, nicht zu stark gefärbt ist und vor Allem neben der Glukose keine anderen, optisch wirkenden Substanzen enthält. Bei Anwendung von einem sehr vorzüglichen Instrumente und bei genügender Uebung können mit dieser Methode sehr genaue Resultate erhalten werden. Für den Arzt ist jedoch die Gährungsprobe nach ROBERTS, welche keine theueren Apparate und keine besondere Uebung erfordert, vorzuziehen. Unter solchen Umständen, und da die Bestimmung durch Polarisation mit Vortheil nur von besonders geschulten Chemikern ausgeführt werden kann, dürfte bezüglich dieser Methode und der zu ihrer Anwendung erforderlichen Apparate auf ausführlichere Handbücher verwiesen werden können.

Lävulose. Linksdrehende, zuckerhaltige Harnen sind von VENTZKE, ZIMMER und CZAPEK, SEEGEN u. A.¹⁾ beobachtet worden. Die Natur der hierbei vorkommenden Substanz ist schwierig genau anzugeben, dass aber der Harn wenigstens in gewissen Fällen, wie in dem von SEEGEN beobachteten, Lävulose enthalten hat, ist wohl kaum zu bezweifeln. MAY hat auch neuerdings einen Fall mitgetheilt, in welchem allem Anscheine nach Lävulose vorhanden war.

Zum Nachweis der Lävulose diene Folgendes. Der Harn ist linksdrehend und die linksdrehende Substanz vergäht mit Hefe. Der Harn giebt die gewöhnlichen Reduktionsproben und das gewöhnliche Phenylglukosazon. Er giebt aber auch die SELIWANOFF'sche Reaktion beim Sieden mit Resorcin und Salzsäure.

Lävulose.

Laiose hat HUPPERT eine von LEO²⁾ in diabetischen Harnen in einigen Fällen gefundene Substanz genannt, die LEO als einen Zucker betrachtet. Die Substanz ist linksdrehend, amorph und schmeckt nicht süß, sondern scharf und salzartig; sie wirkt reduzierend auf Metall-oxyde, gährt nicht und giebt mit Phenylhydrazin ein nicht krystallisirendes, gelbbraunes Oel. Irgend welche Beweise dafür, dass diese Substanz eine Zuckerart ist, liegen bis jetzt nicht vor.

Milchzucker
im Harn.

Milchzucker. Das Auftreten von Milchzucker im Harn bei Wöchnerinnen ist zuerst durch die Untersuchungen von DE SINETY und F. Hofmeister bekannt und dann von anderen Forschern bestätigt worden³⁾. Nach dem Genusse von grösseren Mengen Milchzucker kann, wie oben (Kap. 9 über die Resorption) angegeben wurde, derselbe zum Theil in den Harn übergehen. Den Uebergang von Milchzucker in den Harn nennt man Laktosurie.

Nachweis
des Milch-
zuckers.

Der sichere Nachweis des Milchzuckers im Harn ist schwierig, indem nämlich dieser Zucker wie die Glukose rechtsdrehend ist und die gewöhnlichen Reduktionsproben giebt. Enthält der Harn einen rechtsdrehenden, die Wismuthlösung reduzierenden, nicht gärenden Zucker, so ist dieser sehr wahrscheinlich Milchzucker. Hierbei ist zu beachten, dass die Gährungsprobe auf Milchzucker nach der Erfahrung von Lusk und Voit⁴⁾ am sichersten mit rein gezüchteter Hefe (*Saccharomyces apiculatus*) ausgeführt wird. Von dem letztgenannten Hefepilze wird nämlich nur die Glukose, nicht aber der Milchzucker zersetzt.

1) Vergl. hierüber HUPPERT-NEUBAUER, 10. Aufl. S. 125.

2) VIRCHOW's Arch. 107.

3) Hofmeister, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1 (Litteraturangaben) Vergl. ferner LEMAIRE, ebenda 21.

4) CARL VOIT, Ueber die Glykogenbildung nach Aufnahme verschiedener Zuckerarten, Zeitschr. f. Biologie 28.

Führt man die Probe von RUBNER nach VORT in der Weise aus, dass man nicht zum Sieden sondern nur bis 80° C. erhitzt, so wird die Farbe bei Gegenwart von Milchzucker nicht roth, sondern nur gelb bis braun. Ganz gesichert wird jedoch der Nachweis des Milchzuckers erst durch Isolirung desselben aus dem Harn. Dies geschieht nach dem folgenden, von F. HOFMEISTER angegebenen Verfahren.

Man fällt den Harn mit Bleizucker, filtrirt, wäscht mit Wasser aus, vereinigt das Filtrat und das Waschwasser und füllt mit Ammoniak. Die von dem Niederschlag abfiltrirte Flüssigkeit fällt man abermals mit Bleizucker und Ammoniak, bis das letzte Filtrat optisch inaktiv geworden ist. Sämmtliche Niederschläge, mit Ausnahme von dem ersten, welcher keinen Zucker enthält, vereinigt man und wäscht sie mit Wasser aus. Die gewaschenen Niederschläge zerlegt man in der Kälte mit Schwefelwasserstoff, filtrirt, treibt das überschüssige Schwefelwasserstoffgas durch einen Luftstrom aus, befreit die Flüssigkeit von den freigewordenen Säuren durch Schütteln mit Silberoxyd, filtrirt, scheidet das in der Flüssigkeit gelöste Silber mit Schwefelwasserstoff aus, setzt Baryumkarbonat, um etwa vorhandene freie Essigsäure zu binden, zu und konzentriert. Bevor der Abdampfungsrückstand syrupös geworden ist, wird er mit so viel 90 p. c. igem Alkohol versetzt, dass ein flockiger, sich schnell absetzender Niederschlag entsteht. Das hiervon getrennte Filtrat setzt im Exsiccator Krystalle von Milchzucker ab, welche durch Umkrystallisiren, Entfärbung mit Thierkohle und Ankochen im Alkohol von 60–70 p. c. gereinigt werden.

Isolirung
des Milch-
zuckers aus
dem Harn.

Pentosen. SALKOWSKI und JASTROWITZ¹⁾ haben in dem Harn eines Morphinisten eine Zuckerart gefunden, die eine Pentose war und ein Osazon mit dem Schmelzpunkte 159° C. lieferte. Zur Prüfung auf Pentosen benutzt man die Probe mit Phoroglucin und Salzsäure, wobei genau zu beachten ist, dass die rothviolette Färbung allein nicht beweisend ist, indem nämlich auch Galaktose und Laktose eine ähnliche Färbung geben. Nur wenn man bei der spektroskopischen Untersuchung den Absorptionsstreifen zwischen **D** und **E** erhält, kann man die Gegenwart von Pentose oder Glukuronsäure, welche dieselbe Reaktion giebt, als gesichert betrachten.

Pentosen.

Die Phloroglucinsalzsäureprobe führt man nach TOLLENS²⁾ in folgender Weise aus. Einige cem Harn werden mit dem gleichen Vol. Salzsäure von etwa 1,19 sp. Gewicht gemischt, mit etwa 25–30 mg Phloroglucin versetzt, über die Flamme bis zur Rothfärbung erhitzt und unmittelbar mit dem Spektroskope untersucht. Findet man den Streifen nicht, so erhitzt man zum Sieden und beobachtet von Neuem. Wenn die Flüssigkeit sich trübt, so lässt man erkalten, sammelt den Niederschlag auf ein Filtrum, wäscht mit Wasser aus, löst in Alkohol und untersucht die Lösung mit dem Spektroskope. Bei Anwesenheit von Pentosen sieht man einen Absorptionsstreifen in Grün.

Nachweis.

Zum Unterschied von der Glukuronsäure, die dasselbe Spektrum giebt, stellt man das Osazon dar. Der Schmelzpunkt des Pentosazons liegt bei etwa 159–160° C. In einem Gemenge von Glukosazon und Pentosazon weist man das letztere nach KÜTZ und VOGEL³⁾ in der Weise nach, dass man mit Wasser von 60° C. extrahirt, welches das Pentosazon löst, heiss filtrirt und erkalten lässt. Das Pentosazon scheidet sich beim Erkalten aus.

Inosit kommt nur selten, und zwar nur in geringer Menge im Harn bei Albuminurie und bei Diabetes mellitus vor. Nach übermässiger Zufuhr von Wasser ist der Inosit auch im Harn gefunden worden. Nach HOPPE-SEYLER⁴⁾ kommen Spuren von Inosit in jedem normalen Harn vor.

Inosit.

Zum Nachweis des Inosits wird das Eiweiss zuerst aus dem Harn abgeschieden. Darauf konzentriert man den Harn im Wasserbade auf $\frac{1}{4}$ und fällt ihn mit Bleizucker. Das Filtrat wird erwärmt und so lange mit Bleiessig versetzt, als noch ein Niederschlag entsteht. Der erst nach 24 Stunden gesammelte Bleiessigniederschlag wird ausgewaschen, in Wasser suspendirt und mit Schwefelwasserstoff zerlegt. Aus dem Filtrate scheidet sich nach einiger Zeit ein wenig Harnsäure aus. Man filtrirt die Flüssigkeit davon ab, konzentriert sie zum Syrup und versetzt sie kochend mit 3–4 Vol. Alkohol. Der Niederschlag wird rasch abgetrennt. Die nach Zusatz von Aether zu dem erkalteten Filtrate nach einiger Zeit sich abscheidenden

Nachweis
des Inosits.

1) Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1892 Nr. 19 u. 32.

2) Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 29. S. 1204.

3) Zeitschr. f. Biologie 32.

4) Handb. d. physiol. u. pathol. chem. Analyse, 6. Aufl. S. 196.

Krystalle reinigt man durch Entfärbung und Umkrystallisiren. Mit den Krystallen stellt man die S. 318 erwähnten Proben an.

Aceton und Acetessigsäure. Diese Stoffe, über deren Auftreten im Harne und Entstehung im Organismus zahlreiche Untersuchungen von vielen Forschern, in erster Linie von R. v. JAKSCH, vorliegen, sind zuerst im Harne bei Diabetes mellitus beobachtet worden (PETTERS, KÄULICH, v. JAKSCH, GERHARDT¹). Das Aceton kann dem diabetischen Harne wie auch der Expirationsluft einen Geruch nach Aepfeln oder Obst ertheilen. Das Aceton ist nach v. JAKSCH und anderen ein normaler, wenn auch nur in sehr kleiner Menge (etwa 0,01 g pro Tag) vorkommender Harnbestandtheil.

Hinsichtlich des Ursprunges dieser Stoffe betrachtet man es als sicher, dass für das Auftreten sowohl des Acetons wie der Acetessigsäure das Wesentliche ein vermehrter Eiweisszerfall ist. Dies geht besonders aus dem sehr starken Austeigen der Aceton- und Acetessigsäureausscheidung während der Inanition hervor (v. JAKSCH, FR. MÜLLER²). Im guten Einklange mit dieser Anschauung steht auch das Vorkommen einer reichlich vermehrten Ausscheidung von Aceton- und Acetessigsäure besonders in solchen Krankheiten, wie Fieber, Diabetes, Digestionsstörungen, Geisteskrankheiten mit Abstinenz, Kachexien, in welchen man eine reichlichere Einschmelzung des Körpereiwisses anzunehmen hat. Die Ansicht von v. NOORDEN und HONIGMANN, derzufolge die Grösse der Aceton- und Acetessigsäureausscheidung nicht von der absoluten Grösse des Eiweissumsatzes überhaupt, sondern von der Menge des zerfallenden Körpereiwisses abhängig sein soll, wird dagegen von anderen Forschern wie HIRSCHFELD und GEELMUYDEN als unrichtig bezeichnet. Ebenso wenig soll, nach WEINTRAUD und PALMA, der von WRIGHT (beim Diabetiker) behauptete Parallelismus zwischen Aceton- und Stickstoffausscheidung bestehen. Die Acetonausscheidung wächst übrigens nicht stetig mit steigenden Eiweissmengen und die Erhöhung der letzteren über ein mittleres Mass hinaus setzt die Acetonausscheidung herab (ROSENFELD, HIRSCHFELD³).

Einen entschiedenen Einfluss auf die Acetonausscheidung üben die Kohlehydrate aus, indem nämlich Ausschluss derselben aus der Kost oder wesentliche Verminderung ihrer Menge die Ausscheidung steigert, während reichliche Zufuhr von Kohlehydraten umgekehrt dieselbe stark herabsetzen oder sogar zum Verschwinden bringen kann. Das Fett scheint auch durch seine Einwirkung

1) Hinsichtlich der umfangreichen Litteratur über Aceton und Acetessigsäure wird auf HUPPERT-NEUBAUER, Hamnanalyse, 10. Aufl., und v. NOORDEN, Lehrb. d. Pathol. des Stoffwechsels, Berlin 1893, verwiesen.

2) v. JAKSCH, Ueber Acetonurie und Diaceturie, Berlin 1885. FR. MÜLLER, Ber über die Ergebnisse des an CETTI ausgeführten Hungerversuches. Berlin, klin. Wochenschr. 1887.

3) HONIGMANN, Zur Entstehung des Acetons, Dissert. Breslau 1886, cit nach v. NOORDEN l. c. S. 177; HIRSCHFELD, Zeitschr. f. klin. Med. 28; GEELMUYDEN, vergl. MALY's Jahresber. 26 u. Zeitschr. f. physiol. Chem. 23 u. 26; WEINTRAUD, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 34; PALMA, Zeitschr. f. Heilkunde 15; WRIGHT, MALY's Jahresber. 21; ROSENFELD, Centralbl. f. innere Med. 16.

auf die Eiweisszersetzung einen indirekten Einfluss auf die Acetonurie auszuüben. Nach GEELMUYDEN soll die Acetonausscheidung beim Menschen sogar mit steigender Fettzufuhr (Butter) stark und ziemlich parallel zunehmen können.

Abgesehen von der physiologischen, von der Nahrung abhängigen Acetonurie kommt eine vermehrte Ausscheidung von Aceton, wie schon oben gesagt, in vielen Krankheiten wie auch nach nervösen Läsionen, gewissen Vergiftungen und ausserdem nach Eingabe von Phlorhizin oder Exstirpation des Pankreas (v. MERING und MINKOWSKI, AZÉMAR¹⁾) vor.

Die Acetessigsäure ist nicht als physiologischer Harnbestandtheil beobachtet worden. Sie tritt überhaupt unter denselben Verhältnissen wie das Aceton im Harn auf, doch giebt es Fälle, wo nur Aceton und keine Acetessigsäure auftritt. Wie das Aceton tritt die Acetessigsäure häufig bei Kindern, namentlich bei hohem Fieber, akuten Exanthemen und dergl. auf. Die Acetessigsäure zerfällt leicht und liefert dabei Aceton. Nach ARAKI²⁾ entsteht sie wahrscheinlich als Zwischenstufe bei der Oxydation der β -Oxybuttersäure im Organismus. Es stehen also die drei im Harn auftretenden Stoffe, Aceton, Acetessigsäure und Oxybuttersäure in naher Beziehung zu einander.

Acetessigsäure.

Das **Aceton**, Dimethylketon, C_3H_6O oder $CO.(CH_3)_2$, ist eine dünnflüssige, wasserhelle, bei $56,5^\circ C.$ siedende, angenehm nach Obst riechende Flüssigkeit. Sie ist leichter als Wasser, mit welchem, wie auch mit Alkohol und Aether, sie in allen Verhältnissen sich mischt. Die wichtigsten Acetonreaktionen sind folgende.

Aceton.

Die Jodoformprobe nach LIEBEN. Wenn man eine wässrige Lösung von Aceton mit Alkali und darauf mit etwas Jod-Jodkaliumlösung versetzt und gelinde erwärmt, so entsteht ein gelber Niedererschlag von Jodoform, welcher an dem Geruche und dem Aussehen der Kryställchen (sechseckige Täfelchen oder Sternchen) bei der mikroskopischen Untersuchung zu erkennen ist. Diese Reaktion ist zwar sehr empfindlich, aber für das Aceton nicht charakteristisch. Die GUNNING'sche *Modifikation der Jodoformprobe* besteht darin, dass man statt der Jod-Jodkaliumlösung und des Alkalihydrates eine alkoholische Jodlösung und Ammoniak verwendet. Es tritt in diesem Falle neben Jodoform ein schwarzer Niedererschlag von Jodstickstoff auf, welcher jedoch beim Stehen der Probe allmählich verschwindet, wobei das Jodoform sichtbar wird. Diese Modifikation hat den Vorzug, dass sie mit Alkohol oder Aldehyd kein Jodoform liefert. Dagegen ist sie etwas weniger empfindlich, zeigt jedoch noch $0,01$ mg Aceton in 1 ccm an.

Die Jodoformprobe.

Die Quecksilberoxydprobe nach REYNOLD gründet sich auf der Fähigkeit des Acetons, frisch gefälltes HgO zu lösen. Man fällt eine Quecksilberchloridlösung mit alkoholischer Kalilauge, setzt die auf Aceton zu prüfende

¹⁾ AZÉMAR, Acétonurie expérimentale. Travaux de physiologie 1898 (laboratoire de M. le professeur E. HÉDOX, Montpellier).

²⁾ Zeitschr. f. physiol. Chem. 18.

Flüssigkeit zu, schüttelt tüchtig und filtrirt. Bei Gegenwart von Aceton enthält das Filtrat Quecksilber, welches mit Schwefelammonium nachgewiesen werden kann. Diese Probe hat etwa dieselbe Empfindlichkeit wie die GUNNINGsche Probe; Aldehyd löst aber ebenfalls beträchtliche Mengen Quecksilberoxyd.

Die Reynold-
sche Probe.

Die *Nitroprussidnatriumprobe* nach LEGAL. Versetzt man eine Acetonlösung mit einigen Tropfen frisch bereiteter Nitroprussidnatriumlösung und darauf mit Kali- oder Natronlauge, so färbt sich die Flüssigkeit rubinroth. Das Kreatinin giebt dieselbe Farbe; wenn man aber mit Essigsäure übersättigt, so wird die Farbe bei Gegenwart von Aceton karminroth oder purpurroth, bei Gegenwart von Kreatinin dagegen zunächst gelb und dann allmählich grün und blau. Parakresol giebt bei dieser Probe eine rothgelbe Farbe, die beim Ansäuern mit Essigsäure hellrosa wird und also nicht mit Aceton verwechselt werden kann. Stellt man die Probe mit Ammoniak statt mit Alkalilauge an (LE NOBEL), so gelingt sie ebenfalls mit Aceton, nicht aber mit Aldehyd.

Die Nitro-
prussid-
natrium-
probe.

Indigoprobe.

Die *Indigoprobe* nach PENZOLDT beruht darauf, dass Orthonitrobenzaldehyd in alkalischer Lösung mit dem Aceton Indigo giebt. Eine warm gesättigte und darauf erkalte Lösung von dem Aldehyde versetzt man mit der auf Aceton zu prüfenden Flüssigkeit und darauf mit Natronlauge. Die Flüssigkeit wird bei Gegenwart von Aceton erst gelb, dann grün und scheidet endlich Indigo ab, welcher beim Schütteln der Probe mit Chloroform von diesem mit blauer Farbe gelöst wird. Mittels dieser Probe können 1,6 mg Aceton nachgewiesen werden.

Reaktion
von Béla.

Die Reaktion von BÉLA v. BITTÓ¹⁾ basirt darauf, dass eine durch Zusatz von Kaliumhydroxyd alkalisch gemachte Lösung von Metadinitrobenzol von Aceton violettroth und nach Zusatz einer organischen Säure oder Metaphosphorsäure kirschroth wird. Aldehyd giebt eine ähnliche violettrothe Farbe, die nach Säurezusatz gelbroth wird. Kreatinin giebt die Reaktion nicht.

Acetessig-
säure.

Acetessigsäure oder **Diacetsäure** $C_4H_6O_3$ oder $C_2H_3O \cdot CH_2 \cdot COOH$. Diese Säure ist eine farblose, stark saure Flüssigkeit, welche sich mit Wasser, Alkohol und Aether in allen Verhältnissen mischt. Beim Erhitzen, wie beim Sieden mit Wasser und besonders mit Säuren, zerfällt sie in Kohlensäure und Aceton und giebt deshalb die obengenannten Acetonreaktionen. Von dem Aceton unterscheidet sie sich dadurch, dass sie mit verdünnter Eisenchloridlösung eine violettrothe oder braunrothe Farbe annimmt. Diese Färbung verblasst jedoch bei Zimmertemperatur innerhalb 24 Stunden, schneller beim Sieden (Unterschied von Phenol, Salicylsäure, Essigsäure, Rhodanwasserstoff).

Nachweis
der Diacet-
säure.

Nachweis von Aceton und Acetessigsäure im Harn. Der Prüfung auf Aceton muss eine Prüfung auf Acetessigsäure vorangehen, und da diese Säure allmählich beim Stehen des Harnes zersetzt wird, so muss der Harn möglichst frisch untersucht werden. Bei Gegenwart von Diacetsäure giebt der Harn die sogen. GERHARDT'sche Reaktion, d. h. er nimmt nach Zusatz von verdünnter, nicht zu stark saurer Eisenchloridlösung eine weinrothe Farbe an. Man versetzt 10—50 ccm Harn mit Eisenchloridlösung so lange als er noch einen Niederschlag giebt, filtrirt vom Eisenphosphatniederschlag ab und fügt noch etwas Eisenchlorid zu. Bei Gegenwart der Säure wird die Farbe bordeaux-

1) Annal. d. Chem. u. Pharm. 269.

roth. Darauf erhitzt man eine zweite, gleich grosse Portion des Harnes zum Sieden bei schwach saurer Reaktion und wiederholt nach dem Erkalten die Probe, welche nun negativ ausfallen muss. Eine dritte Harnportion säuert man mit Schwefelsäure an und schüttelt mit Aether (von welchem die Säure aufgenommen wird). Schüttelt man darauf den abgehobenen Aether mit einer sehr verdünnten wässrigen Eisenchloridlösung, so färbt sich die wässrige Schicht violettroth oder bordeauxroth. Die Färbung verblasst in der Wärme. Zum Nachweis der Acetessigsäure kann man auch nach K. MÖRNER den Harn nach Zusatz von ein wenig KJ und überschüssigem Fe_2Cl_6 erhitzen. Es entweichen stark reizende Dämpfe, die wahrscheinlich von Jodaceton herrühren. Nach v. JAKSCH¹⁾ sollen indessen acetonreiche Harn diese Reaction geben.

Bei Abwesenheit von Acetessigsäure kann man direkt auf Aceton prüfen. Dies kann bisweilen im Harn direkt mit der Probe von PENZOLDT geschehen. Diese Untersuchung, welche eigentlich nur zur vorläufigen Orientirung dient, gelingt jedoch nur, wenn der Harn ziemlich viel Aceton enthält. Behufs sicheren Nachweises destillirt man unter guter Kühlung mindestens 250 ccm des mit Schwefelsäure schwach angesäuerten Harnes. Das meiste Aceton ist in den ersten 10—20 ccm Destillat enthalten. Das Destillat wird mit den obigen Proben geprüft²⁾. Zur Prüfung auf Aceton bei gleichzeitiger Gegenwart von Acetessigsäure macht man den Harn erst schwach alkalisch und schüttelt ihn dann behutsam in einem Scheidetrichter mit alkohol- und acetonfreiem Aether. Den abgehobenen Aether schüttelt man darnach mit etwas Wasser, welches das Aceton aufnimmt, und prüft dann das Wasser.

Die quantitative Bestimmung des Acetons im Harn geschieht stets in der Weise, dass man es zuerst in Jodoform überführt. Der Harn wird mit Essigsäure angesäuert (nach HUPPERT mit 1—2 ccm Essigsäure von 50 p. c. auf je 100 ccm Harn) und destillirt. In dem Destillate ist es am besten, nach dem Verfahren von MESSINGER und HUPPERT die Acetonmenge aus der zur Bildung des Jodoforms verbrauchten Jodmenge titrimetrisch zu bestimmen. Hinsichtlich dieser Methode und ihrer Ausführung wird auf das Buch von HUPPERT-NLUBÄUER (S. 760) verwiesen³⁾.

β -Oxybuttersäure, $\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_3$ oder $\text{CH}_3 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$. Das Auftreten dieser Säure im Harn ist zuerst von MINKOWSKI, KÜLZ) und STADELMANN⁴⁾ sicher nachgewiesen worden. Die Säure kommt vor Allem in schweren Fällen von Diabetes vor, ist aber auch bei Scharlach und Masern (KÜLZ), bei Skorbut (MINKOWSKI) und bei abstinirenden Geisteskranken (KÜLZ) beobachtet worden. Die β -Oxybuttersäure rührt unzweifelhaft von einem abnormen Zerfalle von Körpereiwiss her und sie kommt dementsprechend im Harn bei Inanitionszuständen, Kachexien u. dergl. vor. Die β -Oxybuttersäure ist im Harn von Acetessigsäure begleitet, dagegen kommt die letztere Säure ohne die erstere im Harn vor.

Die β -Oxybuttersäure stellt einen geruchlosen Syrup dar, welcher mit

1) MÖRNER, Skand. Arch. f. Physiol. 5; v. JAKSCH, klin. Diagnostik 4. Aufl.

2) Vergl. ferner SALKOWSKI, PELÜGER's Arch. 56.

3) Vergl. auch GEELMUYDEN, Zeitschr. f. anal. Chem. 35.

4) MINKOWSKI, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 18 u. 19; STADELMANN, ebenda 17; KÜLZ, Zeitschr. f. Biologie 20 u. 23.

Wasser, Alkohol und Aether sich leicht mischt. Die Säure ist optisch aktiv, und zwar levogyr, und sie wirkt also auf die Bestimmung des Zuckers im Harn durch Polarisation störend ein. Die Säure wird weder von Bleiessig noch von ammoniakalischem Bleiessig gefällt. Beim Sieden mit Wasser, besonders bei Gegenwart von einer Mineralsäure, zersetzt sich die Säure in die bei 71 bis 72° C. schmelzende α -Krotonsäure und Wasser: $\text{CH}_3 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH} = \text{H}_2\text{O} + \text{CH}_3 \cdot \text{CH} : \text{CH} \cdot \text{COOH}$. Bei der Oxydation mit Chromsäuremischung liefert sie Aceton.

Nachweis der β -Oxybuttersäure im Harn. Ist ein mit Hefe vergohrener Harn noch levogyr, so ist das Vorkommen von Oxybuttersäure wahrscheinlich. Zur weiteren Prüfung kann man nach KÜLZ den vergohrenen Harn zum Syrup verdunsten und nach Zusatz von dem gleichen Volumen konzentrierter Schwefelsäure direkt ohne Kühlung destilliren. Es wird hierbei α -Krotonsäure gebildet, welche überdestillirt und nach starkem Abkühlen des in einem Reagenzrohre aufgefangenen Destillates in Krystallen mit dem Schmelzpunkte $+ 72^\circ \text{C}$. sich absetzen kann. Erhält man keine Krystalle, so schüttelt man das Destillat mit Aether und prüft den Schmelzpunkt des nach Verdunsten des Aethers erhaltenen, mit Wasser gewaschenen Rückstandes. Bezüglich der Methode von MINKOWSKI, die Säure als Silbersalz zu isoliren, wird auf Archiv für exp. Path. und Pharm. Bd. 18, S. 35, oder FRESENI, Zeitschr. Bd. 24, S. 153, verwiesen.

Die *Harnprobe* EHRICH'S¹⁾. Von einer Lösung, welche im Liter 50 cem Salzsäure und 1 g Sulfanilsäure enthält, mischt man 250 cem mit 5 cem einer $\frac{1}{2}$ p. c. igen Lösung von Natriumnitrit (wobei also nur wenig des wirksamen Stoffes, des Sulfodiazobenzols, gebildet wird). Bei der Ausführung der Probe versetzt man den Harn mit dem gleichen Volumen dieser Mischung und übersättigt darauf mit Ammoniak. Normaler Harn wird hierbei gelb oder nach Zusatz von Ammoniak orange (aromatische Oxy Säuren können zuweilen nach einiger Zeit rothe Azokörper geben, welche die oberste Schicht des Phosphatsedimentes färben). In pathologischen Harnen tritt dagegen bisweilen (und dies ist die charakteristische Diazoreaktion) primäre Gelbfärbung mit exquisiter, sekundärer Rothfärbung bei Ammoniakzusatz und Rothfärbung des Schaumes auf. Die oberste Schicht des Sedimentes wird dann grünlich. Der Stoff, welcher diese Reaktion giebt, ist unbekannt, er soll aber besonders in dem Harn Typhuskranker vorkommen (EHRICH). Ueber die Bedeutung dieser Reaktion sind jedoch die Ansichten sehr getheilt.

Die sogen. ROSENBACH'SCHE Harnprobe, bei welcher der Harn beim Sieden unter Zusatz Tropfen um Tropfen von Salpetersäure burgunderroth wird und beim Schütteln einen blauerthen Schaum zeigt, beruht auf der Entstehung von Indigosubstanzen, besonders Indigroth²⁾.

Fett im Harn. *Chylurie* nennt man die Absonderung eines Harnes, welcher durch sein Aussehen und seinen Fettrichthum dem Chylus ähnlich ist. Er enthält ausserdem regelmässig Eiweiss, oft auch Fibrin. Die Chylurie kommt am häufigsten in den Tropenländern vor. *Lipurie*, d. h. die Ausscheidung von Fett mit dem Harn, kann theils mit theils ohne Albuminurie bei anscheinend gesunden Personen, bei Schwangeren und ferner bei gewissen Krankheiten, wie bei Diabetes, Phosphorvergiftung und Fettenartung der Nieren vorkommen.

Das Fett erkennt man gewöhnlich leicht mit dem Mikroskope. Man kann es auch mit Aether anschütteln, und unter allen Umständen kann man es durch Eindampfen des Harnes zur Trockne und Extraktion des Rückstandes mit Aether nachweisen.

Cholesterin ist auch mitunter bei Chylurie und in einigen anderen Fällen im Harn gefunden worden.

Leucin und Tyrosin. Diese Stoffe sind im Harn besonders bei akuter gelber Leberatrophie, bei akuter Phosphorvergiftung, schwerem Typhus und schweren Pocken gefunden worden.

¹⁾ Zeitschr. f. klin. Med. 5.

²⁾ Vergl. ROSIN in VIRCHOW'S Arch. 123.

Eigen-
schaften.

Nachweis
der Oxy-
buttersäure.

Die Ehrlich-
sche Harn-
probe.

Rosenbach's
Harnprobe.

Chylurie
und Lipurie.

Leucin und
Tyrosin.

Nachweis von Leucin und Tyrosin. Das als Sediment vorkommende Tyrosin kann mit dem Mikroskope erkannt werden; zum sicheren Nachweis ist jedoch das Umkrystallisiren desselben aus Ammoniak oder ammoniakhaltigem Alkohol nothwendig.

Zum Nachweis der beiden Stoffe, wenn sie im Harn in Lösung vorkommen, verfährt man auf folgende Weise. Den eiweissfreien Harn fällt man mit basischem Bleiacetat, entleitet das Filtrat mit Schwefelwasserstoff und konzentriert möglichst stark. Den Rückstand zieht man zur Entfernung des Harnstoffes mit kleinen Mengen absoluten Alkohols aus. Das Un- Nachweis
des Leucins
u. Tyrosins. gelöste kocht man mit schwächerem, ammoniakalischem Alkohol aus, filtrirt, dampft das Filtrat auf ein kleines Volumen ein und lässt zur Krystallisation stehen. Werden hierbei keine Tyrosinkrystalle erhalten, so verdünnt man mit Wasser, fällt noch einmal mit Bleiessig und verfährt dann wie oben. Scheiden sich zuletzt Tyrosinkrystalle ab, so werden sie abfiltrirt und das Filtrat zur Gewinnung von Leucinkrystallen noch weiter konzentriert.

Cystin, $(C_3H_6NSO_2)_2$. Dieser Stoff ist nach BAUMANN als das Disulfid
$$\begin{array}{c} H_3C \\ \diagdown \\ C \\ \diagup \\ H_2N \end{array} \begin{array}{c} \diagup \\ COOH \\ \diagdown \\ S \end{array} \begin{array}{c} HOOC \\ \diagup \\ S \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} \diagdown \\ CH_3 \\ \diagup \\ NH_2 \end{array}$$
, des schon oben (S. 494) erwähnten Cysteins, Cystin.

$C_3H_7NSO_2$, aufzufassen. Das Cystein selbst, $\begin{array}{c} H_3C \\ \diagdown \\ C \\ \diagup \\ H_2N \end{array} \begin{array}{c} \diagup \\ SH \\ \diagdown \\ COOH \end{array}$ ist α -Amidothiomilchsäure. Das Cystin geht durch Wasserstoff in statu nascendi in Cystein über, welches seinerseits durch Oxydation wieder in Cystin übergeht.

Im normalen Harn soll nach BAUMANN und GOLDMANN eine dem Cystin ähnliche Substanz in sehr kleiner Menge sich vorfinden. In grösseren Mengen kommt diese Substanz im Hundeharn nach Vergiftung mit Phosphor vor. Das Cystin selbst ist dagegen mit Sicherheit nur, und zwar sehr selten, in Harnkonkrementen und im pathologischen Harn, aus welchem es als Sediment sich ausscheiden kann, gefunden worden. Die Cystinurie kommt öfter bei Männern als bei Weibern vor und das Cystin scheint ein abnormes Spaltungsprodukt des Eiweisses zu sein. In dem Harn bei Cystinurie haben BAUMANN und UDRANSZKY die zwei Diamine, das *Kadaverin* (Pentamethyldiamin) und das *Putrescin* (Tetramethyldiamin), welche bei der Eiweissfäulniss entstehen, gefunden. Dieselben Diamine fanden sie bei der Cystinurie in dem Darminhalte, während Diamine in demselben unter normalen Verhältnissen nicht vorkommen. Die Verfasser nehmen deshalb an, dass zwischen der Diaminbildung im Darne durch eine eigenthümliche Fäulniss bei der Cystinurie und dieser letzteren selbst vielleicht ein gewisser Zusammenhang bestehe. Auch von STADTHAGEN und BRIEGER ist das Kadaverin im Harn bei Cystinurie gefunden worden. Ausser im Harn und Harnsteinen ist das Cystin in der Rindsniere, in der Leber von Pferd und Delphin (DRECHSEL) und in der Leber eines Säufers in Spuren gefunden worden. Bei der Verdauung von Fibrin mit Pankreas beobachtete KÜLZ ¹⁾ ein Mal das Auftreten von Cystin. Cystinurie.

Das Cystin krystallisirt in dünnen, farblosen, sechsseitigen Täfelchen. Es löst sich nicht in Wasser, Alkohol, Aether oder Essigsäure, löst sich aber in Mineralsäuren und Oxalsäure. Es löst sich ferner in Alkalien, auch in Am-

¹⁾ BAUMANN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 8. Hinsichtlich der Litteratur über Cystin vergl. man BRENZINGER, ebenda 16; BAUMANN und GOLDMANN, ebenda 12; B. und UDRÁNSKY, ebenda 13; STADTHAGEN und BRIEGER, Berlin. klin. Wochenschr. 1889; DRECHSEL, DU BOIS-REYMOND's Arch. 1891 und Zeitschr. f. Biologie 33; KÜLZ, ebenda 27.

moniak, nicht aber in Ammoniumkarbonat. Das Cystin ist optisch aktiv, und zwar stark linksdrehend. Kocht man Cystin mit Alkalilauge, so zersetzt es sich und liefert unter anderen Produkten Schwefelalkali, welches mit Bleiacetat oder Nitroprussidnatrium nachgewiesen werden kann. Beim Behandeln des Cystins mit Zinn und Salzsäure entwickelt es nur wenig Schwefelwasserstoff und geht in Cystein über. Schüttelt man eine Lösung von Cystin in überschüssiger Natronlauge mit Benzoylchlorid, so entsteht ein voluminöser Niederschlag von Benzoylcystin (BAUMANN und GOLDMANN). Beim Erhitzen auf einem Platinbleche schmilzt das Cystin nicht, fängt aber Feuer und verbrennt mit blaugrüner Flamme unter Entwicklung eines eigenthümlichen scharfen Geruches. Mit Salpetersäure erwärmt, löst sich das Cystin unter Zersetzung und hinterlässt beim Verdunsten einen rothbraunen Rückstand, der die Murexidprobe nicht giebt.

Eigen-
schaften und
Reaktionen.

Das salzsaure Cystein giebt mit Quecksilberchlorid einen in Wasser fast ganz unlöslichen Niederschlag von der Zusammensetzung $2(\text{C}_3\text{H}_7\text{NSO}_2) + 3\text{HgCl}_2$. Auf diesem Verhalten haben BAUMANN und BORISSOW¹⁾ eine Methode zur quantitativen Bestimmung des Cystins nach vorausgegangener Reduktion mit Zink und Chlorwasserstoff gegründet.

Cystein.

Aus Cystinsteinen stellt man das Cystin leicht dar durch Lösung in Alkalikarbonat, Ausfällung mit Essigsäure und Wiederauflösung in Ammoniak. Bei der spontanen Verdunstung des letzteren scheidet sich das Cystin krystallinisch aus. Das im Harn gelöste Cystin weist man bei Abwesenheit von Eiweiss und Schwefelwasserstoff durch Sieden mit Alkali und Prüfung mit Bleisalz oder Nitroprussidnatrium nach. Zur Isolirung des im Harn gelösten Cystins säuert man den Harn mit Essigsäure stark an. Den nach 24 Stunden gesammelten, cystinhaltigen Niederschlag digerirt man mit Salzsäure, von welcher Cystin und Calciumoxalat, nicht aber die Harnsäure, gelöst werden. Man filtrirt, übersättigt das Filtrat mit Ammoniumkarbonat und behandelt den Niederschlag mit Ammoniak, welches das Cystin löst, das Calciumoxalat dagegen ungelöst hinterlässt. Man filtrirt wiederum und fällt mit Essigsäure. Das gefällte Cystin erkennt man mit dem Mikroskope und an den obengenannten Reaktionen. Als Sediment erkennt man das Cystin mit dem Mikroskope. Man muss es jedoch durch Auflösung in Ammoniak und Ausfällung mit Essigsäure reinigen und näher untersuchen. Spuren von gelöstem Cystin kann man durch Darstellung von Benzoylcystin nach BAUMANN und GOLDMANN isoliren.

Darstellung
und Nach-
weis des
Cystins.

VII. Harnsedimente und Harnkonkremente.

Als Harnsediment bezeichnet man den mehr oder weniger reichlichen Bodensatz, welchen der gelassene Harn nach und nach absetzt. Dieser Bodensatz kann theils organisirte und theils nicht organisirte Bestandtheile enthalten. Die ersteren, welche Zellen verschiedner Art, Hefepilze, Bakterien, Spermatozoën, Harneylinder u. dergl. sind, müssen Gegenstand der mikroskopischen Untersuch-

Harn-
sedimente.

¹⁾ Zeitschr. f. physiol. Chem. 19.

ung werden, und die folgende Darstellung kann also nur auf die nicht organisierten Sedimente sich beziehen.

Wie schon oben (S. 417) erwähnt, kann der Harn gesunder Individuen zuweilen schon beim Harnlassen von Phosphaten trübe sein oder nach einiger Zeit durch ausgeschiedene Urate (Sedimentum lateritium) trübe werden. In der Regel ist der eben gelassene Harn klar und nach dem Erkalten zeigt er nur ein leichtes Wölkchen (Nubeola), welches aus Harnmukoid, einzelnen Epithelzellen, Schleimkörperchen und Uratkörnchen besteht. Lässt man den sauren Harn stehen, so kann er jedoch nach und nach verändert werden; er wird dunkler und setzt ein aus Harnsäure oder harnsauren Salzen und bisweilen auch aus Calciumoxalatkrystallen bestehendes Sediment ab, in welchem auch Hefepilze und Bakterien zuweilen zu sehen sind. Als Ursache dieser Veränderung, welche von früheren Forschern „saure Harngährung“ genannt wurde, betrachtet man allgemein eine Umsetzung des zweifach sauren Alkaliphosphates mit dem Bivate des Harnes. Hierbei entsteht einfach saures Phosphat und je nach Umständen saure Urate (Quadriurate) oder freie Harnsäure oder ein Gemenge von beiden¹⁾. Die Quadriurate können auch in Bivrat, welches in Lösung geht, und krystallisierende Harnsäure sich spalten.

Saure Harn-
gährung.

Früher oder später, bisweilen erst nach mehreren Wochen, verändert sich jedoch die Reaktion des ursprünglich sauren Harnes; sie wird neutral oder alkalisch. Der Harn ist nun in die „alkalische Gährung“ übergegangen, welche darin besteht, dass der Harnstoff durch niedere Organismen, den *Micrococcus ureae*, das *Bacterium ureae* und auch andere Bakterien in Kohlensäure und Ammoniak zersetzt wird. Aus dem *Micrococcus ureae* hat MUSCULUS²⁾ ein in Wasser lösliches, Harnstoff spaltendes Enzym isolieren können. Während der alkalischen Gährung können auch flüchtige Fettsäuren, besonders Essigsäure, hauptsächlich durch eine Gährung der Kohlehydrate des Harnes entstehen (SALKOWSKI³⁾). Eine Gährung, durch welche Salpetersäure zu salpetriger Säure reduziert wird, und eine andere, bei welcher Schwefelwasserstoff entsteht, kommen auch bisweilen vor.

Alkalische
Gährung.

Ist die alkalische Gährung nur so weit vorgeschritten, dass die Reaktion neutral geworden ist, so findet man in dem Sedimente oft Reste von Harnsäurekrystallen, bisweilen mit prismatischen Krystallen von Alkaliurat besetzt, dunkelgefärbte Kügelchen von Ammoniumurat, oft auch Calciumoxalatkrystalle und zuweilen auch krystallisiertes Calciumphosphat. Besonders charakteristisch für die alkalische Gährung sind Krystalle von Ammoniummagnesiumphosphat (Trippelphosphat) und die Ammoniumuratkügelchen. Bei der alkalischen Gährung wird der Harn blasser und oft mit einer dünnen Haut überzogen, welche amorphes Calciumphosphat mit glitzernden Trippelphosphatkrystallen und zahllose Mikroorganismen enthält.

Die alkali-
sche Harn-
gährung.

1) Vergl. HUPPERT-NEUBAUER, 10. Aufl. und A. RITTER, Zeitschr. f. Biologie 35.

2) MUSCULUS, PFLÜGER's Arch. 12.

3) SALKOWSKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. 13.

Nicht organisirte Sedimente.

Harnsäure. Die Harnsäure kommt im sauren Harne als gefärbte Krystalle vor, welche theils an ihrer Form und theils an ihrer Eigenschaft, die Murexidprobe zu geben, erkenntlich sind. Beim Erwärmen des Harnes werden Harnsäure. sie nicht gelöst. Bei Zusatz von Alkalilauge zu dem Sedimente lösen sich die Krystalle dagegen, und wenn man einen Tropfen dieser Lösung auf dem Objektglase mit Salzsäure versetzt, so erhält man die mit dem Mikroskope leicht zu erkennenden kleinen Harnsäurekrystalle.

Saure Urate. Dieses, nur im sauren oder neutralen Harne vorkommende Sediment ist amorph, lehmgelb, ziegelroth, rosafarbig oder braunroth. Von anderen Sedimenten unterscheidet es sich dadurch, dass es beim Erwärmen des Harnes sich löst. Es giebt die Murexidprobe und scheidet nach Zusatz von Urate, Salzsäure mikroskopisch kleine Harnsäurekrystalle ab. Krystallisirtes Alkaliurat kommt selten im Harne vor und in der Regel nur in solchem, welcher in Folge der alkalischen Gährung neutral, aber noch nicht alkalisch geworden ist. Die Krystalle sind denen des neutralen Calciumphosphates ziemlich ähnlich, werden aber von Essigsäure nicht gelöst, sondern geben damit eine Trübung von kleinen Harnsäurekrystallen.

Ammoniumurat kann zwar bei neutraler Reaktion, bei der alkalischen Gährung eines vorher stark sauren Harnes, in dem Sedimente vorkommen, ist aber eigentlich nur für den ammoniakalisch reagirenden Harn charakteristisch. Das Sediment besteht aus gelb- oder braungefärbten, runden, häufig mit stachel- Ammonium-urat. förmigen Prismen besetzten und in Folge hiervon stechapfelähnlichen, ziemlich grossen Kugeln. Es giebt die Murexidprobe. Von Alkalien wird es unter Ammoniakentwicklung gelöst und nach Zusatz von Salzsäure scheiden sich aus der Lösung Harnsäurekrystalle ab.

Calciumoxalat kommt als Sediment am häufigsten als kleine, glänzende, stark lichtbrechende Quadratoktaëder vor, welche bei mikroskopischer Besichtigung an die Form eines Briefcouvertes erinnern. Die Krystalle können wohl nur mit kleinen, nicht völlig ausgebildeten Krystallen von Ammoniummagnesiumphosphat verwechselt werden. Von diesen unterscheiden sie sich jedoch leicht durch Unlöslichkeit in Essigsäure. Das Oxalat kann auch als platte, ovale oder fast kreisrunde Scheiben mit centraler Grube vorkommen, welche, von der Seite gesehen, sanduhrförmig sind. Oxalsaurer Kalk kann als Sediment in saurem sowohl wie in neutralem oder alkalischem Harne vorkommen. Die Menge Calcium-oxalat. des im Harne als Sediment sich ausscheidenden Calciumoxalates hängt nicht nur von dem Gehalte des Harnes an diesem Salz, sondern auch von dem Säuregrade desselben ab. Das Lösungsmittel des Oxalates im Harne scheint das zweifach saure Alkaliphosphat zu sein, und mit einem grösseren Gehalte an solchem Salz kann auch mehr Oxalat in Lösung gehalten werden. Wenn, wie oben (S. 527) erwähnt, beim Stehen des Harnes aus dem zweifach sauren ein-

fach saures Phosphat gebildet wird, kann demnach ein entsprechender Theil des Oxalates als Sediment sich ausscheiden.

Calciumkarbonat kann in reichlicher Menge als Sediment im Harne der Pflanzenfresser auftreten. Im Harne des Menschen kommt es als Sediment nur in geringer Menge vor, und zwar nur im alkalisch reagirenden Harne. Es hat entweder fast dasselbe Aussehen wie das amorphe Calciumoxalat oder es kommt in etwas grösseren, konzentrisch gestreiften Kugeln vor. Es löst sich, zum Unterschied von dem oxalsauren Kalk, in Essigsäure unter Gasentwicklung. Es ist nicht gelb oder braungefärbt wie das Ammoniumurat und giebt nicht die Murexidprobe.

Calciumkarbonat.

Calciumsulfat kommt sehr selten als Sediment in stark saurem Harne vor. Es tritt in langen, dünnen, farblosen Nadeln oder meist zu Drusen vereinigten, schieb abgeschnittenen Tafeln auf.

Calciumphosphat. Das nur im alkalischen Harne sich vorfindende Calciumtriphosphat, $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, ist stets amorph und kommt theils als ein farbloses, sehr feines Pulver und theils als eine aus sehr feinen Körnchen bestehende Haut vor. Von amorphen Uraten unterscheidet es sich dadurch, dass es ungefärbt ist, in Essigsäure sich löst, beim Erwärmen des Harnes aber ungelöst bleibt. Das Calciumdiphosphat, $\text{CaHPO}_4 + 2\text{H}_2\text{O}$, kommt in neutralem oder nur sehr schwach saurem Harne vor. Man findet es theils in der den Harn überziehenden, dünnen Haut und theils in dem Sedimente. Es krystallisirt in einzelnen oder sich kreuzenden oder zu Drusen angeordneten, farblosen, keilförmigen, an dem breiten Ende schieb abgeschnittenen Krystallen. Von krystallisirtem Alkaliurat unterscheiden sich diese Krystalle am leichtesten dadurch, dass sie in verdünnten Säuren ohne Rückstand löslich sind und die Murexidprobe nicht geben.

Calciumphosphate.

Ammoniummagnesiumphosphat. Trippelphosphat, phosphorsaure Ammon-Magnesia, kann zwar in amphoter reagirendem Harne bei Gegenwart einer genügenden Menge Ammonsalze sich ausscheiden, ist aber sonst für den durch alkalische Gährung ammoniakalisch gewordenen Harn charakteristisch. Die Krystalle sind so gross, dass sie mit unbewaffnetem Auge als farblose, glitzernde Punkte in dem Sedimente, an der Wand des Gefässes und in der Haut an der Oberfläche des Harnes leicht gesehen werden können. Das Salz stellt grosse, prismatische Krystalle des rhombischen Systemes (Sargdeckel) dar, welche in Essigsäure löslich sind. Amorphes *Magnesiumtriphosphat*, $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$, kommt neben Calciumtriphosphat in einem, durch fixe Alkalien alkalischen Harne vor. In selteneren Fällen hat man auch krystallisirtes Magnesiumphosphat, $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2 + 22\text{H}_2\text{O}$ als stark lichtbrechende, längliche rhombische Tafeln im Menschenharne (auch im Pferdeharne) beobachtet.

Trippelphosphat und Magnesiumphosphat.

Kyestein hat man eine Haut genannt, welche nach einiger Zeit auf der Oberfläche des Harnes auftritt. Diese Haut, welche früher als für den Harn Schwangerer charakteristisch angesehen wurde, enthält allerlei Elemente, wie Pilze, Vibrionen, Epithelzellen u. s. w. Oft enthält sie auch Erdphosphate und Trippelphosphatkrystalle.

Kyestein.

Als seltener Sedimente sind zu bezeichnen: *Cystin*, *Tyrosin*, *Hippursäure*, *Xanthin*, *Hämatoidin*. In alkalischem Harne können auch durch eine Zersetzung der Indoxylglukuronsäure blaue Kryställchen von *Indigo* auftreten.

Seltener Harnsedimente.

Harnkonkremente.

Harngries
und Harn-
konkre-
mente.

Ausser gewissen pathologischen Harnbestandtheilen können an der Entstehung der Harnkonkremente sämtliche diejenigen Harnbestandtheile sich theiligen, welche überhaupt als Sedimente im Harn vorkommen können. Als einen wesentlichen Unterschied zwischen einem amorphen oder krystallinischen Harnsedimente einerseits und Harngries oder grösseren Konkrementen andererseits giebt jedoch EBSTEIN¹⁾ das Vorkommen eines organischen Gerüstes in diesen letzteren an. Wie die in einem normalen, sauren, und die in einem gährenden, alkalischen, Harn auftretenden Sedimente verschiedenartig sind, so sind auch die unter entsprechenden Verhältnissen auftretenden Harnkonkremente ebenfalls verschiedenartig.

Primäre und
sekundäre
Stein-
bildung.

Findet die Entstehung eines Konkrementes und der weitere Zuwachs desselben in einem unzersetzten Harn statt, so nennt man dieses primäre Steinbildung. Wenn der Harn dagegen in alkalische Gährung übergeht und das dabei gebildete Ammoniak durch Ausfällung von Ammoniumurat, Trippelphosphat und Erdphosphaten zu einer Steinbildung Veranlassung giebt, so nennt man dies sekundäre Steinbildung. Eine solche findet z. B. statt, wenn ein Fremdkörper in der Blase zum Katarrh mit alkalischer Gährung des Harnes führt.

Kerne der
Harnsteine.

Man unterscheidet zwischen dem Kerne oder den Kernen, wenn solche zu sehen sind, und den verschiedenen Schichten eines Konkrementes. Die Kerne können in verschiedenen Fällen wesentlich verschiedenartig sein, nicht sehr selten bestehen sie aber aus in die Blase hinein gelangten fremden Körpern. Die Steine können ein- oder mehrkernig sein. In einer von ULTMANN gemachten Zusammenstellung von 545 Fällen von Blasensteinen bestand der Kern in 80,9 p. c. sämtlicher Fälle aus Harnsäure (und Uraten), in 5,6 p. c. aus Calciumoxalat, in 8,6 p. c. aus Erdphosphaten, in 1,4 p. c. aus Cystin und in 3,3 p. c. aus einem fremden Körper.

Einfache,
zusammen-
gesetzte und
metamor-
phosirte
Harnsteine.

Während des Zuwachses eines Konkrementes ereignet es sich oft, dass durch irgend eine Ursache statt der ursprünglich steinbildenden Substanz eine andere als eine neue Schicht sich ablagert. Ausserhalb dieser kann dann eine neue Schicht der früheren Substanz sich ablagern und so weiter. Auf diese Weise können aus einem ursprünglich einfachen Steine Konkreme mit abwechselnden Schichten verschiedenartiger Substanz, sogen. zusammengesetzte Steine, entstehen. Solche Konkreme entstehen immer, wenn eine primäre Steinbildung in eine sekundäre umschlägt. Durch anhaltende Einwirkung eines alkalischen, eiterhaltigen Harnes können in einem ursprünglich primären Harnsteine die primären Bestandtheile zum Theil aufgelöst und durch Phosphate ersetzt werden. Auf diese Weise entstehen sogen. metamorphosirte Harnsteine.

¹⁾ EBSTEIN, Die Natur und Behandlung der Harnsteine. Wiesbaden 1884.

Harnsäurekonkremente sind sehr häufig. Sie haben eine sehr wechselnde Grösse und Form. Die Grösse der Blasensteine schwankt von der einer Erbse oder Bohne zu der eines Gänseeies. Die Harnsäuresteine sind stets gefärbt, am häufigsten sind sie graugelb, gelbbraun oder blass rothbraun. Die Oberfläche ist zuweilen ganz eben und glatt, zuweilen dagegen rauh oder kleinhöckerig. Nächst den Oxalatsteinen sind die Harnsäuresteine die härtesten. Die Bruchfläche zeigt regelmässig konzentrische, zugleich stark gefärbte Schichten, welche oft schalenartig sich ablösen. Diese Steine entstehen primär. Schichten von Harnsäure wechseln bisweilen mit anderen Schichten primärer Steinbildung, am häufigsten mit Schichten von Calciumoxalat, ab. Die nicht zusammengesetzten Harnsäuresteine hinterlassen beim Verbrennen auf dem Platinbleche fast keinen Rückstand. Sie geben die Murexidprobe, zeigen aber bei Einwirkung von Natronlauge keine nennenswerthe Ammoniakentwicklung.

Harnsäure-
konkre-
mente.

Ammoniumuratsteine sollen als primäre Steine bei neugeborenen oder säugenden Kindern, selten bei Erwachsenen, vorkommen. Als sekundäre Ablagerung kommt das Ammoniumurat weit häufiger vor. Die primären Steine sind klein mit einer blassgelben oder mehr dunkelgelben Oberfläche. Feucht sind sie fast teigig weich; in trockenem Zustande sind sie erdig, leicht zu einem blassen Pulver zerfallend. Sie geben die Murexidprobe und entwickeln mit Natronlauge viel Ammoniak.

Ammonium-
uratsteine.

Calciumoxalatkonkremente sind nächst den Harnsäurekonkrementen die häufigsten. Sie sind entweder glatt und klein (Hansamensteine) oder grösser, bis zur Grösse eines Hühnereies, mit rauher, höckeriger oder selbst mit Zacken besetzter Oberfläche (Maulbeersteine). Diese Konkremeente rufen leicht Blutungen hervor, und aus diesem Grunde haben sie oft eine aus zersetztem Blutfarbstoff dunkelbraun gefärbte Oberfläche. Unter den beim Menschen vorkommenden Konkremeenten sind diese die härtesten. Sie werden von Salzsäure ohne Gasentwicklung, nicht aber von Essigsäure gelöst. Nach mässigem Erhitzen des Pulvers löst es sich dagegen in Essigsäure unter Aufbrausen. Nach hinreichend starkem Glühen reagirt das Pulver von gebildetem Aetzkalk alkalisch.

Calciumoxa-
latsteine.

Phosphatsteine. Diese, welche meist aus einem Gemenge der normalen Phosphate der alkalischen Erden mit Trippelphosphat bestehen, können sehr gross werden. Sie sind in der Regel sekundär und enthalten ausserdem auch etwas Ammoniumurat und Calciumoxalat. Aus einem Gemenge dieser drei Bestandtheile, Erdphosphate, Trippelphosphat und Ammoniumurat, bestehen gewöhnlich die um einen Fremdkörper als Kern entstandenen Konkremeente. Die Farbe ist wechselnd, weiss, schmutzig weiss, blassgelb, bisweilen violett oder lilafarbig (aus Indigroth). Die Oberfläche ist stets rauh. Steine aus Trippelphosphat allein sind selten. Sie sind gewöhnlich klein mit körniger oder strahlig krystallinischer Bruchfläche. Steine aus einfach saurem Calciumphosphat sind selten. Sie sind weiss und besitzen ein schön krystallinisches Gefüge. Die Phosphatsteine sind nicht verbrennlich, das Pulver löst sich in Säuren ohne Aufbrausen

Phosphat-
steine.

und die Lösung giebt die Reaktionen der Phosphorsäure und der alkalischen Erden. Die trippelphosphathaltigen Konkremeute entwickeln nach Alkalizusatz Ammoniak.

Konkremente aus kohlensaurem Kalk kommen hauptsächlich bei Pflanzenfressern vor. Beim Menschen sind sie selten. Sie besitzen zumeist eine kreideartige Beschaffenheit und sind gewöhnlich weisslich gefärbt. Von Säuren werden sie unter Aufbrausen fast vollständig oder jedenfalls zum grössten Theil gelöst.

Die **Cystinsteine** sind selten. Sie entstehen primär, sind von wechselnder Grösse, können aber die Grösse eines Hühneries erreichen. Sie haben eine glatte oder höckerige Oberfläche, sind weiss oder mattgelb, auf dem Bruche krystallinisch. Sie sind wenig hart, verbrennen auf einem Platinbleche fast vollständig mit bläulicher Flamme und geben die obengenannten Cystinreaktionen.

Die **Xanthinsteine** sind sehr selten. Sie sind ebenfalls primär, von der Grösse einer Erbse bis zu der eines Hühneries. Sie sind mattweiss, gelbbraun oder zimtbraun, mässig hart, auf dem Bruche amorph und nehmen beim Reiben Wachsglanz an. Auf dem Platinbleche verbrennen sie vollständig. Sie geben die (mit der Murexidprobe nicht zu verwechselnde) Xanthinprobe mit Salpetersäure und Alkali.

Die **Urostealithe** sind nur wenige Male beobachtet worden. In feuchtem Zustande sind sie bei Körpertemperatur weich, elastisch; getrocknet sind sie dagegen spröde mit amorpher Bruchfläche und Wachsglanz. Auf dem Platinbleche verbrennen sie mit leuchtender Flamme und entwickeln dabei einen Geruch nach Harz, Schellack oder dergleichen. Ein solches, von KRUKENEERG¹⁾ untersuchtes Konkrement bestand aus Paraffin, von einer, vom Patienten zum Sondiren benutzten Paraffinbougie herrührend. Vielleicht sind auch in anderen Fällen beobachtete Urostealithe eines ähnlichen Ursprunges gewesen, obwohl diejenige Substanz, aus welcher sie bestanden, nicht näher untersucht worden ist. Von HORBACZEWSKI²⁾ sind indessen neuerdings in einem Falle Urostealithe analysirt worden, die allem Anscheine nach in der Blase selbst gebildet waren. Die Steine enthielten 25 p. m. Wasser, 8 p. m. anorg. Stoffe, 117 p. m. in Aether unlösliche und 850 p. m. in Aether lösliche organische Stoffe, darunter 515 p. m. freie Fettsäuren, 335 p. m. Fett und Spuren von Cholesterin. Die Fettsäuren bestanden aus einem Gemische von Stearinsäure, Palmitinsäure und wahrscheinlich Myristinsäure.

HORBACZEWSKI²⁾ hat ferner auch einen Blasenstein analysirt, welcher 958,7 p. m. Cholesterin enthielt.

Fibrinkonkremente kommen zuweilen vor. Sie bestehen aus mehr oder weniger veränderten Fibrinkoageln. Bei dem Verbrennen entwickeln sie einen Geruch nach verbranntem Horn.

Die **chemische Untersuchung der Harnsteine** ist von grosser praktischer Bedeutung. Damit eine solche Untersuchung wirklich belehrend werde, ist es jedoch nothwendig, die verschiedenen Schichten, welche ein Harnkonkrement zusammensetzen, gesondert zu untersuchen. Zu dem Zwecke sägt man das mit Papier umwickelte Konkrement mit einer feinen Säge so durch, dass auch der Kern durchgesägt und zugänglich wird. Darauf schält man die verschiedenen Schichten ab oder man schabt — wenn der Stein aufbewahrt werden soll — von jeder Schicht eine für die Untersuchung genügende Menge Pulver ab. Dieses Pulver prüft man darauf durch Erhitzen auf dem Platinbleche, wobei man jedoch nicht übersehen darf, dass einerseits wohl nie ein Konkrement ganz vollständig verbrennlich, und andererseits ein Konkrement wohl nie dermassen frei von organischer Substanz ist, dass es beim Erhitzen gar nicht verkohlt. Man legt also kein zu grosses Gewicht auf einen sehr unbedeutenden unverbrennlichen Rückstand oder einen sehr unbedeutenden Gehalt an organischer Substanz, sondern man sieht das Konkrement im ersteren Falle als vollständig verbrennlich, im letzteren als unverbrennlich an.

Wenn das Pulver zum grossen Theil verbrennlich ist, dabei aber einen

1) Chem. Untersuch. z. wissensch. Med. 2. Cit. nach MALY's Jahresber. 19. S. 422.

2) Zeitschr. f. physiol. Chem. 18.

nicht unbedeutenden, unverbrennlichen Rückstand hinterlässt, so enthält das fragliche Pulver in der Regel harnsaure Salze mit anorganischen Stoffen gemengt. In einem solchen Falle zieht man die Urate mit kochendem Wasser aus und untersucht darauf das Filtrat auf Harnsäure und die zu erwartenden Basen. Den Rückstand prüft man nach dem folgenden Schema von HELLER, welches überhaupt, wenigstens zur orientirenden Untersuchung von Harnsteinen, sehr zweckmässig ist. Bezüglich der mehr detaillirten Untersuchung wird auf ausführlichere Handbücher hingewiesen.

Chemische
Unter-
suchung der
Harnsteine.

Beim Erhitzen auf dem Platinbleche ist das Pulver

	Nicht verbrennlich		Verbrennlich	
	Das Pulver, mit Salzsäure behandelt,		Mit Flamme	Ohne Flamme
	braust nicht	braust		
	Das mässig verglimmte Pulver mit Salzsäure behandelt			Das Pulver giebt die Murexidprobe
	Das native Pulver giebt mit wenig Kalilauge befeuchtet	braust		Das native Pulver giebt kalt mit wenig Kalilauge versetzt
Trippelphosphat (genügend mit unbestimmten Mengen Erphosphate)	reichlich Ammoniak. Das Pulver löst sich in Essigsäure oder Salzsäure. Die Lösung wird von Ammoniak krystallinisch gefällt		Die Flamme gelb, anhaltend. Geruch nach verbrannten Eiern. In Aether und Alkohol unlöslich. In Kalilauge durch Hitze löslich. Daraus durch Essigsäure weiss färbbar unter Schwefelwasserstoffentwicklung	
Knochenmilch (phosphorsaurer Kalk und Magnesia).	kein, höchstens Spuren Ammoniak. Das Pulver löst sich in Essigsäure oder Salzsäure. Die Lösung wird durch Ammoniak amorph gefällt		Die Flamme gelb, heftig, anhaltend. Geruch nach Harz oder Schmelz beim Verbrennen. Das Pulver in Alkohol und Aether löslich	starke Ammoniakreaktion
Oxalsaurer Kalk.				keine nennenswerthe Ammoniakreaktion
Kohlensaurer Kalk.				
Fibrin.				
Urostearin.				
Cystin.			Die Flamme bläulich matt, kurz brennend. Geruch eigenthümlich, scharf. Das Pulver löst sich in Ammoniak und scheidet sich nach dem freiwilligen Verhinsten als sechsstrichtige Tafeln aus	
Xanthin.			Giebt die Murexidprobe nicht Das Pulver löst sich in Salpetersäure ohne Aufbrausen. Der eingetrocknete gelbe Rückstand wird von Alkalien orange, beim Erwärmen schön roth	
Harnsaurer Ammoniak				
Harnsäure.				

Sechzehntes Kapitel.

Die Haut und ihre Ausscheidungen.

In dem Bau der Haut des Menschen und der Wirbelthiere gehen mehrere verschiedenartige, schon in dem Vorhergehenden abgehandelten Gewebe und Gewebsbestandtheile, wie die Epidermisbildungen, das Binde- und Fettgewebe, die Nerven, Muskeln u. s. ein. Von besonderem Interesse sind unter diesen die verschiedenen Horngebilde, Haare, Nägel u. s. w., deren Hauptbestandtheil, das Keratin, schon in einem vorigen Kapitel (Kap. 2) besprochen worden ist.

Die Zellen der Horngebilde zeigen je nach dem Alter derselben eine verschiedene Resistenz gegen chemische Reagenzien, besonders fixe Alkalien. Je jünger die Hornzellen sind, um so weniger widerstehen sie der Einwirkung der letzteren; mit zunehmendem Alter werden sie dagegen resistenter, und die Zellmembranen vieler Hornbildungen sind in Alkalilauge fast unlöslich. Das Keratin kommt in den Horngebilden mit anderen Stoffen, von denen es schwer zu isoliren ist, gemengt vor. Unter diesen Stoffen nehmen die Mineralbestandtheile in mehreren Fällen durch ihre Menge einen hervorragenden Platz ein. Die Haare hinterlassen bei ihrer Verbrennung 5—70 p. m. Asche, welche in 1000 Theilen 230 Theile Alkalisulfat, 140 Theile Calciumsulfat, 100 Theile Eisenoxyd und sogar 400 Theile Kieselsäure enthalten kann. Die dunklen Haare scheinen im Allgemeinen, aber nicht immer, bei der Verbrennung mehr Eisenoxyd als die blonden zu liefern. Die Nägel sind reich an Calciumphosphat und die Federn reich an Kieselsäure, die nach DRECHSEL¹⁾ wenigstens zum Theil in organischer Bindung als ein Ester sich vorfindet.

Verhalten
der Epider-
misgebilde.

Die in dem Stratum granulosum der Haut vorkommenden Körnchen bestehen aus einer Substanz, die man *Eleidin* genannt hat und die man als eine Zwischenstufe bei der Umbildung des Protoplasmas in Keratin betrachtet. Die chemische Natur dieser Substanz ist indessen unbekannt.

Die Haut der Evertebraten ist in einzelnen Fällen Gegenstand chemischer Untersuchung gewesen, und auch bei diesen Thieren hat man mehrere Substanzen gefunden, welche einer, wenn auch weniger eingehenden Besprechung

1) Centralbl. f. Physiol. **II**. S. 361.

werth sein dürften. Unter diesen Stoffen sind besonders das im Mantel der Tunicaten gefundene *Tunicin* und das in den Kutikulargebilden der rückgratslosen Thiere sehr verbreitete *Chitin* hervorzuheben.

Tunicin. Nach den Untersuchungen von AMERONN scheint die Cellulose in dem Thierreiche bei Arthropoden und Mollusken ziemlich verbreitet vorzukommen. Als Bestandtheil der Mäntel der *Tunicaten* ist sie schon lange bekannt, und diese animalische Cellulose wurde von BERTHELOT *Tunicin* genannt. Nach den neuesten Untersuchungen von WINTERSTEIN scheint kein bestimmter Unterschied zwischen *Tunicin* und vegetabilischer Cellulose zu bestehen. Beim Sieden mit verdünnter Säure liefert das *Tunicin*, wie FRANCHIMONT¹⁾ behauptete und WINTERSTEIN später konstatarie, Traubenzucker.

Chitin. *Chitin* ist bei Wirbelthieren nicht gefunden worden. Bei den Evertibraten soll das *Chitin* angeblich bei mehreren Thierklassen vorkommen; mit Sicherheit dürfte jedoch das echte, typische *Chitin* nur bei den Gliederthieren, bei welchen es den organischen Hauptbestandtheil der Schalen u. s. w. darstellt, gefunden sein. Nach den Untersuchungen von KRAWKOW²⁾ soll das *Chitin* in Schalen u. s. w. nicht frei, sondern in Verbindung mit einer anderen, wahrscheinlich eiweissartigen Substanz vorkommen. *Chitin* kommt ebenfalls nach GILSON und WINTERSTEIN³⁾ in einigen Pilzen vor.

Die Zusammensetzung des *Chitins* ist nach SUNDWIK wahrscheinlich $C_{60}H_{100}N_8O_{38} + n(H_2O)$, wobei n zwischen 1 und 4 wechseln kann, und es ist nach ihm wahrscheinlich ein Aminderivat eines Kohlehydrates von der allgemeinen Formel $n(C_{12}H_{20}O_{10})$. Nach KRAWKOW zeigt *Chitin* verschiedener Abstammung ein ungleiches Verhalten zu Jod, und er nimmt deshalb eine ganze Gruppe von verschiedenen *Chitinen* an, die Aminderivate verschiedener Kohlehydrate, wie Glukose, Glykogen, Dextrine u. s. w. sein sollen. Nach ZANDER⁴⁾ dagegen soll es nur zwei *Chitine* geben, von denen das eine durch Jod und Chlorzink violett, das andere braun gefärbt wird.

Das *Chitin* wird beim Kochen mit Mineralsäuren zersetzt und liefert dabei, wie LEDDERHOSE gezeigt hat, Glukosamin und Essigsäure. SCHMIEDEBERG⁵⁾ findet es deshalb wahrscheinlich, dass das *Chitin* eine Acetyllessigsäureverbindung des Glukosamins sei. Wenn, wie oben S. 324 angegeben wurde, die Chondroitinschwefelsäure, wie es durch die Untersuchungen SCHMIEDEBERG's wahrscheinlich geworden ist, ebenfalls eine Glukosamingruppe enthält, so würde also, wie SCHMIEDEBERG hervorhebt, das Glukosamin die Brücke herstellen, die von dem *Chitin* der niederen Thiere zum Knorpel der höher organisirten Geschöpfe hinüberleitet.

In trockenem Zustande ist das *Chitin* eine weisse, spröde Masse von der Form der ursprünglichen Gewebsbestandtheile. In siedendem Wasser, in Alko-

1) AMERONN, MALY's Jahresber. **20**; BERTHELOT, Annal. de Chim. et Phys. **56**, Compt. rend. **47**. WINTERSTEIN, Zeitschr. f. physiol. Chem. **18**; FRANCHIMONT, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. **12**.

2) Zeitschr. f. Biologie **29**.

3) GILSON, Compt. rend. **120**; WINTERSTEIN, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. **27** u. **28**.

4) SUNDWIK, Zeitschr. f. physiol. Chem. **5**; ZANDER, PFLÜGER's Arch. **66**.

5) LEDDERHOSE, Zeitschr. f. physiol. Chem. **2** u. **4**; SCHMIEDEBERG, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **28**.

hol, Aether, Essigsäure, verdünnten Mineralsäuren und verdünnten Alkalien ist es unlöslich. Von konzentrierten Säuren wird es gelöst. Von kalter konzentrierter Salzsäure wird es ohne Zersetzung gelöst, von siedender Salzsäure wird es zersetzt. Wenn man das Chitin in konzentrierter Schwefelsäure löst, die Lösung in siedendes Wasser eintröpfelt und dann wieder kocht, so erhält man eine Substanz (Glukosamin, Chitosamin), welche Kupferoxydhydrat in alkalischer Lösung reduziert. Beim Erhitzen von Chitin mit Alkali und ein wenig Wasser — auf 180° C. — entsteht, wie HOPPE-SEYLER und ARAKI¹⁾ gezeigt haben, unter Abspaltung von Essigsäure eine neue Substanz, das *Chitosan* $C_{14}H_{26}N_2O_{10}$, welches die Form des ursprünglichen Chitins unverändert behält. Das Chitosan wird von verdünnten Säuren, auch Essigsäure, gelöst; von verdünnter Jodlösung wird es violett gefärbt. Von Salzsäure wird es in Essigsäure und Glukosamin gespalten. Beim Erhitzen mit Essigsäureanhydrid wird es in eine chitinähnliche Substanz übergeführt, die indessen nicht mit dem Chitin identisch ist und mindestens drei Acetylgruppen enthält. Zu Jod oder zu Jod und Schwefelsäure verhalten sich die Chitine etwas verschieden, indem einige von ihnen rotbraun, bezw. blau oder violett, andere dagegen nicht gefärbt werden (KRAWKOW).

Eigenschaften.

Chitin.

Das Chitin kann aus Insektenflügeln oder aus Hummer- und Krebspanzern, aus den letzteren nach vorgängiger Extraktion der Kalksalze mit einer Säure, leicht hergestellt werden. Man kocht die Flügel oder Schalen mit Alkalilauge, bis sie weiss geworden sind, wäscht dann mit Wasser, darauf mit verdünnter Säure und Wasser aus und extrahiert zuletzt mit Alkohol und Aether. Löst man das so gewonnene Chitin in kalter, konzentrierter Schwefelsäure und verdünnt mit kaltem Wasser, so scheidet sich das aus der Verbindung mit dem anderen Stoffe (Eiweiss) frei gemachte, reine Chitin aus (KRAWKOW).

Darstellung.

Das Chitosamin, Glukosamin, ist in neuerer Zeit theils von DE BRUYN und VAN EKENSTEIN und theils von BREUER²⁾ in freiem Zustande krystallinisch dargestellt worden. Es ist ausserordentlich leicht löslich in Wasser, schwer löslich in kaltem und heissem Aethyl- und kaltem Methylalkohol. In Chloroform und Aether ist es unlöslich. Es ist rechtsdrehend, wirkt stark reduzierend und zersetzt sich sehr leicht. Mit essigsäurem Phenylhydrazin giebt es Phenylglukosazon. In methylalkoholischer Lösung setzt es allmählich eine krystallinische Substanz ab, welche identisch ist mit derjenigen, welche langsam in einer Lösung von Fruktose in methylalkoholischem Ammoniak sich bildet. Die Entstehung dieser, von DE BRUYN und EKENSTEIN Fruktosamin genannten Substanz, welche mit Salzsäure keine Verbindung giebt, beweist nach den genannten Forschern, dass der Zucker, wovon das Chitosamin ein Derivat ist, in Zusammenhang mit dem gewöhnlichen Fruchtzucker steht (vergl. S. 73).

Chitosamin.

Das salzsaure Chitosamin erhält man leicht durch Sieden des Chitins (Hummerschalen) mit starker Salzsäure.

Hyalin nennt man den organischen Hauptbestandtheil der Wand der Echinokokkuscystenwände. In chemischer Hinsicht steht es dem Chitin nahe oder zwischen ihm und dem Eiweiss. In den älteren, mehr durchsichtigen Blasen ist es ziemlich frei von Mineralstoffen, in jüngeren Blasen soll es dagegen eine grössere Menge (16 p. c.) Kalksalze (Karbonate, Phosphate und Sulfate) enthalten.

Hyalin.

Die Zusammensetzung ist nach LÜCKE³⁾

	C	H	N	O
Für ältere Blasen	45,3	6,5	5,2	43,0
Für jüngere Blasen	44,1	6,7	4,5	44,7

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. 20.

2) DE BRUYN und EKENSTEIN, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 31. S. 2476; BREUER, ebenda S. 2193.

3) VIRCHOW'S Arch. 19.

Durch die Abwesenheit von Schwefel wie auch durch seine Eigenschaft, beim Sieden mit verdünnter Schwefelsäure eine reduzierende, gährungsfähige, rechtsdrehende Zuckerart in grösserer Menge (50 p. c.) zu geben, unterscheidet es sich von dem Keratin einerseits und dem Eiweiss andererseits. Durch die Eigenschaft, von Kali- oder Natronlauge oder von verdünnten Säuren allmählich gelöst zu werden, wie auch durch Löslichkeit beim Erhitzen mit Wasser auf 150° C. unterscheidet es sich von dem Chitin.

Die *Furbstoffe der Haut und der Horngebilde* sind verschiedener Art, aber nur wenig studirt. Die im MALPIGHI'schen Schleimnetz, besonders bei Negern, und in den Haaren vorkommenden schwarzen oder braunen Pigmente gehören zu der Gruppe von Farbstoffen, welchen man den Namen *Melanine* gegeben hat.

Melanine. Mit diesem Namen hat man mehrere verschiedenartige, in Haut, Haaren, Epithelzellen der Retina, Sepia, gewissen pathologischen Neubildungen, Blut und Harn bei Krankheiten vorkommende, amorphe, schwarze oder braune Pigmente bezeichnet, welche in Wasser, Alkohol, Aether, Chloroform und verdünnten Säuren unlöslich sind. Von diesen Pigmenten sind einige, wie das Melanin des Auges, das *Sarkomelanin* SCHMIEDEBERG's und das Pigment der melanotischen Geschwülste von Pferden, das *Hippomelanin* (NENCKI, SIEBER und BERDEZ¹⁾, in Alkalien schwer löslich, andere dagegen, wie der Farbstoff gewisser pathologischer Geschwülste beim Menschen, das *Phymatorhusin* (NENCKI und BERDEZ), in Alkalien leicht löslich. Auch die beim Sieden der Eiweissstoffe mit Mineralsäuren entstehenden, humusähnlichen Produkte, welche SCHMIEDEBERG als *Melanoäidinsäuren* bezeichnet hat, sind in Alkali ziemlich leicht löslich.

Unter den Melaninen sind einige, wie das Chorioidealpigment schwefelfrei; andere dagegen, wie das Sarkomelanin und das Pigment der Haare und Rosshaare, ziemlich reich an Schwefel (2—4 p. c.), während das in gewissen Geschwülsten und im Harn (NENCKI und BERDEZ, K. MÖRNER) gefundene Phymatorhusin sehr reich an Schwefel (8—10 p. c.) ist. Ob einige dieser Pigmente, besonders das Phymatorhusin, eisenhaltig sind oder nicht, ist eine mit Rücksicht auf die Frage, ob diese Pigmente aus dem Blutfarbstoffe entstehen, wichtige aber noch streitige Frage. Nach NENCKI und BERDEZ ist das aus melanotischen Geschwülsten von ihnen isolirte Pigment, das Phymatorhusin, nicht eisenhaltig und es soll nach ihnen nicht ein Derivat von dem Hämoglobin sein. K. MÖRNER und später auch BRANDL und L. PFEIFFER fanden dagegen das fragliche Pigment eisenhaltig und betrachten es als ein Derivat des Blutfarbstoffes. Das von SCHMIEDEBERG analysirte *Sarkomelanin* (aus einer sarkomatösen Leber) enthielt 2,7 p. c. Eisen, welches wenigstens zum Theil fest organisch gebunden war und durch verdünnte Salzsäure nicht vollständig entzogen werden konnte. Auch die durch Alkalieinwirkung aus diesem Melanin von SCHMIEDEBERG dargestellte *Sarkomelaninsäure* enthielt 1,07 p. c. Eisen. Die Schwierigkeiten, welche einer Isolirung und Reindarstellung der Melanine im Wege stehen, hat man in einigen Fällen nicht überwinden können, während es in anderen Fällen fraglich ist, ob nicht das zuletzt erhaltene Endprodukt in

Melanine.

Zusammensetzung der Melanine.

1) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 20 u. 24.

Folge der tiefgreifenden chemischen Reinigungsproceduren von anderer Zusammensetzung als der ursprüngliche Farbstoff gewesen sei. Unter solchen Umständen und da es offenbar eine grosse Anzahl von Melaninen verschiedener Zusammensetzung giebt, kann eine Zusammenstellung der bisher ausgeführten Analysen verschiedener Melaninpräparate hier nicht Platz finden¹⁾.

Der Farbstoff oder die Farbstoffe der Menschenhaare haben einen niedrigen Stickstoffgehalt, 8,5 p. c. (SIEBER), und einen wechselnden, aber hohen Schwefelgehalt, 2,71—4,10 p. c. Die reichlichen Mengen Eisenoxyd, welche bei der Verbrennung der Haare zurückbleiben, scheinen nicht den Farbstoffen zu gehören. Das Pigment der Negerhaut und der Haare fanden ABEL und DAVIS²⁾ fast ganz eisenfrei.

Farbstoffe der Haare.

Im Anschlusse an die Farbstoffe der Menschenhaut mögen auch einige, in Haut oder Epidermisbildungen von Thieren gefundene Pigmente hier abgehandelt werden.

Die prachtvolle Farbe der Federn mehrerer Vögel rührt in gewissen Fällen von rein physikalischen Verhältnissen (Interferenzphänomenen), in anderen dagegen von Farbstoffen verschiedener Art her. Ein solcher, amorpher, rothvioletter Farbstoff ist das, 7 p. c. Kupfer enthaltende *Turacin*, dessen Spektrum an dasjenige des Oxyhämoglobins erinnert. In den Vogelfedern hat KRUKENBERG³⁾ eine grosse Anzahl von Farbstoffen, wie *Zoonerythrin*, *Zoofulvin*, *Turacoverdin*, *Zoorubin*, *Psittacofulvin* und andere, die hier nicht alle aufgezählt werden können, gefunden.

Farbstoffe der Vogelfedern.

Tetronerythrin hat WURM den rothen, amorphen, in Alkohol und Aether löslichen Farbstoff genannt, welcher in dem rothen warzigen Flecke über dem Auge des Auerhahns und Birkhahns vorkommt, und welcher auch bei den Evertebraten sehr verbreitet sein soll (HALLIBURTON, DE MEREJKOWSKI, MAC MUNN). In den Schalen der Krebse und Hummern findet sich ausser dem Tetronerythrin (MAC MUNN) ein blauer Farbstoff, das *Cyanokrystallin*, welcher von Säuren wie auch von siedendem Wasser roth wird. *Hämatoporphyrin* soll auch nach MAC MUNN⁴⁾ in den Integumenten gewisser niederer Thiere vorkommen.

Tetronerythrin.

Bei gewissen Schmetterlingen (den Pieriden) besteht, wie HOPKINS⁵⁾ gezeigt hat, das weisse Pigment der Flügel aus Harnsäure und das gelbe aus einem Harnsäurederivate, der *Lepidotsäure*, welche beim Erwärmen mit verdünnter Schwefelsäure eine purpurfarbene Substanz, das *Lepidoporphyrin*, liefert.

Farbstoffe der Pieriden.

Im Anschluss an die nun genannten Farbstoffe mögen auch einige andere, bei gewissen Thieren (wenn auch nicht in den Hautbildungen) gefundene Farbstoffe hier besprochen werden.

Die **Karminsäure** oder der rothe Farbstoff der Cochenille giebt nach LIEBERMANN und VOSWINCKEL⁶⁾ bei der Oxydation, *Cochenillesäure*, $C_{10}H_8O_2$, und *Coccinsäure* $C_9H_8O_5$, die erstere Tri- die letztere Dikarbonsäure des m-Kresols. Die prachtvoll purpurfarbige Lösung des karminsauren Ammoniaks hat wie das Oxyhämoglobin zwei Absorptionsstreifen zwischen *D* und *E*. Diese Streifen liegen jedoch näher an *E* und näher aneinander und sie sind weniger scharf begrenzt. *Purpur* nennt man das eingetrocknete, durch die Einwirkung des Sonnenlichtes purpurviolett gefärbte Sekret der sogen. „Purpurdrüse“ in der Mantelwand einiger Murex- und Purpuraarten. Seine chemische Natur ist noch nicht erforscht worden.

Karminsäure und Purpur.

Unter den übrigen bei Evertebraten gefundenen Farbstoffen sind hier zu nennen: *Blauess Stentorin*, *Actinochrom*, *Bonellin*, *Polyperythrin*, *Pentacarinin*, *Antedonin*, *Crustaceorubin*, *Janthinin* und *Chlorophyll*.

1) Bei SCHMIEDEBERG, Elementarformeln einiger Eiweisskörper etc. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **39** findet man eine Zusammenstellung der Analysen anderer Forscher wie auch die einschlägige Litteratur. Vergl. ferner K. MÖRNER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **11**.

2) SIEBER, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **20**; ABEL und DAVIS, MALY's Jahresber. **26**.

3) Vergleichend physiol. Studien Abth. **5** und (2. Reihe) Abth. **1** S. 151, Abth. **2** S. 1 und Abth. **3** S. 128.

4) WURM, cit. nach MALY's Jahresber. **1**; HALLIBURTON, Journ. of Physiol. **6**; MEREJKOWSKI, Compt. rend **93**; MAC MUNN, Proc. Roy. Soc. 1883 und Journ. of Physiol. **7**.

5) Phil. trans. London **186**.

6) Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. **30**.

Der **Hauttalg** ist, frisch abgesondert, eine ölige, halbflüssige Masse, welche auf der Hautoberfläche zu einem schmierigen Talg erstarrt. Die Menge ist bei verschiedenen Personen eine sehr verschiedene. HOPPE-SEYLER hat in dem Hauttalge einen kaseinähnlichen Stoff nebst Albumin und Fett gefunden. In diesem Fette findet sich auch Cholesterin, welches besonders in der „Vernix caseosa“ in reichlicher Menge vorkommen soll. Die festen Stoffe der Hautsalbe bestehen überwiegend aus Fett, Epithelzellen und Proteinstoffen; die der Vernix caseosa bestehen überwiegend aus Fett. RÜPPEL¹⁾ fand in der Vernix caseosa im Durchschnitt 348,52 p. m. Wasser und 138,72 p. m. Aetherextrakt. Neben Cholesterin fand er auch Isocholesterin.

Hauttalg.

Daran erinnernd, dass nach einer allgemein verbreiteten Ansicht das der Pflanzenepidermis zugehörige Wachs als Schutzmittel für die inneren Theile der Früchte und Pflanzen diene, hat LIEBREICH²⁾ die Vermuthung ausgesprochen, dass gerade die Verbindung der fetten Säuren mit einatomigen Alkoholen als Grund der Resistenzfähigkeit des Wachses gegenüber den Glycerinfetten anzusehen sei. In ähnlicher Weise glaubt er, dass die Cholesterinfette im Thierreiche die Rolle eines Schutzfettes übernehmen, und es ist ihm auch gelungen, in der menschlichen Haut und den Haaren, in Vernix caseosa, Fischbein, Schildplatt, Kuhhorn, Federn und Schnäbeln mehrerer Vögel, Stacheln vom Igel und Stachelschwein, Huf und Kastanien der Pferde etc. Cholesterinfett nachzuweisen. Er zieht hieraus den Schluss, dass die Cholesterinfette stets in Verbindung mit der keratinösen Substanz auftreten und dass das Cholesterinfett, wie das Wachs bei den Pflanzen, zum Schutz der thierischen Oberfläche dient.

Cholesterinfette in der Haut.

In der von *Psylla Alni* secernirten fettartigen Schutzsubstanz hat SUNDWIK³⁾ den Psyllosteryläther, $C_{66}H_{132}O_2$, gefunden, welcher unter Aufnahme von Wasser in zwei Moleküle eines zweiwerthigen Alkohols, des *Psyllosterylalkohols*, $C_{33}H_{66}O_2$, sich spaltet.

Psyllosterylalkohol.

Das **Cerumen** ist ein Gemenge des Sekretes der im knorpeligen Theile des äusseren Gehörganges vorkommenden Talg- und Schweissdrüsen. Es enthält Seifen und Fett, Fettsäuren, Cholesterin und Eiweiss und enthält ausserdem einen rothen, in Alkohol löslichen, bittersehmeckenden Stoff⁴⁾.

Cerumen.

Das **Präputialsekret**, *Smegma praeputii*, enthält überwiegend Fett, ferner Cholesterin und angeblich auch Ammoniakseifen, die vielleicht von zeretztem Harne herrühren. Desselben Ursprunges sind vielleicht auch die im *Smegma* des Pferdes gefundenen Stoffe: Hippursäure, Benzoësäure und Calciumoxalat.

Zu dem Präputialsekrete kann auch das aus zwei eigenthümlichen Drüsensäckchen in das Präputium des Bibers ausgeschiedene *Bibergeil*, *Castoreum*, gerechnet werden. Dieses ist ein Gemisch von Eiweiss, Fett, Harzen, Spuren von Phenol (flüchtigem Oel) und einem stickstofffreien, seiner Zusammensetzung nach nicht näher bekannten, aus Alkohol in vierseitigen Nadeln krystallisirenden, in kaltem Wasser unlöslichen, in siedendem dagegen etwas löslichen Stoff, dem *Castorin*.

Bibergeil.

1) HOPPE-SEYLER, *Physiol. Chem.* S. 760; RÜPPEL, *Zeitschr. f. physiol. Chem.* **21**.

2) VIRCHOW's *Arch.* **121**.

3) *Zeitschr. f. physiol. Chem.* **17** u. **25**.

4) Vergl. LAMOIS und MARTZ, *MALY's Jahresh.* **27** S. 40.

In dem Sekrete aus den Analdrüsen der Stinkthiere hat man Butylmercaptan und Alkylsulfide gefunden (ALDRICH, E. BECKMANN¹).

Das *Wollfett* oder der sogen. Fettschweiss der Schafe ist ein Gemenge der Sekrete der Talg- und Schweissdrüsen. In dem Wassereextrakte findet sich eine reichliche Menge von Kalium, welches an organische Säuren, flüchtige und nicht flüchtige Fettsäuren, Benzoesäure, Phenolschwefelsäure, Milchsäure, Aepfelsäure, Bernsteinsäure u. a. gebunden ist. Das Fett enthält unter anderen Stoffen auch reichliche Mengen Aetherarten von Fettsäuren mit Cholesterin und Isocholesterin. DARMSTÄDTER und LIFSCHÜTZ²) haben im Wollfette auch andere Alkohole und neheu Myristinsäure auch zwei Oxyfettsäuren, die Lanocerin säure, $C_{30}H_{60}O_4$, und die Lanopalmitinsäure, $C_{16}H_{32}O_3$, gefunden.

Wollfett.

Das Sekret der Barzeldrüse der Enten und Gänse enthält einen kaseinähnlichen Stoff, ferner Albumin, Nuklein, Lecithin und Fett, aber keinen Zucker (DE JONGE). In dem Hautsekrete von Salamandern und Kröten hat man giftige Stoffe, bezw. das *Samandarin* (ZALESKY, FAUST) und das *Bifidin* (JOENARA und CASALI³) gefunden.

Der Schweiss. Der unverhältnissmässig grösste Theil der durch die Haut ausgeschiedenen Stoffe, deren Menge als Mittel etwa $\frac{1}{64}$ des Körpergewichtes beträgt, besteht aus Wasser. Nächst den Nieren ist auch die Haut der für die Ausscheidung des Wassers beim Menschen wichtigste Apparat. Da die Drüsen der Haut und die Nieren bezüglich ihrer Funktionen in gewisser Hinsicht einander nahe stehen, können sie auch bis zu einem gewissen Grade Stellvertreter für einander sein.

Der Schweiss.

Die Umstände, welche auf die Schweissabsonderung einwirken, sind sehr zahlreich, und die Menge des abgesonderten Schweisses muss dementsprechend sehr bedeutend wechseln können. Auch an den verschiedenen Stellen der Haut ist die Schweissabsonderung ungleich stark, und man hat angegeben, dass sie an den Wangen, der Innenseite der Hand und dem Unterarme wie 100 : 90 : 45 sich verhalten soll. Aus der ungleichen Stärke der Sekretion an verschiedenen Körperstellen folgt auch, dass man aus der von einem kleineren Theile der Körperoberfläche in einem bestimmten Zeitraume abgesonderten Schweissmenge keine Schlüsse auf die Grösse der Sekretion der ganzen Körperoberfläche ziehen kann. Bei den Versuchen, die Grösse der Schweissabsonderung zu bestimmen, sucht man ausserdem im Allgemeinen eine starke Sekretion hervorzurufen, und da die Drüsen wohl schwerlich längere Zeit mit derselben Energie arbeiten können, dürfte es wohl kaum berechtigt sein, aus den während einer kurzdauernden, stärkeren Sekretion abgesonderten Mengen die Menge des Sekretes pro 24 Stunden zu berechnen.

Die Schweissabsonderung.

Der Schweiss, wie man ihn zur Untersuchung erhält, ist nie ganz rein, sondern enthält abgestossene Epidermiszellen wie auch Zellen und Fettkügelchen aus den Talgdrüsen. Der filtrirte Schweiss ist eine klare, ungefärbte Flüssigkeit von salzigem Geschmack und einem an verschiedenen Hautpartien verschiedenen Geruch. Die physiologische Reaktion soll nach den meisten Angaben sauer

Eigenschaften des Schweisses.

1) ALDRICH, Journ. of exp. Medic. 1. BECKMANN, MALY's Jahresber. 26 S. 566.

2) Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 29 u. 31.

3) DE JONGE, Zeitschr. f. physiol. Chem. 3; ZALESKY, HOPPE SEYLER, Med.-Chem. Untersuch. S. 85; FAUST, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 41. JOENARA u. CASALI, MALY's Jahresber. 3.

sein. Unter gewissen Verhältnissen kann jedoch auch ein alkalisch reagirender Schweiß abgesondert werden (TRÜMPY und LUCHSINGER, HEUSS). Eine alkalische Reaktion kann auch von einer Zersetzung unter Ammoniakbildung herrühren. Nach einigen Forschern soll die physiologische Reaktion die alkalische sein, und eine saure Reaktion leiten diese Forscher von einer Beimengung von fetten Säuren aus der Hautsalbe her. MORIGGIA fand den Schweiß der Pflanzenfresser gewöhnlich alkalisch, den der Fleischfresser dagegen meistens sauer. Der Pferdeschweiß reagirt nach SMITH¹⁾ stark alkalisch. Das spez. Gewicht des Schweißes beim Menschen beträgt 1,003—1,005.

Der Schweiß enthält 977,4—995,6 p. m., im Mittel 988,2 p. m. Wasser und 4,4—22,6, im Mittel 11,80 p. m. feste Stoffe. Die organischen Stoffe sind *Neutralfette*, *Cholesterin*, *flüchtige Fettsäuren*. Spuren von Eiweiss — beim Pferde regelmässig nach LECLERC und SMITH; beim Menschen regelmässig nach GAUBE und, nach LEUBE²⁾, bisweilen nach heissen Bädern, bei Morbus Brightii und nach Pilokarpingebrauch — ferner *Kreatinin* (CAPRANICA), *aromatische Oryssäuren*, *Aetherschweifelsäuren* von *Phenol* und *Skatoryl* (KAST³⁾, nicht aber von Indoxyl, und endlich *Harnstoff*. Die Menge des Harnstoffes ist von ARGUTINSKY näher bestimmt worden. In zwei Dampfbadversuchen, in welchen im Laufe von $\frac{1}{2}$, resp. $\frac{3}{4}$ Stunden eine Menge von 225 bezw. 330 cem Schweiß abgesondert wurden, fand er bezw. 1,61 und 1,24 p. m. Harnstoff. Auf den Harnstoff kamen in den zwei Versuchen von dem Gesamtstickstoff des Schweißes bezw. 68,5 und 74,9 p. c. Aus den Versuchen von ARGUTINSKY, wie auch aus denen von CRAMER⁴⁾, geht übrigens hervor, dass mit dem Schweiß ein gar nicht zu vernachlässigender Antheil des Gesamtstickstoffs zur Ausscheidung gelangen kann. Dieser Antheil betrug in einem Versuche von CRAMER bei hoher Temperatur und kräftiger Arbeitsleistung sogar 12 p. c. CRAMER fand auch Ammoniak in dem Schweiß. Bei Urämie und bei Anurie in der Cholera kann Harnstoff durch die Schweißdrüsen in solcher Menge abgesondert werden, dass Krystalle davon auf der Haut sich absetzen. Die Mineralstoffe bestehen hauptsächlich aus Chlornatrium mit etwas Chlorkalium, Alkalisulfat und Phosphat. Das relative Mengenverhältniss derselben ist in dem Schweiß ein ganz anderes als in dem Harn (FAVRE⁵⁾, KAST). Das Verhältniss ist nämlich nach KAST folgendes:

	Chlor :	Phosphate :	Sulfate
im Schweiß	1 :	0,0015 :	0,009
im Harn	1 :	0,1320 :	0,397

1) TRÜMPY u. LUCHSINGER, PFLÜGER's Arch. **18**; HEUSS, MALY's Jahresber. **22**; MORIGGIA, MOLESCHOTT, *Untersuch. zur Naturlehre* **11**; SMITH, *Journ. of Physiol.* **11**. Hinsichtlich der älteren Litteratur über den Schweiß vergl. man HERMANN's Handb. **5** Thl. 1 S. 421 u. 543.

2) LECLERC, *Compt. rend.* **107**. GAUBE, MALY's Jahresber. **22**; LEUBE, VIRCHOW's Arch. **48** u. **50** und Arch. f. klin. Med. **7**.

3) CAPRANICA, MALY's Jahresber. **12**; KAST, *Zeitschr. f. physiol. Chem.* **11**.

4) ARGUTINSKY, PFLÜGER's Arch. **46**; CRAMER, Arch. f. Hygiene **10**.

5) *Compt. rend.* **35** und Arch. génér. de Méd. (5) **2**.

In dem Scheweisse fand KAST das Verhältniss der Aetherschwefelsäure zu der Sulfatschwefelsäure = 1 : 12. Nach Einführung von aromatischen Substanzen nimmt die Menge der Aetherschwefelsäuren in dem Scheweisse nicht in demselben Grade wie in dem Harne (vergl. Kap. 15) zu.

Aether-
schwefel-
säure und
Sulfat-
schwefel-
säure.

Zucker kann bei Diabetes in den Schweiss übergehen; der Uebergang von Gallenfarbstoffen in dieses Sekret ist dagegen nicht sicher bewiesen. *Benzoësäure*, *Bernsteinsäure*, *Weinsäure*, *Jod*, *Arsen*, *Quecksilberchlorid* und *Chinin* gehen in den Schweiss über. In dem Scheweisse hat man ferner *Harnsäure* bei Gicht und *Cystin* bei Cystinurie gefunden.

Fremde
Stoffe.

Chromhidrose hat man die Absonderung von gefärbtem Scheweisse genannt. Bisweilen hat man den Schweiss von Indigo (BIZIO), von Pyrocyanin oder von Ferrphosphat (KOLLMANN¹⁾) blaugefärbt gesehen. Wahres Blutschwitzen, bei welchem Blutkörperchen durch die Drüsemündungen austreten, ist auch beobachtet worden.

Farbiger
Schweiss.

Der Gaswechsel durch die Haut ist beim Menschen, dem Gaswechsel in den Lungen gegenüber, von sehr untergeordneter Bedeutung. Die Sauerstoffaufnahme durch die Haut, zuerst von REGNAULT und REiset bewiesen, ist äusserst gering. Die Menge der durch die Haut ausgeschiedenen Kohlensäure wächst mit zunehmender Temperatur (AUBERT, RÖHRIG, FUBINI und RONCHI, BARRATT²). Sie soll ferner im Lichte grösser als im Dunkel sein. Während der Verdauung ist sie grösser als im nüchternen Zustande und nach vegetabilischer Nahrung grösser als nach animalischer (FUBINI und RONCHI). Die von verschiedenen Forschern für die ganze Hautoberfläche pro 24 Stunden berechneten Mengen schwanken zwischen 2,23 und 32,8 g³). Bei einem Pferde fand ZUNTZ mit LEHMANN und HAGEMANN⁴⁾ für 24 Stunden eine Kohlensäureausscheidung durch Haut und Darm, die nahe 3 p. c. der Gesamtaethmung entsprach. Von dieser Kohlensäuremenge kamen etwas weniger als $\frac{4}{5}$ auf die Hautathmung. Nach denselben Forschern macht die Hautathmung etwa $2\frac{1}{2}$ p. c. der gleichzeitigen Lungenathmung aus.

Gaswechsel
durch die
Haut.

Da der Gaswechsel durch die Haut beim Menschen und Säugethieren sehr gering ist, so folgt hieraus, dass die schädlichen und lebensgefährlichen Wirkungen des Ueberziehens der Haut mit Firniss, Oel oder dergleichen schwerlich von dem gehinderten Gaswechsel herrühren können. Nach dem Ueberfirnissen der Haut können die Thiere rasch unter beträchtlichen Wärmeverlusten zu Grunde gehen. Wird das Thier gegen diesen Wärmeverlust geschützt, so kann es gerettet oder jedenfalls längere Zeit am Leben erhalten werden. Man hat früher angenommen, dass es hier um eine durch Zurückhalten eines oder einiger Perspirationsstoffe (*perspirabile retentum*) hervorgerufene, von Fieber und gesteigertem Wärmeverlust durch die Haut begleitete Vergiftung sich handeln würde; aber diese Annahme hat nicht als richtig sich erwiesen. Die Erscheinung scheint andere Ursachen zu haben, und wenigstens bei gewissen Thieren (Kanin-

Ueber-
firnissen der
Haut.

1) BIZIO, Wien. Sitzungsber. **39**; KOLLMANN, cit. nach v. GORUP-BESANEZ' Lehrbuch d. physiol. Chem. 4. Aufl. S. 555.

2) AUBERT, PFLÜGER's Arch. **6**; RÖHRIG, Deutsch. klin. 1872. S. 209; FUBINI und RONCHI, MOLESCHOTT, Untersuch. z. Naturlehre **12**. BARRATT, Journ. of Physiol. **21**.

3) Vergl. HOPPE-SEYLER, Physiol. Chem. S. 580.

4) DU BOIS-REYMOND's Arch. 1894 und MALY's Jahresber. **24**.

chen) dürfte der Tod vielleicht die Folge einer durch das Firnissen hervorgerufenen Erlahmung der vasomotorischen Nerven sein. Durch die Erweiterung der Hautgefäße scheint nämlich die Wärmeausstrahlung durch die Haut dermassen gesteigert zu werden, dass die Thiere durch das Sinken der Körpertemperatur zu Grunde gehen. Nach LAULANIÉ¹⁾ sollen die Thiere an Inanition zu Grunde gehen, indem sie zu wenig Nahrung aufnehmen, während die chemischen Umsetzungsprozesse zur Deckung der Wärmeverluste stark gesteigert sind.

¹⁾ Arch. de Physiol. (5) 9.

Siebzehntes Kapitel.

Chemie der Athmung.

Während des Lebens findet ein stetiger Austausch von Gasen zwischen dem Thierkörper und dem umgebenden Medium statt. Sauerstoff wird aufgenommen und Kohlensäure abgegeben. Dieser Austausch von Gasen, welchen man als Respiration bezeichnet, wird beim Menschen und den Wirbelthieren von den im Körper cirkulirenden Nahrungssäften, Blut und Lymphe, vermittelt, indem nämlich diese in stetigem Verkehr mit dem äusseren Medium einerseits und den Gewebselementen andererseits sich befinden. Ein derartiger Austausch von gasförmigen Bestandtheilen kann überall da stattfinden, wo die anatomischen Verhältnisse kein Hinderniss dafür abgeben, und sie kann beim Menschen im Darmkanale, durch die Haut und in den Lungen von statten gehen. Dem Gaswechsel in den Lungen gegenüber ist jedoch der schon in dem Vorigen besprochene Gaswechsel im Darmkanale und durch die Haut sehr geringfügig. Aus diesem Grunde wird in diesem Kapitel nur der Gaswechsel zwischen Blut und Lungenluft einerseits und Blut, bezw. Lymphe, und Geweben andererseits besprochen. Jenen bezeichnet man oft als äussere, diesen als innere Respiration.

I. Die Gase des Blutes.

Seit den bahnbrechenden Untersuchungen von MAGNUS und LOTHAR MEYER sind die Gase des Blutes wiederholt Gegenstand sorgfältiger Untersuchungen hervorragender Forscher gewesen, unter denen vor Allem C. LUDWIG und seine Schüler und E. PFLÜGER und seine Schule zu nennen sind. Durch diese Untersuchungen ist nicht nur die Wissenschaft mit einer Fülle von Thatsachen bereichert worden, sondern es haben auch die Methoden selbst eine grössere Vollkommenheit und Zuverlässigkeit erlangt. Bezüglich dieser Methoden wie auch bezüglich der Gesetze für die Absorption der Gase von Flüssigkeiten, der Dissociation und anderer hierher gehörigen Fragen muss jedoch, da es hier nur um eine kurzgefasste Darstellung der wichtigsten Thatsachen sich handeln kann,

auf ausführlichere Lehrbücher der Physiologie, der Physik und der gasanalytischen Methoden hingewiesen werden.

Menge des
Stickstoffes.

Die im Blute unter physiologischen Verhältnissen vorkommenden Gase sind *Sauerstoff*, *Kohlensäure*, *Stickstoff* und Spuren von Argon. Der Stickstoff kommt in nur sehr kleiner Menge, im Mittel zu 1,8 Vol. Prozent, die Menge hier wie überall in dem Folgenden bei 0° C. und 760 mm Hg-Druck berechnet, vor. Der Stickstoff scheint im Blute, wenigstens zum unverhältnissmässig grössten Theil, einfach absorbt zu sein. Er scheint, ebenso wie das Argon, keine direkte Rolle in den Lebensvorgängen zu spielen und seine Menge scheint in dem Blute verschiedener Gefässbezirke annähernd dieselbe zu sein.

Anders verhält es sich mit dem Sauerstoffe und der Kohlensäure, deren Mengen bedeutenden Schwankungen unterliegen nicht nur in dem aus verschiedenen Gefässbezirken stammenden Blute, sondern auch in Folge mehrerer Verhältnisse, wie einer verschiedenen Cirkulationsgeschwindigkeit, einer verschiedenen Temperatur, Ruhe und Arbeit u. s. w. Der am meisten hervortretende Unterschied im Gasgehalte betrifft das arterielle und das venöse Blut.

Menge des
Sauerstoffes.

Die *Menge des Sauerstoffes* im arteriellen Blute (von Hunden) beträgt im Mittel 22 Vol. Prozent (PFLÜGER). Im Menschenblut fand SETSCHENOW etwa dieselbe Menge, 21,6 Vol. Prozent. Für das Blut von Kaninchen und Vögeln hat man niedrigere Zahlen gefunden, bezw. 13,2 und 10—15 p. c. (WALTER, JOLYET). Das venöse Blut hat in verschiedenen Gefässbezirken einen sehr wechselnden Gehalt an Sauerstoff. Durch Zusammenstellung einer grossen Anzahl Analysen von verschiedenen Forschern hat ZUNTZ indessen berechnet, dass das venöse Blut des rechten Herzens als Mittel 7,15 p. c. Sauerstoff weniger als das arterielle Blut enthält.

Menge der
Kohlensäure.

Die *Menge der Kohlensäure* in dem arteriellen Blute (von Hunden) ist 30—40 Vol. Prozent (LUDWIG, SETSCHENOW, PFLÜGER, P. BERT u. A.), am häufigsten gegen 40 p. c. In dem arteriellen Blute vom Menschen fand SETSCHENOW 40,3 Vol. Prozent. Der Gehalt des venösen Blutes an Kohlensäure schwankt noch mehr (LUDWIG, PFLÜGER und deren Schüler, P. BERT, MATHIEU und URBAIN u. A.). Nach den Berechnungen von ZUNTZ soll das venöse Blut vom rechten Herzen etwa 8,2 p. c. Kohlensäure mehr als das arterielle enthalten. Die mittlere Menge dürfte zu 48 Vol. Prozent angeschlagen werden können. In dem Erstickungsblute fand HOLMGREN sogar 69,21 Vol. Prozent Kohlensäure¹⁾.

Der Sauerstoff ist nur zu einem kleinen Theil absorbt von dem Plasma oder Serum, in welchem PFLÜGER nur 0,26 p. c. Sauerstoff fand. Die Hauptmenge, d. h. fast sämtlicher Sauerstoff, ist von dem Hämoglobin locker gebunden. Die Menge Sauerstoff, welche in dem Hundeblyte enthalten ist, stimmt

¹⁾ Sämtliche hier oben angeführte Zahlen findet man in dem Artikel von N. ZUNTZ, „Die Gase des Blutes“ in L. HERMANN'S Handb. d. Physiol. 4. Thl. 2. S. 33—43, wo man auch ausführliche Detailangaben und die einschlägige Litteratur findet.

auch thatsächlich gut mit derjenigen Menge überein, welche man, nach der sauerstoffbindenden Fähigkeit des Hämoglobins und der Menge des letzteren in dem Hundblute zu urtheilen, darin zu erwarten hätte. In wie weit das kreisende arterielle Blut mit Sauerstoff gesättigt sei, ist schwierig zu entscheiden, weil stets unmittelbar nach dem Aderlasse eine Sauerstoffzehrung in demselben stattfindet. Dass es im Leben nicht ganz vollständig mit Sauerstoff gesättigt ist, scheint jedoch unzweifelhaft zu sein.

Bindung des Sauerstoffes im Blute.

Die Kohlensäure des Blutes findet sich theils, und zwar nach den Untersuchungen von ALEX. SCHMIDT¹⁾, ZUNTZ²⁾ und L. FREDERICQ³⁾ zu mindestens $\frac{1}{3}$, in den Blutkörperchen und theils, und zwar zum grössten Theil, in dem Plasma, bezw. dem Serum.

Vertheilung der Kohlensäure auf Blutkörperchen und Plasma.

Die Kohlensäure der Blutkörperchen ist locker gebunden und der kohlen-säurebindende Bestandtheil derselben scheint einerseits das an Phosphorsäure, Oxyhämoglobin, bezw. Hämoglobin und Globulin gebundene Alkali und andererseits das Hämoglobin selbst zu sein. Dass in den rothen Blutkörperchen Alkaliphosphat in solcher Menge enthalten ist, dass es für die Kohlensäurebindung von Bedeutung sein kann, ist wohl nicht zu bezweifeln, und man muss annehmen, dass aus dem Diphosphate bei einem grösseren Partiardrucke der Kohlensäure Monophosphat und Alkalibikarbonat entstehen, während bei einem niedrigeren Partiardrucke der Kohlensäure die Massenwirkung der Phosphorsäure wieder zur Geltung kommt, so dass, unter Freiwerden von Kohlensäure, eine Rückbildung von Alkalidiphosphat stattfindet. Dass der Blutfarbstoff, besonders das Oxyhämoglobin, welches aus kohlen-saurem Natron Kohlensäure im Vakuum austreiben kann, wie eine Säure sich verhält, ist allgemein angenommen, und da die Globuline ebenfalls wie Säuren sich verhalten (vergl. unten), dürften auch diese Stoffe in den Blutkörperchen als Alkaliverbindungen vorkommen. Das Alkali der Blutkörperchen muss also nach dem Gesetze der Massenwirkung zwischen der Kohlensäure, der Phosphorsäure und den anderen als Säuren wirkenden Bestandtheilen der Blutkörperchen — unter diesen vor Allem dem Blutfarbstoffe, da das Globulin seiner geringen Menge wegen kaum von Bedeutung sein dürfte — sich vertheilen. Bei grösserer Massenwirkung oder grösserem Partiardrucke der Kohlensäure muss auf Kosten des Diphosphates und der andern Alkaliverbindungen Bikarbonat entstehen, während bei erniedrigtem Partiardrucke desselben Gases unter Entweichen von Kohlensäure das Alkalidiphosphat und die übrigen Alkaliverbindungen auf Kosten des Bikarbonates zurückgebildet werden müssen.

Bindung der Kohlensäure in den rothen Blutkörperchen.

Das Hämoglobin soll jedoch, wie die Untersuchungen von SETSCHENOW⁴⁾ und ZUNTZ, vor Allem aber von BOHR und TORUP⁵⁾ gezeigt haben, selbst bei

1) Ber. d. k. sächs. Gesellsch. d. Wissensch. Math.-phys. Klasse. 1867.

2) Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1867. S. 529.

3) Recherches sur la constitution du Plasma sanguin. 1878. S. 50, 51.

4) Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1877. Vergl. auch ZUNTZ in HERMANN'S Handb. buch. S. 76.

5) ZUNTZ l. c. S. 76; BOHR, MALY'S Jahresber. 17; TORUP, ebenda.

Hämoglobin und Kohlensäurebindung.

Abwesenheit von Alkali die Kohlensäure locker binden können. BOHR hat auch gefunden, dass die Dissociationskurve des Kohlensäurehämoglobins mit der Kurve der Kohlensäureaufnahme, resp. Kohlensäureabgabe des Blutes wesentlich übereinstimmt, aus welchem Grunde BOHR und TORUP dem Hämoglobin selbst und nicht seiner Alkaliverbindung eine wesentliche Bedeutung für die Kohlensäurebindung im Blute zuerkennen. Nach BOHR soll hierbei das Hämoglobin gleichzeitig Sauerstoff und Kohlensäure in der Weise binden können, dass der Sauerstoff von dem Farbstoffkerne und die Kohlensäure von dem Eiweisskomponenten gebunden wird.

Die Kohlensäure im Plasma und Serum.

Die Hauptmenge der Blutkohlensäure findet sich in dem Blutplasma oder dem Blutserum, was schon daraus erhellt, dass das Serum reicher an Kohlensäure als das entsprechende Blut selbst ist. Bei Auspumpungsversuchen an Blutserum hat man nun gefunden, dass die Hauptmenge der in demselben enthaltenen Kohlensäure an das Vakuum direkt abgegeben wird, während ein kleinerer Theil erst nach Zusatz von einer Säure ausgepumpt werden kann. Wie eine Säure wirken auch die rothen Blutkörperchen, weshalb auch aus dem Blute alle Kohlensäure mittels des Vakuums entfernt werden kann. Ein Theil der Kohlensäure ist also in dem Serum fest chemisch gebunden.

Bindungsformen der Kohlensäure.

Bei Absorptionsversuchen mit Blutserum hat man weiter gefunden, dass die auspumpbare Kohlensäure zu grossem Theil locker chemisch gebunden ist, und aus dieser lockeren Bindung der Kohlensäure folgt dann weiter mit Nothwendigkeit, dass das Serum auch einfach absorbirte Kohlensäure enthalten muss. Für die Bindungsform der in dem Serum, bezw. dem Plasma, enthaltenen Kohlensäure finden sich also die folgenden drei Möglichkeiten: 1. Ein Theil der Kohlensäure ist einfach absorbirt, 2. ein anderer Theil ist locker chemisch gebunden und 3. ein dritter Theil ist fest chemisch gebunden.

Absorbirte Kohlensäure.

Die Menge der einfach absorbirten Kohlensäure hat man nicht genau bestimmen können. Ihre Menge wird von SETSCHENOW ¹⁾ in dem Hundebutserum zu etwa $\frac{1}{10}$ von der gesammten Kohlensäuremenge des Blutes angeschlagen. Nach der Tension der Kohlensäure im Blute und dem Absorptionskoeffizienten derselben zu urtheilen, scheint jedoch ihre Menge noch kleiner zu sein.

Fest gebundene Kohlensäure.

Die Menge der fest chemisch gebundenen Kohlensäure in dem Blutserum fällt mit dem Gehalte desselben an Alkalikarbonat zusammen. Diese Menge ist indessen nicht bekannt und sie kann weder aus der durch Titirung gefundenen Alkaleszenz noch aus dem nach Einäscherung gefundenen Alkaliüberschusse berechnet werden, weil das Alkali nicht nur an Kohlensäure, sondern auch an andere Stoffe, besonders Eiweiss, gebunden ist. Die Menge der fest chemisch gebundenen Kohlensäure kann auch nicht als Rest nach dem Auspumpen im Vakuum ohne Säurezusatz ermittelt werden, weil allem Anscheine nach gewisse wie Säuren wirkenden Bestandtheile des Serums dabei Kohlensäure aus dem einfachen Karbonate austreiben. Die Menge der durch das Vakuum

¹⁾ Centraltbl. f. d. med. Wissensch. 1877. Nr. 35.

allein, ohne Säurezusatz, nicht austreibbaren Kohlensäure des Hundebutserums betrug in den von PFLÜGER¹⁾ ausgeführten Bestimmungen 4,9—9,3 Vol. Prozent.

Aus dem Vorkommen von einfachem Alkalikarbonat in dem Blutserum folgt selbstverständlich, dass ein Theil der auspumpbaren, locker gebundenen Kohlensäure des Serums als Bikarbonat vorkommen muss. Das Vorkommen dieser Verbindung in dem Blutserum ist auch direkt nachgewiesen worden. Bei Auspumpungs- wie auch bei Absorptionsversuchen verhält sich indessen das Serum in anderer Weise als eine Lösung von Bikarbonat, bezw. Karbonat entsprechender Konzentration, und nur aus dem Vorkommen von Bikarbonat in dem Serum kann also das Verhalten der locker gebundenen Kohlensäure des Serums nicht erklärt werden. Mit dem Vakuum lässt sich nämlich aus dem Serum stets reichlich mehr als die Hälfte der nicht einfach absorbirten Kohlensäure desselben entfernen, was natürlich nicht der Fall sein könnte, wenn es bei der Auspumpung nur um den Uebergang von doppelt kohlensaurem Salz in das einfach saure Salz sich handelte. Da man nun weiter ausser dem Bikarbonate keine Kohlensäureverbindung in dem Serum mit Sicherheit kennt, aus welcher die Kohlensäure bei dem Evakuiren durch einfache Dissociation freigemacht werden könnte, so wird man zu der Annahme genöthigt, dass in dem Serum neben der Kohlensäure auch andere schwache Säuren enthalten sein müssen, welche mit ihr um den Besitz des Alkalis kämpfen und im Vakuum aus einfachem Karbonate die Kohlensäure verdrängen können. Die durch Auspumpen aus dem Blutserum austreibbare Kohlensäure, welche, abgesehen von der einfach absorbirten Menge, gewöhnlich als „locker chemisch gebundene Kohlensäure“ bezeichnet wird, ist also nur zum Theil in dissociirbarer lockerer Bindung enthalten; zum anderen Theil stammt sie von dem einfachen Karbonate her, aus welchem sie beim Evakuiren durch andere schwache Säuren des Serums ausgetrieben wird.

Locker gebundene Kohlensäure.

Als solche schwache Säuren hat man theils die Phosphorsäure und theils die Globuline bezeichnet. Die Bedeutung des Alkalidiphosphates für die Kohlensäurebindung ist durch die Untersuchungen von FERNET dargethan worden; aber die Menge dieses Salzes in dem Serum ist jedoch, wenigstens in gewissen Blutarten, wie z. B. im Rinderblutserum, so gering, dass sie wohl fast ohne Bedeutung sein dürfte. Bezüglich der Globuline ist SETSCHENOW der Ansicht, dass sie zwar nicht selbst wie Säuren wirken, dass sie aber mit der Kohlensäure eine Verbindung, die Karboglobulinsäure, eingehen, welche das Alkali binden soll. Nach SERTOLI²⁾, dessen Ansicht in TORUP einen Vertheidiger gefunden hat, sollen dagegen die Globuline selbst Säuren sein, die in dem Blutserum an Alkali gebunden sind. In beiden Fällen würden also die Globuline, indirekt oder direkt, denjenigen Hauptbestandtheil des Plasmas oder des Blutserums darstellen,

Bedeutung der Globuline für die Kohlensäurebindung.

1) E. PFLÜGER, Ueber die Kohlensäure des Blutes. Bonn 1864 S. 11. Cit. nach ZUNTZ in HERMANN's Handbuch S. 65.

2) Vergl. HOPPE-SEYLER's med.-chem. Untersuch. 3. 1868.

welcher nach dem Gesetze der Massenwirkung mit der Kohlensäure um den Besitz des Alkalis kämpfen würde. Bei einem grösseren Partiardrucke der Kohlensäure entnimmt diese letztere dem Globulinalkali einen Theil des Alkalis und es entsteht Bikarbonat; bei niedrigem Kohlensäurepartiardrucke entweicht Kohlensäure und es wird dem Bikarbonate durch das Globulin Alkali entnommen.

In dem Obigen ist also das Alkali als der wesentlichste und wichtigste kohlen säurebindende Bestandtheil sowohl des Blutserums wie des Blutes überhaupt bezeichnet worden. Für eine solche Auffassung spricht auch der Umstand, dass der Gehalt des Blutes an Kohlensäure mit abnehmendem Alkaligehalte desselben stark abnimmt. Ein solches Verhalten findet z. B. bei Vergiftung mit Mineralsäuren statt. So fand WALTER im Blute von Kanieehen, welchen er Salzsäure in den Magen eingeführt hatte, nur 2—3 Vol. Prozent Kohlensäure. In dem komatösen Stadium der Zuckerharnruhr (Diabetes mellitus) scheint auch das Alkali des Blutes zum grossen Theil durch saure Verbindungen (β -Oxybuttersäure) gesättigt zu sein (STADELMANN, MINKOWSKI), und dem entsprechend fand MINKOWSKI¹⁾ auch in dem Blute eines komatösen Diabetikers nur 3.3 Vol. Prozent Kohlensäure.

Kohlensäure
und Alkali-
gehalt des
Blutes.

Die Gase der Lymphe und Sekrete.

Die Gase der Lymphe sind dieselben wie im Blutserum und jene Flüssigkeit steht bezüglich sowohl der Mengen der verschiedenen Gase wie auch der Art der Kohlensäurebindung dem Blutserum sehr nahe. Ueber die Gase der Menschenlymphe liegen Untersuchungen von DAENHARDT und HENSEN²⁾ vor, wobei es indessen fraglich bleibt, ob die untersuchte Lymphe als eine ganz normale zu betrachten war. Die Gase normaler Hundelymphe sind zum ersten Male vom Verf.³⁾ untersucht worden. Diese Gase enthielten höchstens Spuren von Sauerstoff und bestanden aus 37,4—53,1 p. c. CO_2 und 1,6 p. c. N bei 0° C. und 760 mm Hg Druck berechnet. Die Kohlensäure war etwa zur Hälfte fest chemisch gebunden. Ihre Menge war in der Lymphe grösser als im Serum des arteriellen, aber kleiner als in dem des venösen Blutes.

Gase der
Lymphe.

Die auffallende Beobachtung von BUCHNER, dass die nach der Erstickung aufgefangene Lymphe ärmer an Kohlensäure als die des athmenden Thieres ist, erklärt ZENTZ⁴⁾ durch die alsbald nach dem Tode in den Geweben und speziell in den Lymphdrüsen beginnende Säurebildung, durch welche ein Theil des Alkalikarbonates in der Lymphe zersetzt wird.

1) WALTER, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **7**; STADELMANN, ebenda **17**; MINKOWSKI, Mittheil. a. d. med. Klinik in Königsberg 1888.

2) VIRCHOW'S Arch. **37**.

3) Ber. d. k. sächs. Gesellsch. d. Wissensch., math.-phys. Klasse **23**.

4) BUCHNER, Arbeiten a. d. physiol. Anstalt zu Leipzig 1876; ZENTZ l. c. S. 85.

Die Sekrete sind mit Ausnahme des Speichels, in welchem von PFLÜGER und KÜLZ beziehungsweise 0,6 und 1 p. c. Sauerstoff gefunden wurden, fast sauerstofffrei. Die Menge des Stickstoffes ist dieselbe wie im Blute und die Hauptmasse der Gase bildet die Kohlensäure. Die Menge der letzteren hängt hauptsächlich von der Reaktion, d. h. von der Menge des Alkalis ab. Dies geht namentlich aus den Analysen von PFLÜGER hervor. In einer stark alkalischen Galle fand er 19 p. c. auspumpbare und 54,9 p. c. fest gebundene, in einer neutralen Galle dagegen 6,6 p. c. auspumpbare und 0,8 p. c. fest gebundene Kohlensäure. Der alkalische Speichel ist ebenfalls sehr reich an Kohlensäure. Als Mittel aus zwei von PFLÜGER ausgeführten Analysen ergab sich für den Submaxillarispeichel des Hundes ein Gehalt von 27,5 p. c. auspumpbarer und 47,4 p. c. chemisch gebundener oder im Ganzen von 74,9 p. c. Kohlensäure. In dem Parotisspeichel des Menschen fand KÜLZ¹⁾ in maximo 65,78 p. c. Kohlensäure, von denen 3,31 p. c. auspumpbar und 62,47 p. c. fest chemisch gebunden waren. Aus diesen und anderen Angaben über die Mengen der auspumpbaren und der chemisch gebundenen Kohlensäure in den alkalischen Sekreten folgt, dass in ihnen wenigstens nicht in merkbarer Menge irgend welche, den Eiweisskörpern des Bluserums analog, d. h. als schwache Säuren, wirkende Stoffe vorkommen.

Gase der Sekrete.

Die sauren oder jedenfalls nicht alkalischen Sekrete, Harn und Milch, enthalten dagegen bedeutend weniger Kohlensäure, die fast ihrer ganzen Menge nach auspumpbar ist und die zum Theil von dem Natriumphosphate locker gebunden zu sein scheint. Die von PFLÜGER in Milch und Harn für die Gesamtkohlensäure gefundenen Zahlen waren bezw. 10 und 18,1—19,7 p. c. CO₂.

Ueber den Gasgehalt pathologischer Transsudate liegen besondere Untersuchungen von EWALD²⁾ vor. Er fand in diesen Flüssigkeiten von Sauerstoff nur Spuren oder jedenfalls nur sehr geringfügige Mengen, von dem Stickstoff aber etwa dieselben Mengen wie im Blute. Der Gehalt an Kohlensäure war grösser als in der Lymphe (von Hunden) und in einigen Fällen sogar grösser als in dem Erstickungsblute (Hundeblut). Die Spannung der Kohlensäure war grösser als im venösen Blute. In den Exsudaten nimmt der Gehalt an Kohlensäure, namentlich an fest gebundener, mit dem Alter der Flüssigkeit zu, wogegen umgekehrt die Gesamtmenge Kohlensäure und besonders die Menge der fest gebundenen mit dem Gehalte an Eiterkörperchen abnimmt.

Gasgehalt der Transsudate.

II. Der Gasaustausch zwischen dem Blute einerseits und der Lungenluft und den Geweben andererseits.

In der Einleitung (Kap. 1, S. 3) ist schon hervorgehoben worden, dass man heutzutage, namentlich in Folge der Untersuchungen von PFLÜGER und

1) PFLÜGER, in seinem Arch. 1 u. 2; KÜLZ, Zeitschr. f. Biologie 23. Es scheint, als wären die Zahlen von KÜLZ nicht bei 760 mm Hg, sondern bei 1 m berechnet worden.

2) C. A. EWALD, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1873 u. 1876.

Ort der Oxy-
dationen.

seinen Schülern, der Ansicht ist, dass die Oxydationen im Thierkörper nicht in den Flüssigkeiten und Säften verlaufen, sondern an die Formelemente und Gewebe gebunden sind. Es ist allerdings wahr, dass im Blute selbst Oxydationen, wenn auch in geringem Umfange verlaufen; aber diese Oxydationen rühren, wie es scheint, von den Formelementen des Blutes her und sie widersprechen nicht dem obigen Satze, dass die Oxydationen ausschliesslich in Zellen und der Hauptsache nach in den Geweben verlaufen.

Aeusserere
und innere
Athmung.

Der Gaswechsel in den Geweben, den man auch als „innere Athmung“ bezeichnet hat, besteht hauptsächlich darin, dass aus dem Blute in den Kapillaren Sauerstoff in die Gewebe hinein überwandert, während umgekehrt die Hauptmasse der Blutkohlenensäure aus den Geweben stammt und aus ihnen in das Blut der Kapillaren übergeht. Der Gaswechsel in den Lungen, den man als „äussere Athmung“ bezeichnet hat, muss umgekehrt, wie ein Vergleich der ein- und ausgeathmeten Luft lehrt, darin bestehen, dass das Blut aus der Lungenluft Sauerstoff aufnimmt und an dieselbe Kohlenensäure abgibt. Dies schliesst natürlich nicht aus, dass in den Lungen wie in jedem anderen Gewebe eine innere Athmung, also eine Verbrennung unter Aufnahme von Sauerstoff und Kohlen Säurebildung stattfindet. Nach BOHR und HENRIQUES¹⁾ sollen die Lungen sogar einen so grossen Antheil an dem gesammten Stoffwechsel haben, dass bis zu 68 p. e. desselben auf die Lungen kommen können.

Triebkräfte
des Gas-
wechsels.

Welcher Art sind nun die bei diesem doppelten Gaswechsel sich abspielenden Prozesse? Ist der Gasaustausch einfach die Folge der ungleichen Spannung der Gase im Blute einerseits und Lungenluft, bezw. Geweben andererseits? Gehen die Gase also, den Gesetzen der Diffusion entsprechend, von dem Orte des höheren Druckes zu dem des niedrigeren über oder sind hierbei auch andere Kräfte und Prozesse wirksam?

Diese Fragen fallen der Hauptsache nach mit einer anderen, nämlich mit der nach der Spannung des Sauerstoffes und der Kohlen Säure im Blute, bezw. in Lungenluft und Geweben zusammen.

Der Sauerstoff kommt zum unverhältnissmässig grössten Theil als Oxyhämoglobin im Blute vor, und für die Lehre von der Spannung des Sauerstoffes im Blute müssen also die Gesetze der Dissociation des Oxyhämoglobins von fundamentaler Bedeutung sein.

Wenn man sich erinnert, dass nach BOHR dasjenige, was man allgemein Oxyhämoglobin nennt, ein Gemenge von Hämoglobinen ist, die bei einem und demselben Sauerstoffdrucke verschiedene Sauerstoffmengen binden können, und ferner, dass es nach SIEGFRIED ausser dem Oxyhämoglobin noch eine andere, dissociable Sauerstoffverbindung des Hämoglobins, nämlich das Pseudohämoglobin, giebt, so könnte es scheinen, als wären mehrere wichtige Vorfragen erst zu lösen, bevor man zu einer Diskussion der Dissociationsverhältnisse des Oxyhämoglobins übergehen könne. Da indessen die eben genannten Angaben zum Theil bestritten und zum Theil noch nicht eingehend nachgeprüft worden sind, und da ferner nach HÜFNER gar kein Unterschied zwischen einer Oxyhämoglobin- und einer Blutkörperchenlösung hinsichtlich der Sauerstoffabgabe besteht, so dürfte es wohl berechtigt sein, in der folgenden Darstellung von den obigen Angaben vorläufig abzusehen und an die übrigen, allgemein als zuverlässig und massgebend angesehenen Angaben sich zu halten.

1) Centralbl. f. Physiol. 6 und MALY's Jahresber. 27.

Für das Verständniß der Gesetze, nach welchen die Sauerstoffaufnahme von dem Blute in den Lungenalveolen geschieht, müssen unter den bisher ausgeführten Untersuchungen über die Dissociation des Oxyhämoglobins besonders diejenigen von grossem physiologischem Interesse sein, welche auf die Dissociation bei Körpertemperatur sich beziehen. Solche Untersuchungen sind von mehreren Forschern und besonders von G. HUFNER¹⁾ ausgeführt worden. Er hat in erster Linie die wichtige Thatsache festgestellt, dass eine Lösung frisch dargestellter reiner Oxyhämoglobinkristalle in Bezug auf die Dissociation des Oxyhämoglobins durchaus nicht anders sich verhält als frisches defibrinirtes Blut. Er hat ferner gezeigt, dass die Dissociation auch von der Konzentration derart abhängig ist, dass bei einem gegebenen Drucke eine verdünntere Lösung stärker als eine mehr konzentrierte dissociirt wird. Für Lösungen, deren Gehalt an Oxyhämoglobin 14 p. c. war, fand er, dass bei $+ 35^{\circ}$ C. und einem Sauerstoffpartiardruck von 75 mm Hg die Dissociation überhaupt nur sehr unbedeutend und nur wenig stärker als bei einem Partiardrucke von 152 mm ist. In jenem Falle waren nämlich von dem gesammten Farbstoff 96,89 p. c. als Oxyhämoglobin und 3,11 p. c. als Hämoglobin vorhanden, während in diesem Falle dagegen, also bei 152 mm Druck, die entsprechenden Zahlen 98,42 und 1,58 p. c. waren. Erst von einem Sauerstoffpartiardrucke von etwa 75 mm Hg nach abwärts an fängt die Dissociation an stärker zu werden und dem entsprechend die Menge des reduzirten Hämoglobins anzuwachsen; aber selbst bei einem Sauerstoffpartiardruck von 50 mm Hg betrug die Menge des Hämoglobins nur 4,6 p. c. von dem gesammten Farbstoffgehalte.

Dissociation
des Oxy-
hämoglobins.

Aus diesen und älteren Versuchen von HUFNER²⁾, die bei 35° oder 39° C. angestellt wurden, folgt also, dass der Sauerstoffpartiardruck auf die Hälfte des in der atmosphärischen Luft herrschenden Druckes sinken kann, ohne dass der Sauerstoffgehalt eines Blutes oder einer entsprechend konzentrirten Oxyhämoglobinlösung dadurch wesentlich beeinflusst wird. Dies stimmt auch gut mit den Erfahrungen von FRÄNKEL und GEPPERT³⁾ über die Wirkung des erniedrigten Luftdruckes auf den Sauerstoffgehalt des Blutes beim Hunde. Bei einem Luftdrucke von 410 mm Hg fanden sie noch den Sauerstoffgehalt des arteriellen Blutes normal. Bei einem Luftdrucke von 378—365 mm war er ein wenig herabgesetzt, und erst bei einer Erniedrigung des Druckes auf 300 mm wurde eine bedeutende Verminderung desselben beobachtet.

Wirkung
des erniedrigten
Sauerstoffdruckes.

Aus dem hohen Sauerstoffgehalte, bezw. Oxyhämoglobingehalte des arteriellen Blutes kann man andererseits auch den Schluss ziehen, dass die Spannung des Sauerstoffes in dem arteriellen Blute eine verhältnissmässig hohe sein muss. Auf Grund der Untersuchungen mehrerer Forscher, wie P. BERT, HERTER⁴⁾

1) DU BOIS-REYMOND's Arch. 1890, wo HUFNER auch seine früheren Arbeiten über diesen Gegenstand citirt.

2) Ebenda 1890.

3) Ueber die Wirkungen der verdünnten Luft auf den Organismus. Berlin 1883.

4) BERT, La pression barométrique Paris 1878; HERTER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 3.

und HÜFNER, die theils an lebenden Thieren und theils mit Blut oder Hämoglobulinlösungen experimentirt haben, setzt man auch allgemein die Spannung des Sauerstoffes im arteriellen Blute bei Körpertemperatur gleich einem Sauerstoffpartiardrucke von 75–80 mm Hg.

Mit diesen Zahlen hat man nun die Spannung des Sauerstoffes in der Lungenluft zu vergleichen.

Ueber die Zusammensetzung sowohl der inspirirten atmosphärischen Luft wie auch der Expirationsluft liegen zahlreiche Untersuchungen vor, und man kann sagen, dass diese zwei Luftarten bei 0° C. und einem Drucke von 760 mm Hg als Mittel folgende Zusammensetzung in Volumprozenten haben.

Zusammensetzung der Respirationluft.	Atmosphärische Luft	Sauerstoff	Stickstoff	Kohlensäure
	Expirationsluft . . .	20,96	79,02	0,03
		16,03	79,59	4,38

Der Partiardruck des Sauerstoffes in der atmosphärischen Luft entspricht also bei dem mittleren Barometerstande von 760 mm einem Drucke von 159 mm Hg. Der Verlust an Sauerstoff, den die Inspirationsluft in Folge der Respiration erfährt, beträgt also etwa 4,93 p. c., während die Expirationsluft etwa hundertmal so viel Kohlensäure wie die Inspirationsluft enthält.

Die Expirationsluft ist indessen bekanntlich ein Gemenge von Alveolarluft mit den in den Luftwegen zurückgebliebenen Resten von inspirirter Luft; und für den Gasaustausch in den Lungen kommt also in erster Linie die Zusammensetzung der Alveolarluft in Betracht. Ueber die Zusammensetzung der letzteren beim Menschen liegen keine direkten Bestimmungen, sondern nur ungefähre Berechnungen vor. Aus dem von VIERORDT bei normaler Respiration gefundenen mittleren Kohlensäuregehalte der Expirationsluft, 4,63 p. c. hat ZUNTZ¹⁾ den wahrscheinlichen Werth des Kohlensäuregehaltes in der Alveolarluft gleich 5,44 p. c. berechnet. Wollte man, von diesem Werthe ausgehend, unter der Voraussetzung, dass der Stickstoffgehalt der Alveolarluft nicht wesentlich von dem der Expirationsluft abweicht, den Mindergehalt der Alveolarluft an Sauerstoff, der Inspirationsluft gegenüber, gleich 6 p. c. annehmen, so würde also die Alveolarluft noch 14,96 p. c. Sauerstoff enthalten, was einem Partiardrucke von 114 mm Hg entspricht.

Ueber die Zusammensetzung der Alveolarluft beim Hunde liegen dagegen direkte Bestimmungen von PFLÜGER und seinen Schülern WOLFFBERG und NUSSBAUM²⁾ vor. Diese Bestimmungen, welche zeigten, dass die Alveolarluft in der That nicht bedeutend reicher an Kohlensäure als die Expirationsluft ist, sind mittels des sogenannten *Lungenkatheters* ausgeführt worden.

Das Prinzip ihres Verfahrens war folgendes. Durch Einführung eines Katheters von besonderer Konstruktion in einen Ast des einen Bronchus kann der entsprechende Lungenlappen luftdicht abgesperrt werden, während in dem anderen Lappen derselben Lunge und in der anderen Lunge die Ventilation ungehindert vor sich geht, so dass keine Kohlensäurestauung im Blute zu Stande kommt. Wenn die Absperrung so lange gedauert hat, dass ein

1) Vergl. ZUNTZ l. c. S. 105 u. 106.

2) WOLFFBERG, PFLÜGER's Arch. 6; NUSSBAUM, ebenda 7.

vollständiger Ausgleich zwischen den Gasen des Blutes und der abgesperrten Lungenluft anzunehmen ist, wird durch den Katheter eine Probe dieser Lungenluft herausgenommen und analysirt.

WOLFFBERG und NUSSBAUM fanden in der mit dem Katheter herausgenommenen Luft im Mittel 3,6 p. c. CO_2 . NUSSBAUM hat in einem Falle gleichzeitig mit der Katheterisation der Lunge auch die Kohlensäurespannung in dem Blute aus dem rechten Herzen bestimmt. Er fand hierbei fast identische Zahlen, nämlich eine Kohlensäurespannung von 3,84 bezw. 3,81 p. c. einer Atmosphäre, was also zeigt, dass vollkommenes Gleichgewicht zwischen Blut- und Lungen-
Alveolarluft
beim Hunde.

gasen in der abgesperrten Lungenpartie sich hergestellt hatte. Nach diesen Untersuchungen kann man also den Sauerstoffgehalt der Alveolarluft beim Hunde zu etwa 16 p. c. berechnen, was einem Sauerstoffpartiardrucke von rund 122 mm Hg entspricht. Dieser Druck ist bedeutend höher als die Sauerstofftension im arteriellen Blute und die Sauerstoffaufnahme aus der Lungenluft würde also einfach nach den Gesetzen der Diffusion geschehen können.

Nach BOHR¹⁾ verhält sich indessen die Sache ganz anders und die Lunge soll nach ihm bei der Sauerstoffaufnahme aktiv wirksam sein.

Er experimentirte an Hunden und er liess das Blut, dessen Gerinnung durch Injektion von Peptonlösung oder Blutegelinfus verhindert wurde, durch einen, von ihm Hämatocrometer genannten Apparat aus der einen durchschnittenen Karotis in die andere zurück oder aus der Arteria cruralis in die entsprechende Vena cruralis zurückfliessen. Der Apparat, welcher eine Modifikation der LUDWIG'schen Stromuhr darstellt, gestattet nach BOHR einen vollständigen Austausch zwischen den Gasen des durch ihn cirkulierenden Blutes und einem in dem Apparate eingeschlossenen Gasgemenge, dessen Zusammensetzung am Anfange des Versuches bekannt war und nach eingetretener Diffusionsgleichgewicht zwischen Blut und Gas-
Versuche
von Bohr.

mischung durch Analyse ermittelt wurde. In dieser Weise wurde die Spannung des Sauerstoffes wie der Kohlensäure im cirkulierenden arteriellen Blute bestimmt. Während der Versuche wurde auch die Zusammensetzung der Ein- und Ausathmungsluft bestimmt, die Zahl der Athemzüge annotirt und die Grösse des respiratorischen Gaswechsels gemessen. Um einen Vergleich zu ermöglichen zwischen den Gasspannungen im Blute und in einer Expirationsluft, deren Zusammensetzung der unbekannteren Zusammensetzung der Alveolarluft jedenfalls näher als der der gewöhnlichen Expirationsluft stand, wurde durch besondere Rechnung die Zusammensetzung der ausgeathmeten Luft in dem Augenblicke ermittelt, in welchem dieselbe die Bifurcatur der Trachea passirte. Mit der Tension der Gase in dieser „Bifurcaturluft“ konnte also die Tension der Gase im Blute verglichen werden und zwar so, dass der Vergleich in beiden Fällen denselben Zeitraum betraf.

Als Mass für die Sauerstoffspannung im arteriellen Blute erhielt BOHR bei dieser Versuchsanordnung auffallend hohe Zahlen, die in den verschiedenen Versuchen zwischen 101 und 144 mm Hg-Druck schwankten. In den Versuchen mit Einathmung von atmosphärischer Luft war in 8 Fällen von 9 und in den Versuchen mit Einathmung von kohlensäurehaltiger Luft in 4 Fällen von 5 die Sauerstoffspannung im arteriellen Blute höher als in der Bifurcaturluft. Die grösste Differenz, um welche die Sauerstoffspannung höher im Blute als in der Lungenluft war, betrug 38 mm Hg.
Sauerstoffspannung
nach Bohr.

Nach BOHR kann man also nicht einfach die Sauerstoffaufnahme aus der Lungenluft in das Blut durch den höheren Partiardruck des Sauerstoffes in derselben annehmen. Die Spannungsdifferenz an den zwei Seiten der Alveolarwand kann folglich nach ihm jedenfalls nicht die einzige Kraft sein, welche die

1) Skand. Arch. f. Physiol. 2.

Wanderung des Sauerstoffes durch das Lungengewebe bedingt, und die Lunge selbst muss nach BOHR bei der Sauerstoffaufnahme eine noch unbekannte spezifische Wirkung ausüben.

Gegen diese Versuche und Anschauungen von BOHR haben HÜFNER und FREDERICQ¹⁾ die Einwendung gemacht, dass in den fraglichen Versuchen vollständiges Gleichgewicht zwischen der Luft in dem Apparate und den Gasen im Blute wahrscheinlich nicht eingetreten sei. FREDERICQ hat seine Einwendungen durch neue Versuche erhärtet, welche gegen die Beweiskraft der BOHR'schen Versuche sprechen. Auf der anderen Seite haben aber HALDANE und SMITH²⁾ nach einem ganz anderen Prinzipie neue Untersuchungen ausgeführt, welche mit der gewöhnlichen Lehre von der Sauerstoffaufnahme in den Lungen im Widerspruche sich befinden.

Einwendungen gegen die Versuche Bohr's.

Untersuchungen von Haldane und Smith.

Das Prinzip der Methode von HALDANE ist folgendes. Man lässt das Versuchsindividuum Luft, die eine genau bekannte, sehr kleine Menge Kohlenoxyd (0,045 - 0,06 p. c.) enthält, so lange athmen, bis keine weitere Absorption von Kohlenoxyd stattfindet und die, durch ein besonderes Titrationsverfahren zu bestimmende prozentige Sättigung des Hämoglobins im arteriellen Blute mit Kohlenoxyd konstant geworden ist. Diese prozentige Sättigung ist abhängig von der Relation zwischen der Tension des Sauerstoffes im Blute und der, aus der Zusammensetzung der Einathmungsluft bekannten Tension des Kohlenoxydes. Wenn die letztere und die prozentige Sättigung mit Kohlenoxyd und Sauerstoff bekannt sind, lässt sich also umgekehrt die Tension des Sauerstoffes im Blute leicht berechnen.

HALDANE und SMITH berechneten die Tension des Sauerstoffes im arteriellen Blute des Menschen zu im Mittel 26,2 p. c. einer Atmosphäre, d. h. gleich rund 200 mm Hg. In Uebereinstimmung mit der Ansicht BOHR's kann also nach ihnen die Diffusion allein nicht den Uebergang des Sauerstoffes aus den Lungen in das Blut erklären und diese Frage ist also einer fortgesetzten Prüfung sehr bedürftig.

Wie das aus verschiedenen Blutproben dargestellte Hämoglobin nach BOHR nicht immer auf jedes Gramm gleichgrosse Sauerstoffmengen aufnimmt, so kann nach ihm auch das Hämoglobin innerhalb der Blutkörperchen ein ähnliches Verhalten zeigen. Als spezifische Sauerstoffmenge bezeichnet BOHR³⁾ deshalb die Sauerstoffmenge (bei 0° C. und 760 mm Hg-Druck gemessen), welche pro 1 g Hämoglobin von dem Blute bei + 15° C. und einem Sauerstoffdrucke von 150 mm Hg aufgenommen wird. Diese Menge kann nach BOHR eine verschiedene sein nicht nur bei verschiedenen Individuen, sondern auch in verschiedenen Gefäßgebieten desselben Thieres, und sie kann auch experimentell — durch Aderlässe, Einathmung von sauerstoffarmer Luft oder Vergiftungen — verändert werden. Es ist nun einleuchtend, dass eine und dieselbe Menge Sauerstoff im Blute — sonst Alles gleich — eine verschiedene Spannung haben muss, je nachdem die spezifische Sauerstoffmenge grösser oder kleiner ist. Die Spannung des Sauerstoffes würde also nach BOHR ohne Aenderung der Sauerstoffmenge im Blute verändert werden können, und der Thierkörper muss also nach BOHR über Mittel verfügen, durch welche in den Geweben ohne Aenderung der im Blute vorhandenen Sauerstoffmenge die Spannung des Sauerstoffes innerhalb ganz kurzer Zeiträume variiert werden kann. Die grosse Bedeutung einer solchen Fähigkeit der Gewebe für die Respirationsvorgänge ist ohne weiteres einleuchtend; aber es dürfte noch zu früh sein, über diese Angaben und Untersuchungen von BOHR ein bestimmtes Urtheil abzugeben.

Spezifische Sauerstoffmenge.

Die Spannung der Kohlensäure im Blute ist auf verschiedene Weise von

1) HÜFNER, *DU BOIS-REYMOND'S Arch.* 1890; FREDERICQ, *Centralbl. f. Physiol.* 7 und *Travaux du laboratoire de l'institut de physiologie de Liège* 5. 1896.

2) HALDANE, *Journ. of Physiol.* 18; mit SMITH, ebenda 20.

3) BOHR, *Centralbl. f. Physiol.* 4.

PFLÜGER und seinen Schülern, WOLFFBERG, STRASSBURG und NUSSBAUM¹⁾ bestimmt worden.

Nach der aërotonometrischen Methode lässt man das Blut direkt aus der Arterie oder Vene durch ein Glasrohr fließen, welches ein Gasgemenge von bekannter Zusammensetzung enthält. Ist die Spannung der Kohlensäure in dem Blute grösser als in dem Gasgemenge, so giebt das Blut an letzteres Kohlensäure ab, während es in entgegengesetztem Falle Kohlensäure aus dem Gasgemenge aufnimmt. Durch Analyse des Gasgemenges nach beendeter Blutdurchleitung lässt sich also feststellen, ob die Spannung der Kohlensäure im Blute grösser, resp. kleiner als in dem Gasgemenge gewesen ist; und durch eine hinreichend grosse Anzahl von Bestimmungen, besonders wenn der Kohlensäuregehalt des Gasgemenges von Anfang an der wahrscheinlichen Tension dieses Gases im Blute möglichst genau entsprechend gewählt wird, kann auf diese Weise die Spannung der Kohlensäure im Blute ermittelt werden.

Die aërotonometrische Methode.

Nach der aërotonometrischen Methode ist die Kohlensäurespannung im arteriellen Blute im Mittel zu 2,8 p. c. einer Atmosphäre, einem Drucke von 21 mm Hg entsprechend, von STRASSBURG bestimmt worden. In dem Blute aus dem rechten Herzen fand NUSSBAUM eine Kohlensäurespannung von 3,81 p. c. einer Atmosphäre, einem Drucke von 28,95 mm entsprechend. STRASSBURG, welcher an nicht tracheotomirten Hunden experimentirte, bei welchen die Ventilation der Lungen also weniger lebhaft war und die Kohlensäure folglich weniger leicht aus dem Blute entfernt wurde, fand in dem venösen Herzblute eine Kohlensäurespannung von 5,4 p. c. einer Atmosphäre, was einem Partiardrucke von 41,04 mm Hg gleichkommt.

Tension der Kohlensäure im Blute.

Eine andere Methode besteht in der schon oben S. 554 besprochenen Katheterisation eines Lungenlappens. In der nach diesem Verfahren gewonnenen Lungenluft fanden WOLFFBERG und NUSSBAUM im Mittel 3,6 p. c. CO₂. NUSSBAUM, der, wie oben erwähnt wurde, in einem Falle gleichzeitig mit der Katheterisation der Lunge auch die Kohlensäurespannung in dem Blute aus dem rechten Herzen bestimmte, fand die fast identischen Zahlen 3,84 bzw. 3,81 p. c.

Auch hinsichtlich der Kohlensäurespannung ist indessen BOHR in seinen oben S. 555 erwähnten Versuchen zu anderen Zahlen gelangt. In elf Versuchen mit Einathmung von atmosphärischer Luft schwankte die Kohlensäurespannung im arteriellen Blute von 0—38 mm Hg und in fünf Versuchen mit Einathmung von kohlenstoffhaltiger Luft von 0,9—57,8 mm Hg. Ein Vergleich der Kohlensäurespannungen in dem Blute und der Bifurcaturluft ergab in mehreren Fällen einen grösseren Kohlensäuredruck in der Lungenluft als in dem Blute, und als Maximum betrug die Differenz zu Gunsten der Lungenluft in den Versuchen mit Einathmung von atmosphärischer Luft 17,2 mm. Da die Alveolenluft reicher an Kohlensäure als die Bifurcaturluft ist, so beweisen nach BOHR diese Versuche unzweifelhaft, dass in ihnen die Wanderung der Kohlensäure dem höheren Drucke entgegen stattgefunden hat.

Kohlensäurespannung nach Bohr.

Diesen Untersuchungen gegenüber hat indessen FRÉDÉRICQ²⁾ für die Kohlensäurespannung im arteriellen Peptonblute dieselben Zahlen erhalten, die PFLÜGER

1) WOLFFBERG, PFLÜGER's Arch. 6; STRASSBURG, ebenda; NUSSBAUM, ebenda 7.

2) Vergl. Fussnote 1 S. 556.

und seine Schüler für normales Blut fanden. WEISGERBER¹⁾ hat ferner in FREDERICQ'S Laboratorium Versuche an Thieren, die ein kohlenäurereiches Luftgemenge respirirten, angestellt, und diese Versuche sprechen zu Gunsten der PFLÜGER'schen Theorie der Athmung. Auffallend erscheinen auch die von BOHR erhaltenen niedrigen Zahlen für die Kohlensäurespannung, wenn man sich erinnert, dass GRANDIS in dem Peptonblute, welches, wie LAHOUSSE und BLACHSTEIN²⁾ gezeigt haben, arm an Kohlensäure ist, eine hohe Kohlensäurespannung gefunden hat.

Für die Ausscheidung der Kohlensäure in den Lungen hat man auch dem Sauerstoffe eine gewisse Bedeutung zuerkennen wollen, indem man ihm nämlich eine austreibende Wirkung auf die Kohlensäure aus ihren Verbindungen im Blute zugeschrieben hat. Diese, zuerst von HOLMGREN gemachte Annahme hat in letzter Zeit in WERIGO³⁾ einen Vertreter gefunden. Dieser Forscher hat an lebenden Thieren sinureich ausgedachte Experimente angestellt, in denen er die beiden Lungen des Thieres gesondert athmen liess, die eine mit Wasserstoff und die andere mit reinem Sauerstoff oder einem sauerstoffreichen Gasgemische. Er fand hierbei in der aus den Lungen herausgesaugten Luft stets eine grössere Kohlensäurespannung bei Gegenwart von Sauerstoff, und er zieht aus seinen Versuchen den Schluss, dass der aus den Lungenalveolen in das Blut übergehende Sauerstoff die Kohlensäurespannung erhöht. Durch diese Wirkung wird nach WERIGO der Sauerstoff ein mächtiger Hilfsfaktor für die Kohlensäureausscheidung, und nach ihm ist es also nicht nöthig, eine spezifische Wirkung der Lunge selbst bei diesem Prozesse anzunehmen.

Gegen die Untersuchungen von WERIGO sind indessen von ZENTZ⁴⁾ schwerwiegende, durch Experimente noch nicht zurückgewiesene Einwendungen erhoben worden, und die Frage ist also noch eine offene.

Auch hinsichtlich der Kohlensäureausscheidung in den Lungen liegen also die Verhältnisse noch nicht ganz klar, und man muss auch über diese Frage weitere Untersuchungen abwarten.

Nach dem oben S. 552 von der inneren Athmung Gesagten muss diese hauptsächlich darin bestehen, dass in den kapillaren Sauerstoff aus dem Blute in die Gewebe hinein überwandert, während umgekehrt Kohlensäure aus den Geweben in das Blut übergeht.

Die Behauptung von ESTOR und SAINT PIERRE, dass der Sauerstoffgehalt des Blutes in den Arterien mit der Entfernung vom Herzen abnehme, ist von PFLÜGER⁵⁾ als irrtümlich erwiesen worden, und die Sauerstoffspannung im Blute bei dessen Eintritt in die Kapillaren muss also eine hohe sein. Dem gegen-

1) Centralbl. f. Physiol. **10**. S. 482.

2) GRANDIS, Du Bois-REYMOND's Arch. 1891; LAHOUSSE, ebenda 1889; BLACHSTEIN, ebenda 1891.

3) HOLMGREN, Wiener Sitzungsber. **48**; WERIGO, PFLÜGER's Arch. **51** u. **52**.

4) Ebenda **52**.

5) ESTOR und SAINT PIERRE bei PFLÜGER, in seinem Arch. **1**.

Wirkung des
Sauerstoffes
auf die
Kohlensäure-
spannung.

Innere
Athmung.

über sind die Gewebe als fast oder ganz sauerstofffrei anzusehen, und es muss also hinsichtlich des Sauerstoffes eine bedeutende Druckdifferenz zwischen Blut und Geweben bestehen. Die Möglichkeit, dass dieser Druckunterschied hinreichend ist, um den Geweben die nöthige Menge Sauerstoff zuzuführen, unterliegt wohl auch keinem Zweifel.

Bezüglich der Kohlensäurespannung in den Geweben muss man a priori annehmen, dass sie höher als in dem Blute sein muss. Dem ist auch so. In dem Harne von Hunden und in der Galle fand STRASSBURG¹⁾ eine Kohlensäurespannung von 9 bezw. 7 p. c. einer Atmosphäre. Derselbe Forscher hat weiter einem lebenden Hunde atmosphärische Luft in eine abgebundene Darm-
Tension der Kohlensäure in den Geweben.
schlinge injiziert und nach kurzer Zeit eine herausgenommene Luftprobe analysirt. Er fand eine Kohlensäurespannung von 7,7 p. c. einer Atmosphäre. Die Kohlensäurespannung in den Geweben ist also bedeutend grösser als in dem venösen Blute, und es steht also nichts der Auffassung im Wege, dass die Kohlensäure einfach nach den Gesetzen der Diffusion aus den Geweben in das Blut hinüberdiffundire.

Dass bei Thieren indessen auch eine wahre Sekretion von Gasen vorkommen kann, geht aus der Zusammensetzung und dem Verhalten der Gase in der Schwimmblase der Fische hervor. Diese Gase bestehen aus Sauerstoff und Stickstoff mit höchstens nur kleinen Mengen Kohlensäure. Bei Fischen, die in geringen Tiefen leben, ist der Sauerstoffgehalt zwar gewöhnlich nicht höher als in der Atmosphäre; bei Fischen, die in grösseren Tiefen leben, kann er dagegen nach BIOT u. A. sehr beträchtlich werden und sogar über 80 p. c. betragen. MOREAU
Gase in der Schwimmblase der Fische.
hat ferner gefunden, dass nach Entleerung der Schwimmblase mittels Troicart nach einiger Zeit in ihr neue Luft sich ansammelt, die viel reicher an Sauerstoff als die atmosphärische ist und deren Gehalt daran sogar auf 85 p. c. ansteigen kann. BOHR²⁾, der diese Angaben weiter geprüft und bestätigt hat, fand ferner, dass diese Gasansammlung unter dem Einflusse des Nervensystems steht, indem sie nämlich nach Durchtrennung gewisser Zweige des Nervus vagus ausbleibt. Dass es hier um eine Sekretion und nicht um eine Diffusion von Sauerstoff sich handelt, ist offenbar und wird wohl auch nicht bestritten.

Für das Studium der quantitativen Verhältnisse des respiratorischen Gaswechsels sind mehrere Methoden ersonnen worden. Hinsichtlich der näheren Details derselben muss auf ausführlichere Handbücher hingewiesen werden und es können hier nur die wichtigsten dieser Methoden in den Hauptzügen eine kurze Erwähnung finden.

Methode von REGNAULT und REISET. Nach dieser Methode lässt man das Thier oder die Versuchsperson in einem geschlossenen Raum athmen. Die Kohlensäure entzieht man in dem Masse wie sie gebildet wird der Luft mittels starker Lauge, wodurch ihre Menge auch bestimmt werden kann, während der zu ersetzende Sauerstoff in genau gemessenen Mengen
Methode von Regnault und Reiset.
kontinuירlich zugeführt wird. Diese Methode, welche also eine direkte Bestimmung sowohl des verbrauchten Sauerstoffes wie der produzierten Kohlensäure ermöglicht, ist später von anderen Forschern, wie PFLÜGER und seinen Schülern, SEEGEN und NOWAK und HOPPE-SEYLER³⁾ modifizirt worden.

Methode von PETTENKOFER. Nach dieser Methode lässt man das Versuchsindividuum in einem Zimmer athmen, durch welches ein Strom atmosphärischer Luft geleitet wird. Die Menge der durchgeleiteten Luft wird genau gemessen. Da es nicht möglich ist, die ganze
Methode von Pettenkofer.

1) PFLÜGER's Arch. 6.

2) BIOT, vergl. HERMANN's Handb. d. Physiol 4 Thl. 2 S. 151; MOREAU, Compt. rend. 57; BOHR, Journ. of Physiol. 15; vergl. auch HÜFNER, Du Bois-REYMOND's Arch. 1892.

3) Vergl. ZUNTZ in HERMANN's Handbuch 4 Thl. 2 und HOPPE-SEYLER in Zeitschr. f. physiol. Chem. 19.

Das schwarze oder schwarzbraune Pigment in den Lungen von Menschen und Hausthieren besteht vorzugsweise aus Kohle, die aus rauhhaltiger Luft stammt. Das Pigment kann aber auch zum Theil aus Melanin bestehen. Ausser der Kohle können auch andere eingeathmete staubförmige Stoffe, wie Eisenoxyd, Kieselsäure und Thonerde in den Lungen sich ablagern.

Pigmente.

Unter den in den Lungen bei pathologischen Zuständen gefundenen Stoffen sind besonders zu nennen: Albumosen und Peptone (?), bei der Pneumonie und bei Eiterung, Glykogen, ein von POUCHET bei Phthisikern gefundenes, von dem Glykogen verschiedenes, schwach rechtsdrehendes Kohlehydrat und endlich auch Cellulose, die nach FREUND¹⁾ in Lungen, Blut und Eiter von Tuberkulösen vorkommen soll.

In 1000 g Mineralstoffen der normalen Menschenlunge fand C. W. SCHMIDT *NaCl* 130, *K₂O* 13, *Na₂O* 195, *CaO* 19, *MgO* 19, *Fe₂O₃* 32, *P₂O₅* 485, *SO₃* 8 und *Sand* 134 g. Die Lungen eines 14 Tage alten Kindes enthielten nach OIDTMANN²⁾: Wasser 796,05, org. Stoffe 198,19 und anorg. Stoffe 5,76 p. m.

Mineralstoffe.

Der Auswurf ist ein Gemenge von den schleimigen Sekreten der Respirationswege, dem Speichel und dem Mundschleime. In Folge hiervon ist seine Zusammensetzung eine sehr verschiedene, namentlich unter pathologischen Verhältnissen, wo verschiedenartige Produkte sich ihm beimengen. Die chemischen Bestandtheile sind, ausser den Mineralstoffen, vor Allem Mucin mit ein wenig Eiweiss und Nucleinsubstanz. Unter pathologischen Verhältnissen hat man Albumosen und Peptone (?), flüchtige Fettsäuren, Glykogen, CHARCOT'sche Krystalle und ferner Krystalle von Cholesterin, Hämatoidin, Tyrosin, Fett und Fettsäuren, Trippelphosphat u. a. gefunden.

Der Auswurf.

Die Formbestandtheile sind unter physiologischen Verhältnissen Epithelzellen verschiedener Art, Leukocyten, bisweilen auch rothe Blutkörperchen und verschiedene Arten von Pilzen. Bei pathologischen Zuständen können elastische Fasern, spiralige, aus einer mucinähnlichen Substanz bestehende Bildungen Fibringerinnsel, Eiter, pathogene Mikroben verschiedener Art und die oben genannten Krystalle vorkommen.

Formbestandtheile.

1) POUCHET, *Compl. rend.* **96**; FREUND, cit. nach MALY's Jahresber. **16**. S. 471.

2) SCHMIDT, cit. nach v. GORUP-BESANZ' Lehrbuch, 4. Aufl. S. 727; OIDTMANN, ebenda 732.

Achtzehntes Kapitel.

Der Stoffwechsel bei verschiedener Nahrung und der Bedarf des Menschen an Nahrungsstoffen.

Der Umsatz chemischer Spannkraft in lebendige Kraft, welcher das Thierleben charakterisirt, führt, wie schon in der Einleitung hervorgehoben wurde, zu der Entstehung von verhältnissmässig einfachen Verbindungen, Kohlensäure, Harnstoff u. a., welche den Organismus verlassen und welche übrigens sehr arm an Spannkraft sind und aus diesem Grunde von keinem oder nur untergeordnetem Werthe für den Körper sein können. Für das Bestehen des Lebens und des normalen Verlaufes der Funktionen ist es deshalb auch unumgänglich nothwendig, dass zum Ersatz dessen, was verbraucht wird, neues Material dem Organismus und seinen verschiedenen Geweben zugeführt wird. Dies geschieht durch die Aufnahme von Nahrungsstoffen. Als *Nahrungsstoff* bezeichnet man nämlich jeden Stoff, welcher, ohne auf den Organismus eine schädliche Wirkung auszuüben, dem Körper als Kraftquelle dient oder die in Folge des Stoffwechsels verbrauchten Körperbestandtheile ersetzen, bezw. ihren Verbrauch verhindern oder vermindern kann.

Nothwendigkeit der Nahrungsaufnahme.

Unter den zahlreichen, verschiedenartigen Stoffen, welche der Mensch und die Thiere mit den Nahrungsmitteln aufnehmen, können nicht alle gleich nothwendig sein oder denselben Werth haben. Einige können vielleicht entbehrlich, andere wiederum unentbehrlich sein. Durch direkte Beobachtungen und eine reiche Erfahrung weiss man nun, dass, ausser dem für die Oxydation nothwendigen Sauerstoffe, die für die Thiere im Allgemeinen und den Menschen insbesondere nothwendigen Nahrungsstoffe *Wasser*, *Mineralstoffe*, *Proteinstoffe*, *Kohlehydrate* und *Fette* sind.

Nahrungsstoffe.

Es liegt jedoch auf der Hand, dass auch die verschiedenen Hauptgruppen der nothwendigen Nährstoffe für die Gewebe und Organe eine verschiedene Bedeutung haben müssen, dass also beispielsweise das Wasser und die Mineralstoffe eine andere Aufgabe als die organischen Nährstoffe haben und diese wiederum unter einander eine verschiedene Bedeutung haben müssen. Für die Frage von dem Bedarfe des Körpers an Nahrung unter verschiedenen Verhältnissen wie auch für viele andere, die Ernährung des gesunden und kranken

Menschen betreffende Fragen muss deshalb auch die Kenntniss der Wirkung der verschiedenen Nahrungsstoffe auf den Stoffwechsel in qualitativer wie in quantitativer Hinsicht von fundamentaler Bedeutung sein.

Zu einer solchen Kenntniss führen nur systematisch durchgeführte Beobachtungsreihen, in welchen, unter Beobachtung von dem Verhalten des Körpergewichtes, die Menge der in einem bestimmten Zeitraume aufgenommenen und resorbirten Nahrungsstoffe mit der Menge derjenigen Endprodukte des Stoffwechsels, welche in derselben Zeit den Organismus verlassen, verglichen wird. Untersuchungen dieser Art sind von mehreren Forschern, vor Allem aber von BISCHOFF und VOIT, von PETTENKOFER und VOIT und von VOIT und seinen Schülern ausgeführt worden.

Aufgabe der Untersuchungen.

Es ist also bei Untersuchungen über den Stoffwechsel unbedingt nothwendig, die Ausgaben des Organismus aufzusammeln, analysiren und quantitativ bestimmen zu können, um damit die Menge und Zusammensetzung der aufgenommenen Nahrungsmittel zu vergleichen. In erster Linie muss man also wissen, welche die regelmässigen Ausgaben des Organismus sind und auf welchen Wegen die fraglichen Stoffe den Organismus verlassen. Man muss ferner auch zuverlässige Methoden zur quantitativen Bestimmung derselben haben.

Der Organismus kann unter physiologischen Verhältnissen zufälligen oder periodischen Verlusten von werthvollem Material ausgesetzt sein. Solche Verluste, welche nur bei gewissen Individuen oder bei demselben Individuum nur zu bestimmten Zeiten auftreten, können durch die Milchabsonderung, die Produktion von Eiern, die Ausleerung des Samens oder durch Menstrualblutungen bedingt sein. Es liegt auf der Hand, dass solche Verluste nur in besonderen, speziellen Fällen Gegenstand der Untersuchung und Bestimmung werden können.

Zufällige oder periodische Ausgaben.

Von der allergrössten Bedeutung für die Lehre von dem Stoffwechsel sind dagegen die regelmässigen und beständigen Ausgaben des Organismus. Zu diesen gehören in erster Linie die eigentlichen Endprodukte des Stoffwechsels — Kohlensäure, Harnstoff (Harnsäure, Hippursäure, Kreatinin und andere Harnbestandtheile) und ein Theil des Wassers. Es gehören zu den beständigen Ausgaben ferner der Rest des Wassers, die Mineralstoffe und diejenigen Sekrete oder Gewebsbestandtheile — Schleim, Verdauungssäfte, Hauttalg, Schweiß und Epidermisbildungen — welche entweder in den Darmkanal sich ergiessen oder auch von der Körperoberfläche abgesondert oder abgestossen werden und demnach für den Körper verloren gehen.

Regelmässige und beständige Ausgaben.

Zu den Ausgaben des Organismus gehören auch die, mit einer wechselnden Beschaffenheit der Nahrung ihrer Menge und Zusammensetzung nach wechselnden, theils unverdaulichen, theils verdaulichen aber unverdauten, in den Darmausleerungen enthaltenen Reste der Nahrungsmittel. Wenn auch diese Reste, welche nie resorbirt werden und folglich nie Bestandtheile der thierischen Säfte oder Gewebe gewesen sind, nicht zu den Ausgaben des Organismus im eigentlichen Sinne gerechnet werden können, so ist jedoch ihre quantitative Bestimmung bei Stoffwechselversuchen für gewisse Fälle unumgänglich nothwendig.

Reste der Nahrung im Darne.

Die Bestimmung der beständigen Verluste ist zum Theil mit grossen Schwierigkeiten verbunden. Die durch abgestossene Epidermisbildungen, durch die Absonderung des Sekretes der Talgdrüsen u. s. w. bedingten Ausgaben lassen sich schwerlich quantitativ genau bestimmen und sie müssen deshalb auch — was in Anbetracht ihrer geringen Menge ohne nennenswerthen

Schaden geschehen kann — bei quantitativen Stoffwechselversuchen ausser Acht gelassen werden. Ebenso wenig können die im Darminhalte vorkommenden, mit den Exkrementen den Körper verlassenden Bestandtheile des Schleimes, der Galle, des Pankreas- und Darmsaftes u. s. w. von dem übrigen Darminhalte getrennt und gesondert quantitativ bestimmt werden. Die Unsicherheit, welche, der nun angedeuteten Schwierigkeiten wegen, den bei Stoffwechselversuchen gefundenen Zahlen anhaftet, ist jedoch denjenigen Schwankungen gegenüber, welche durch verschiedene Individualität, verschiedene Lebensweise, verschiedene Nahrung u. s. w. bedingt werden, sehr gering. Für die Grösse der beständigen Ausgaben des Menschen können deshalb auch keine allgemein gültige, sondern nur ungefähre Werthe angegeben werden.

Durch Zusammenstellung der von verschiedenen Forschern gefundenen Zahlen kann man für einen erwachsenen Mann von 60—70 Kilo Körpergewicht bei gemischter Kost pro 24 Stunden etwa folgende Ausgaben berechnen.

Grösse der Ausgaben beim Menschen.	Wasser	2500—3500 g
	Salze (mit dem Harne)	20— 30 „
	Kohlensäure	750— 900 „
	Harnstoff	20— 40 „
	Sonstige stickstoffhaltige Harnbestandtheile	2— 5 „
	Feste Stoffe in den Exkrementen	30— 50 „

Diese Gesamtausgaben vertheilen sich auf die verschiedenen Exkretionswege in folgender ungefährender Weise, wobei jedoch nicht zu übersehen ist, dass diese Vertheilung unter verschiedenen äusseren Verhältnissen in hohem Grade wechseln kann. Durch die Athmung werden etwa 32 p. c., durch die Hautausdünstung 17 p. c., mit dem Harne 46—47 p. c. und mit den Exkrementen 5—9 p. c. ausgeschieden. Die Ausscheidung durch Haut und Lungen, die man unter dem Namen „Perspiratio insensibilis“ bisweilen von den sichtbaren Ausscheidungen durch Nieren und Darm unterscheidet, würde also im Mittel etwa 50 p. c. der gesammten Ausscheidungen betragen. Diese, nun angeführten relativen Mengenverhältnisse können jedoch in Folge des bei verschiedenen Gelegenheiten sehr wechselnden Wasserverlustes durch Haut und Nieren sehr bedeutend schwanken.

Die stickstoffhaltigen Exkretbestandtheile bestehen hauptsächlich aus Harnstoff, bezw. Harnsäure bei gewissen Thieren, und den übrigen stickstoffhaltigen Harnbestandtheilen. Der Stickstoff verlässt also zum unverhältnissmässig grössten Theil den Körper durch den Harn; und da die stickstoffhaltigen Harnbestandtheile Endprodukte der Eiweissumsetzung im Organismus sind, so lässt sich, wenn man den Gehalt des Eiweisses an Stickstoff zu rund 16 p. c. annimmt, durch Multiplikation des Harnstickstoffes mit dem Koeffizienten 6,25 ($100/16 = 6,25$) die entsprechende, im Körper umgesetzte Eiweissmenge berechnen.

Eine andere Frage ist jedoch die, ob der Stickstoff den Körper nur mit dem Harne oder auch auf anderen Wegen verlässt. Dieses letztere ist regelmässig der Fall. Die Darmausleerungen enthalten stets etwas Stickstoff, welcher eine zweifache Abstammung haben kann. Ein Theil dieses Stickstoffes rührt nämlich von unverdauten oder nicht resorbirten Resten der Nahrung und ein anderer Theil von nicht resorbirten Resten der Verdauungssekrete — Galle, Pankreassaft, Darmschleim — und, wie es scheint zum grössten Theil, von Epithelzellen der Schleimhaut her. Dass ein Theil des Stickstoffes der Exkremente einen solchen Ursprung hat, folgt daraus, dass Darmausleerungen auch bei vollständiger Inanition vorkommen.

Es ist offenbar, dass der vom Verdauungskanaale und den Verdauungssäften stammende Theil des Stickstoffes in den Exkrementen nicht durch eine, ein für allemal gültige, exakte Zahl angegeben werden kann. Er muss vielmehr nicht nur bei verschiedenen Individuen, sondern auch bei demselben Individuum je nach der mehr oder weniger lebhaften Sekretion und Resorption wechseln können. Man hat indessen diesen Theil des Exkrementstickstoffes zu bestimmen versucht, und man hat dabei gefunden, dass er bei stickstofffreier oder fast stickstofffreier Nahrung beim Menschen pro 24 Stunden in abgerundeter Zahl etwas weniger als 1 g beträgt (RIEDER, RUEBER). Selbst bei solcher Nahrung nimmt indessen die absolute Stickstoffausscheidung im Kothe mit der Menge der Nahrung, infolge der lebhafteren Verdauungsarbeit, zu (TSCBOI¹) und ist grösser als beim Hungern. Bei Beobachtungen an dem Hungerkünstler CETTI fand MÜLLER²) in 24 Stunden nur 0,2 g aus dem Darmkanale stammenden Stickstoff.

Von dem Verdauungskanaale und den Verdauungssäften her-rührender Stickstoff.

Die Menge Stickstoff, welche unter normalen Verhältnissen durch Haare und Nägel, mit der abgeschuppten Haut und mit dem Schweise den Körper verlässt, kann man nicht genau bestimmen. Sie ist aber jedenfalls so geringfügig, dass sie ausser Acht gelassen werden kann. Nur beim starken Schwitzen muss die Stickstoffausscheidung auf diesem Wege mit berücksichtigt werden.

Man ist früher der Ansicht gewesen, dass bei Menschen und Fleischfressern eine Ausscheidung von gasförmigem Stickstoff durch Haut und Lungen stattfinde und dass in Folge hiervon bei einem Vergleiche des Stickstoffes der Nahrung mit dem des Harnes und des Kothes ein *Stickstoffdefizit* in den sichtbaren Ausscheidungen sich vorfinden würde.

Stickstoff-defizit.

Diese Frage ist Gegenstand streitiger Ansichten und zahlreicher Untersuchungen gewesen³). Durch diese Untersuchungen hat die obige Annahme als nicht hinreichend begründet sich erwiesen, und es haben ferner mehrere Forscher, vor allem PETTENKOFER und VOIT und GRUBER⁴) durch Beobachtungen an Menschen und Thieren gezeigt, dass man durch passende Menge und Beschaffenheit der Nahrung den Körper in *Stickstoffgleichgewicht*, d. h. in den Zustand versetzen kann, in welchem die Menge des im Harn und Koth erscheinenden Stickstoffes der Menge des Stickstoffes in der Nahrung gleich oder fast gleich ist. Nunmehr dürfte man wohl auch mit Vorr annehmen können, dass ein Stickstoffdefizit nicht existirt oder jedenfalls so geringfügig ist, dass man es bei Stoffwechseluntersuchungen ausser Acht lassen kann. Bei Untersuchungen über den Eiweissumsatz im Körper hat man also gewöhnlich nur nöthig, den Stick-

Stickstoff-defizit existirt nicht.

1) RIEDER, Zeitschr. f. Biologie 20; RUEBER, ebenda 15; TSCBOI, ebenda 35.

2) Bericht über die Ergebnisse des an CETTI ausgeführten Hungerversuches. Berl. klin. Wochenschr. 1887.

3) Vergl. hierüber REGNAULT und REISSET, Annal. d. Chim. et Phys. (3) 26 und Annal. d. Chem. u. Pharm. 73; SEEGEN und NOWAK, Wien. Sitzber. 71 und PFLÜGER's Arch. 25; PETTENKOFER und VOIT, Zeitschr. f. Biologie 16; LEO, PFLÜGER's Arch. 26.

4) PETTENKOFER und VOIT in HERMANN's Handbuch 6 Thl. 1. GRUBER, Zeitschr. f. Biologie 16 u. 19.

stoff in Harn und Koth zu berücksichtigen, wobei zu beachten ist, dass der Harnstickstoff ein Mass der Grösse der Eiweisszersetzung im Körper ist, während der Kothstickstoff (nach Abzug von etwa 1 g bei gemischter Kost) ein Mass des nicht resorbirten Antheiles des Nahrungsstickstoffes abgiebt. Der Stickstoff sowohl der Nahrung wie der Exkrete wird gewöhnlich nach dem KJELDAHL'schen Verfahren bestimmt.

Bei der Oxydation des Eiweisses im Organismus wird der Schwefel desselben zu Schwefelsäure oxydirt, und daher rührt es, dass die Schwefelsäureausscheidung durch den Harn, welche beim Menschen nur in geringem Grade von den Sulfaten der Nahrung herrührt, der Stickstoffausscheidung durch den Harn ziemlich gleichen Schritt hält. Berechnet man den Gehalt des Eiweisses an Stickstoff und Schwefel zu rund 16, bzw. 1 p. c., so wird das Verhältniss zwischen dem Stickstoffe des Eiweisses und der bei der Verbrennung des letzteren entstehenden Schwefelsäure, $H_2SO_4 = 5,2 : 1$ oder etwa dasselbe wie im Harne (vergl. S. 480). Die Bestimmung der durch den Harn ausgeschiedenen Menge Schwefelsäure liefert also ein wichtiges Mittel, die Grösse der Eiweisszersetzung zu kontrolliren, und eine solche Kontrolle ist besonders wichtig in den Fällen, in welchen man die Einwirkung gewisser anderer stickstoffhaltiger, nicht eiweissartiger Stoffe auf die Eiweisszersetzung studiren will. Eine Bestimmung des Stickstoffes allein kaun nämlich in solchen Fällen selbstverständlich nicht genügend sein.

Sowohl die Pseudonukleïne wie die echten Nukleïne können aus dem Darmkanale resorbirt und dann assimilirte werden (GUMLICH, SANDMEYER, MARCUSE, RÖHMANN und STEINITZ¹). Auf der anderen Seite werden auch die phosphorhaltigen Proteïnsubstanzen, die Lecithine und Protogone innerhalb des Körpers zersetzt und deren Phosphor wird dabei hauptsächlich als Phosphorsäure, zum Theil auch als organisch gebundener Phosphor ausgeschieden (vergl. Kap. 15, S. 473). Aus diesen Gründen sind auch für gewisse Fälle Untersuchungen über den Stoffwechsel des Phosphors von grosser Wichtigkeit. Ueber die hierbei in Betracht kommenden Methoden vergl. man die Arbeiten von STEINITZ in PFLÜGER's Archiv Bd. 72 und von OERTEL in Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 26.

Findet man bei einem Vergleiche zwischen dem Stickstoffe der Nahrung einerseits und dem des Harnes und Kothes andererseits einen Uberschuss auf der Seite des ersteren, so bedeutet dies, dass der Körper seinen Vorrath an stickstoffhaltiger Substanz vermehrt hat. Enthalten dagegen Harn und Koth eine grössere Menge Stickstoff als die in derselben Zeit aufgenommene Nahrung, so bedeutet dies, dass der Körper einen Theil seines Stickstoffes abgegeben, d. h. einen Theil seines eigenen Eiweisses zersetzt hat. Aus der Menge des Stickstoffes kann man, wie oben angegeben, durch Multiplikation mit 6,25 die entsprechende Menge Eiweiss berechnen. Gebräuchlich ist es auch, nach dem Vorschlage VOLT's, den Harnstickstoff nicht in zersetztes Eiweiss, sondern in zer-

Schwefelsäureausscheidung in Folge der Eiweisszersetzung.

Stoffwechsel des Phosphors.

Der Stickstoff als Mass der Eiweisszersetzung.

¹) STEINITZ, PFLÜGER's Arch. 72, wo auch die anderen Arbeiten citirt sind.

setzte Muskelsubstanz, in Fleisch, umzurechnen. Man berechnete hierbei bisher den Gehalt des mageren Fleisches an Stickstoff zu im Mittel 3,4 p. c., in welchem Falle je 1 g Harnstickstoff in abgerundeter Zahl etwa 30 g Fleisch entsprechen würde. Die Annahme von 3,4 p. c. Stickstoff im mageren Fleische ist indessen, wie besonders PFLÜGER hervorhebt, eine willkürliche, und die Relation N : C im Eiweiss des trockenen Fleisches, welche für gewisse Stoffwechselversuche von grosser Bedeutung ist, wird von verschiedenen Forschern verschieden, gleich 1 : 3,22—1 : 3,68, angegeben. ARGUTINSKY¹⁾ fand in dem vollständig entfetteten Ochsenfleiße nach Abzug des Glykogens die Relation gleich 1 : 3,24.

Der Kohlenstoff verlässt zum unverhältnissmässig grössten Theil den Körper als Kohlensäure, welche hauptsächlich durch Lungen und Haut entweicht. Der Rest des Kohlenstoffes wird in organischen, kohlenstoffhaltigen Verbindungen durch Harn und Koth ausgeschieden, in welchen die Menge des Kohlenstoffes elementaranalytisch bestimmt werden kann. Für die meisten Zwecke ist es jedoch genügend, den Kohlenstoffgehalt des Harnes aus dem Stickstoffgehalte des letzteren nach der Relation $N : C = 1 : 0,67$ (PFLÜGER) zu berechnen. Die Menge der gasförmig ausgeschiedenen Kohlensäure bestimmt man mittels des PETTENKOFER'schen Respirationsapparates oder nach den anderen in dem vorigen Kapitel angegebenen Methoden. Durch Multiplikation der gefundenen Menge Kohlensäure mit 0,273 kann man dann daraus die Menge des als CO_2 ausgeschiedenen Kohlenstoffes berechnen. Vergleicht man die Gesamtmenge des auf verschiedenen Wegen ausgeschiedenen Kohlenstoffes mit dem Kohlenstoffgehalte der Nahrung, so gewinnt man einen Einblick in den Umsatz der kohlenstoffhaltigen Verbindungen. Ist die Menge des Kohlenstoffes grösser in der Nahrung als in den Exkreten, so ist der entsprechende Kohlenstoffbetrag zum Ansatz gekommen, während die Differenz, wenn sie in entgegengesetzter Richtung ausfällt, einen entsprechenden Verlust an Körpersubstanz anzeigt.

Der Kohlenstoff der Exkrete.

Zur Ermittlung der Natur der hierbei zum Ansatz gekommenen, resp. verloren gegangenen Substanz, ob sie aus Eiweiss, Fett oder Kohlehydraten bestehe, geht man von der Gesamtstickstoffmenge der Ausscheidungen aus. Aus dieser Stickstoffmenge lässt sich die entsprechende Menge Eiweiss berechnen, und da der mittlere Kohlenstoffgehalt des Eiweisses ebenfalls bekannt ist, so kann die ungefähre Kohlenstoffmenge, welche dem zersetzten Eiweisse entspricht, ermittelt werden. Ist die so gefundene Menge Kohlenstoff kleiner als die Menge des Gesamtkohlenstoffes in den Exkreten, so ist es offenbar, dass ausser dem Eiweiss auch irgend eine stickstofffreie Substanz verbraucht worden ist. Wird der Gehalt des Eiweisses an Kohlenstoff zu rund 53 p. c. angeschlagen²⁾, so ist also die Relation zwischen Kohlenstoff (53) und Stickstoff (16) im Eiweiss gleich 3,3 : 1. Man multipliziert also die Menge des Gesamtstickstoffes der

Berechnung der Grösse des Umsatzes.

1) PFLÜGER in seinem Archiv 51 S. 229; ARGUTINSKY, ebenda 55.

2) Diese Zahl dürfte jedoch ein wenig zu hoch sein.

Ausscheidungen mit 3,3, und der Ueberschuss an Kohlenstoff in den Ausscheidungen, welcher mehr als das gefundene Produkt vorhanden ist, repräsentirt den Kohlenstoff der zerfallenen stickstofffreien Verbindungen. Wenn also in einem Falle eine Versuchsperson im Laufe von 24 Stunden 10 g Stickstoff und 200 g Kohlenstoff ausgeschieden hätte, so würde dies 62,5 g Eiweiss mit 33 g Kohlenstoff entsprechen; und die Differenz $200 - (3,3 \times 10) = 167$ würde also die Menge Kohlenstoff in den zerfallenen stickstofffreien Verbindungen angeben. Geht man ferner von dem einfachsten Falle, dem Hungerzustande aus, wobei der Körper auf Kosten seiner eigenen Körpermasse lebt, so dürfte man, da die Menge der Kohlehydrate im Körper derjenigen des Fettes gegenüber nur äusserst gering ist, in einem solchen Falle ohne nennenswerthen Fehler die Annahme machen können, dass die Versuchsperson hauptsächlich nur Fett neben Eiweiss verbraucht habe. Da das thierische Fett im Mittel 76,5 p. c. Kohlenstoff enthält, so kann man also die Menge des umgesetzten Fettes durch Multiplikation des Kohlenstoffes mit $\frac{100}{76,5} = 1,3$ berechnen. In dem als Beispiel gewählten Falle würde also das Versuchsindividuum im Laufe von 24 Stunden von seiner eigenen Körpermasse 62,5 g Eiweiss und $167 \times 1,3 = 217$ g Fett verbraucht haben.

Von der Stickstoffbilanz ausgehend, kann man auf dieselbe Weise berechnen, ob ein Ueberschuss an Kohlenstoff in der Nahrung im Vergleich zu der Menge Kohlenstoff in den Exkreten als Eiweiss oder Fett oder als Beides im Körper zurückgehalten wird. Ebenso kann man umgekehrt bei einem Ueberschuss an Kohlenstoff in den Exkreten berechnen, in wie weit der Verlust an Körpersubstanz von einem Verbrauch an Eiweiss oder Fett oder diesen beiden Stoffen herrührt.

Die Menge des mit Harn und Exkrementen ausgeschiedenen Wassers und der ausgeschiedenen Mineralstoffe lässt sich leicht bestimmen. Das durch Haut und Lungen ausgeschiedene Wasser kann mittels des PETTENKOFER'schen Apparates direkt bestimmt werden. Die Menge des aufgenommenen Sauerstoffes wird bei Anwendung dieses Apparates als Differenz zwischen dem Anfangsgewichte des Versuchsindividuums plus allen seinen direkt bestimmbareren Einnahmen einerseits und dem Endgewichte plus allen Ausgaben andererseits berechnet.

Der Sauerstoff kann aber nach den im vorigen Kapitel angegebenen Methoden direkt bestimmt werden und eine solche Bestimmung ist, bei gleichzeitiger Bestimmung der in derselben Zeit ausgeschiedenen Kohlensäure, von grosser Bedeutung für das Studium des Stoffwechsels.

Ein Vergleich der ein- und ausgeathmeten Luft lehrt, dass, wenn beide Luftvolumina trocken bei derselben Temperatur und demselben Drucke gemessen werden, das Volumen der expirirten Luft kleiner als das der inspirirten ist. Dies rührt daher, dass nicht aller Sauerstoff als Kohlensäure in der Expirationluft wieder erscheint, indem er nämlich nicht allein zur Oxydation des Kohlenstoffes, sondern zum Theil auch zur Bildung von Wasser, Schwefelsäure,

Berechnung
der Grösse
des Um-
satzes.

Bestimmung
des Wassers
der Salze
und des
Sauer-
stoffes.

Respiratori-
scher Quo-
tient.

und anderen Stoffen verwendet wird. Das Volumen der expirirten Kohlensäure ist also regelmässig kleiner als dasjenige des inspirirten Sauerstoffes und die Relation $\frac{\text{CO}_2}{\text{O}}$, die man den *respiratorischen Quotienten* nennt, erreicht also regelmässig nicht die Grösse 1.

Die Grösse des respiratorischen Quotienten hängt von der Art der im Körper zerfallenden Stoffe ab. Bei der Verbrennung von reinem Kohlenstoff liefert ein Volumen Sauerstoff ein Volumen Kohlensäure, und der Quotient ist in diesem Falle gleich 1. Dasselbe muss auch bei Verbrennung von Kohlehydraten der Fall sein, und bei vorwiegender Kohlehydratzersetzung im Thierkörper muss also der respiratorische Quotient der Grösse 1 sich nähern. Bei vorwiegendem Eiweissumsatz nähert er sich der Zahl 0,73 und bei vorwiegender Fettzersetzung der Grösse 0,7. Im Hungerzustande, da die Thiere vom eigenen Fleisch und Fett zehren, muss er sich folglich dem letzteren Werthe nähern. Der respiratorische Quotient giebt also wichtige Aufschlüsse über die Qualität des im Körper zersetzten Materiales, natürlich unter der Voraussetzung, dass nicht durch besondere Einflüsse, wie durch Aenderung der Athemmechanik, die Kohlensäureausscheidung unabhängig von der Kohlensäurebildung beeinflusst wird.

Grösse des
respiratori-
schen Quo-
tienten.

Es ist ferner bei geeigneter Versuchsanordnung möglich, die Stoffwechselversuche derart zu leiten, dass wenigstens innerhalb kürzerer Zeiträume das Zersetzungsmaterial im Körper — wie der respiratorische Quotient zeigt — qualitativ dasselbe bleibt. Bei solcher Versuchsanordnung kann man, wie namentlich ZUNTZ und seine Schüler¹⁾ gezeigt haben, die Grösse des Sauerstoffverbrauches als Mass für die Einwirkung verschiedener Einflüsse auf die Grösse des Stoffwechsels verwerthen. Diese Möglichkeit basirt auf der namentlich von PFLÜGER und seinen Schülern und von VOIT²⁾ festgestellten Thatsache, dass der Sauerstoffverbrauch innerhalb weiter Grenzen von der Sauerstoffzufuhr unabhängig ist und ausschliesslich durch das Sauerstoffbedürfniss der Gewebe bedingt wird. Aus gewissen Gründen ermöglicht sogar der Sauerstoffverbrauch einen besseren Schluss auf die Grösse des Stoff- und Kraftwechsels als die Kohlensäureausscheidung; da aber dieselbe Menge Sauerstoff (100 g) verschiedene Mengen von Fett, Kohlehydraten und Eiweiss — nämlich bezw. 35, 84,4 und 74,4 g — im Körper verbrennt, muss, wie oben gesagt, zur Ermittlung der Natur der im Körper verbrannten Stoffe durch gleichzeitige Bestimmung der Kohlensäureausscheidung der respiratorische Quotient ebenfalls bestimmt werden.

Sauerstoff-
verbrauch
als Mass
der Zerset-
zungsgrösse
im Körper.

Da die verschiedenen Nährstoffe bei ihrer Verbrennung pro 1 g verschieden grosse Mengen Sauerstoff verbrauchen und verschieden grosse Mengen CO₂ liefern, muss natürlich jedem Gramm aufgenommenen Sauerstoff und jedem Gramm Kohlenstoff in der ausgeathmeten Kohlensäure ein verschiedener Wärmewerth entsprechen. Dies geht auch aus der folgenden Zusammenstellung hervor.

1) Vergl. Kap. 17 Fussnote 3 S. 560.

2) PFLÜGER in seinem Arch. 6, 10 u. 14; FINKLER, ebenda 10; FINKLER und OERTMANN, ebenda 14; VOIT, Zeitschr. f. Biologie 11 u. 14.

Bei Verbrennung von	Rohrzucker	Kalorien		Kalorien	
		pro 1 g C in der CO ₂ der Athemluft	Relative Werthe	pro 1 g verbrauchten Sauerstoffes	Relative Werthe
		9,5	100	3,56	118,6
"	" Muskelfleisch	10,2	107	3,00	100
"	" Fett	12,3	129	3,27	109

Die Zahlen für den Sauerstoff weichen, wie man sieht, weniger von einander ab als die für die Kohle, und dies ist der Grund, warum, wie oben gesagt, der Sauerstoffverbrauch viel eher einen richtigen Schluss auf den Kraftwechsel als die Kohlensäureausscheidung gestattet¹⁾.

KAUFMANN²⁾ bringt das Versuchsindividuum in einen geräumigen Zinkblechkasten hinein, der gleichzeitig als Respirationskammer und Kalorimeter dient und welcher eine Bestimmung sowohl des Harnstickstoffes und der ausgeathmeten Kohlensäure wie auch des eingeathmeten Sauerstoffes und der produzierten Wärmemenge gestattet. Geht man von den, für die verschiedenen möglichen Umsetzungen des Eiweisses, des Fettes und der Kohlehydrate im Körper theoretisch zu berechnenden Formeln aus, so ist es klar, dass man andere Werthe für Wärme, Kohlensäure, Sauerstoff und Harnstickstoff erhalten muss, wenn man z. B. eine vollständige Verbrennung des Eiweisses zu Harnstoff, Kohlensäure und Wasser als wenn man eine theilweise unter Abspaltung von Fett annimmt. Ebenso muss man eine andere Relation zwischen Wärme, Kohlensäure und Sauerstoff erwarten, wenn das Fett vollständig verbrennt als wenn es in Zucker, Kohlensäure und Wasser zersetzt wird. In dieser Weise, durch einen Vergleich der im speziellen Falle thatsächlich gefundenen Werthe mit den für die verschiedenen Umsetzungen berechneten Zahlen, sucht KAUFMANN Aufschlüsse über die Art der Zersetzungs Vorgänge im Körper unter verschiedenen Ernährungsbedingungen zu gewinnen.

Methode von
Kaufmann.

I. Die potentielle Energie und der relative Nährwerth der verschiedenen organischen Nährstoffe.

Mit den organischen Nährstoffen wird dem Organismus ein Vorrath an potentieller Energie zugeführt, die dann im Körper in lebendige Kraft umgesetzt wird. Diese potentielle Energie der verschiedenen Nährstoffe kann bekanntlich durch die Wärmemenge ausgedrückt werden, die bei ihrer Verbrennung frei wird. Diese Wärmemenge drückt man in Kalorien aus und man bezeichnet als Kalorien. die kleine Kalorie diejenige Wärmemenge, welche zum Erwärmen von 1 g Wasser von 0° auf 1° C. erforderlich ist. Die grosse Kalorie ist die zum Erwärmen von 1 kg Wasser um 1° C. erforderliche Wärmemenge. Hier und in dem Folgenden wird stets mit grossen Kalorien gerechnet. Ueber den Kalorienwerth der verschiedenen Nährstoffe liegen zahlreiche Untersuchungen verschiedener Forscher, wie FRANKLAND, DANLEWSKI, RUBNER, BERTHELOT, STOHMANN u. A.,

¹⁾ Vergl. AD. MAGNUS-LEVY, PFLÜGER's Arch. 55. S. 7.

²⁾ Arch. de Physiologie (5) 8.

vor. Die folgenden Zahlen, welche den Kalorienwerth einiger Nahrungsstoffe bei vollständiger Verbrennung ausserhalb des Körpers bis zu den höchsten Oxydationsprodukten repräsentiren, sind den Bestimmungen von STOHMANN¹⁾ entnommen.

Kasein	5,86	Kal.
Eieralbumin	5,74	„
Konglutin	5,48	„
Eiweissstoffe (Mittelzahl)	5,71	„
Thierisches Gewebefett	9,50	„
Butterfett	9,23	„
Rohrzucker	3,96	„
Milchzucker	3,95	„
Glukose	3,74	„
Stärkemehl	4,19	„

Kalorienwerth einiger Nahrungsstoffe.

Fette und Kohlehydrate werden im Körper vollständig verbrannt, und man kann darum auch im Grossen und Ganzen deren Verbrennungswerth als ein Mass der von ihnen innerhalb des Organismus entwickelten lebendigen Kraft betrachten. Als Mittelzahlen für den physiologischen Wärmewerth der Fette und der Kohlehydrate bezeichnet man auch allgemein die Werthe 9,3 bezw. 4,1 Kalorien für je 1 g Substanz.

Anders als die Fette und Kohlehydrate verhält sich das Eiweiss. Es wird nur unvollständig verbrannt und es liefert gewisse, mit den Exkreten den Körper verlassende Zersetzungsprodukte, welche eine bestimmte Menge potentieller Energie, die für den Körper verloren geht, noch repräsentiren. Die Verbrennungswärme des Eiweisses ist also innerhalb des Organismus kleiner als ausserhalb desselben und sie muss demnach besonders bestimmt werden. Zu dem Zwecke hat RUBNER²⁾ Hunde mit ausgewaschenem Fleisch gefüttert und er zog dann von der Verbrennungswärme des letzteren die Verbrennungswärme des Harnes und der Exkremente, welche der aufgenommenen Nahrung entsprachen, plus die zur Quellung der Eiweissstoffe und zur Lösung des Harnstoffes erforderliche Wärmemenge ab. Ebenso hat RUBNER die Verbrennungswärme des im Körper des Kaninchens beim Hungern zersetzten Eiweisses (Muskeleiweiss) zu bestimmen versucht. Nach diesen Untersuchungen ist die physiologische Verbrennungswärme in Kalorien für je 1 g Substanz folgende.

Verbrennungswärme des Eiweisses.

1 g Trockensubstanz	Kalorien
Eiweiss aus Fleisch	4,4
Muskel	4,0
Eiweiss beim Hungern	3,8
Fett (Mittelzahl für verschiedene Fette)	9,3
Kohlehydrate (berechneter Mittelwerth)	4,1

Die physiologische Verbrennungswärme der verschiedenen, zu derselben Gruppe gehörenden Nährstoffe ist nicht ganz dieselbe. So ist sie beispielsweise für einen vegetabilischen Eiweisskörper, das Konglutin, 3,97 und für einen animalischen, das Syntonin, 4,42 Kalorien. Als Normalzahl kann man nach

¹⁾ Vergl. RUBNER, Zeitschr. f. Biologie 21, wo auch die Arbeiten von FRANKLAND und DANILEWSKI citirt sind; ferner BERTHELOT, Compt. rend. 102, 104, 110; STOHMANN, Zeitschr. f. Biologie 31.

²⁾ Zeitschr. f. Biologie 21.

RUBNER die Verbrennungswärme, pro 1 g, für animalisches Eiweiss zu 4,23 und für vegetabilisches Eiweiss zu 3,96 Kalorien berechnen. — Wenn der Mensch bei gemischter Kost etwa 60 p. c. des Eiweisses aus animalischen und etwa 40 p. c. aus vegetabilischen Nahrungsmitteln aufnimmt, so kann man den Nutzeffekt von 1 g Eiweiss der Nahrung zu rund etwa 4,1 Kalorien berechnen. Der physiologische Nutzeffekt einer jeden der drei Hauptgruppen organischer Nährsubstanz bei deren Zersetzung im Körper wird also in abgerundeten Zahlen:

Physiologische Verbrennungswärme der Nährstoffe.

	Kalorien
1 g Eiweiss	= 4,1
1 g Fett	= 9,3
1 g Kohlehydrat	= 4,1

Wie in dem Folgenden gezeigt werden soll, können Fette und Kohlehydrate den Eiweissumsatz im Körper herabsetzen, während umgekehrt auch die Menge des Eiweisses im Körper oder in der Nahrung auf den Fettumsatz im Körper einwirkt. Bei der physiologischen Verbrennung können also die verschiedenen Nährstoffe bis zu einem gewissen Grade sich vertreten, und es ist also von Wichtigkeit, zu wissen, in welchen Mengenverhältnissen sie zum Ersatz für einander eintreten können. Von RUBNER ausgeführte Untersuchungen haben nun gelehrt, dass dies, wenn es um die Kraft- und Wärmeerzeugung im Thierkörper sich handelt, in Verhältnissen geschieht, welche den resp. Zahlen für die Verbrennungswärme derselben entsprechen. Dies ist auch aus der folgenden Tabelle ersichtlich. In dieser findet man nämlich diejenigen Gewichtsmengen der verschiedenen Nährstoffe, welche mit 100 g Fett gleichwerthig sind, und zwar theils wie sie bei Versuchen an Thieren gefunden worden und theils wie sie aus den Zahlen der Verbrennungswärme sich berechnen lassen.

Tab. I.

100 g Fett sind gleichwerthig oder isodynam mit:

Isodynamie Werthe der Nährstoffe.	Nach Thierversuchen		Differenz (p. c.)
	Nach Thierversuchen	Nach der Verbrennungswärme	
Syntonin	225	213	+ 5,6
Muskelfleisch (trocken)	243	235	+ 4,3
Stärke	232	229	+ 1,3
Rohrzucker	234	235	— 0
Traubenzucker	236	255	— 0

Aus den hier mitgetheilten *isodynamen Werthen* der verschiedenen Nährstoffe ergibt sich also, dass diese Stoffe im Körper einander fast genau nach Massgabe ihres Inhaltes an potentieller Energie vertreten. Es sind also als Kraftquellen für den Thierkörper im Mittel 227 g Eiweiss oder Kohlehydrate und 100 g Fett gleichwerthig oder isodynam, denn bei ihrer Verbrennung im Körper liefert jede dieser Grössen 930 Kalorien.

Durch spätere, sehr wichtige kalorimetrische Untersuchungen hat RUBNER¹⁾ ferner gezeigt, dass die von einem Thiere in verschiedenen, über 45 Tage sich erstreckenden Versuchsreihen produzierte Wärme bis auf nur 0,47 p. c. der aus den zersetzten Körper- und Nahrungsstoffen berechneten physiologischen Verbrennungswärme vollkommen entsprach.

¹⁾ Zeitschr. f. Biologie 30.

Nach CHAUVEAU sollen die Kohlehydrate und die Fette beim arbeitenden Thiere nicht nach den isokalorischen Werthen einander vertreten; wie ZUNTZ¹⁾ aber gezeigt hat, können die, einer solchen Angabe zu Grunde gelegten Versuche nicht als beweisend angesehen werden.

Das Gesetz der Isodynamie ist von fundamentaler Bedeutung für die Lehre von dem Stoffwechsel und der Ernährung. Durch dieses Gesetz eröffnet sich die Möglichkeit, die Vorgänge des Stoffwechsels mehr einheitlich zu betrachten. Der Energieinhalt der Nahrungsstoffe kann als Mass für den Gesamtenergieverbrauch benutzt werden, und die Kenntniss von dem Energieinhalt der Nährstoffe muss auch die Grundlage für die Berechnung des Kostmasses des Menschen unter verschiedenen Verhältnissen sein.

Gesetz der Isodynamie.

II. Der Stoffwechsel beim Hungern.

Beim Hungern finden die Zersetzungen im Körper ununterbrochen statt; da sie aber auf Kosten der Körpersubstanz geschehen, können sie nur eine begrenzte Zeit fortfahren. Wenn das Thier einen bestimmten Bruchtheil seiner Körpermasse verloren hat, tritt der Tod ein. Dieser Bruchtheil schwankt mit dem Zustande des Körpers am Anfange der Hungerperiode. Fette Thiere erliegen erst, wenn das Körpergewicht auf etwa $\frac{1}{2}$ des Anfangsgewichtes gesunken ist. Sonst sterben Thiere nach CHOSSAT²⁾ im Allgemeinen, wenn das Körpergewicht auf $\frac{2}{5}$ des ursprünglichen Gewichtes gesunken ist. Der Zeitpunkt, bei welchem der Hungertod eintritt, schwankt nicht nur nach dem verschiedenen Ernährungszustande am Anfange der Hungerperiode, sondern auch nach dem mehr oder weniger lebhaften Stoffwechsel. Dieser ist bei kleinen und jüngeren Thieren reger als bei grösseren und älteren, aber auch bei verschiedenen Thierklassen zeigt er eine ungleiche Lebhaftigkeit. Kinder sollen schon nach 3 bis 5 Tagen, nachdem sie etwa $\frac{1}{4}$ ihrer Körpermasse eingebüsst haben, dem Hungertode erliegen. Erwachsene können, wie die Beobachtungen an Succi³⁾ gelehrt haben, ohne nachhaltige Schädigung 20 Tage hungern; und es liegen sogar Angaben über ein 40—50tägiges Hungern vor. Hunde sollen 4—8 Wochen, Vögel 5—20 Tage, Schlangen mehr als ein halbes Jahr und Frösche mehr als ein Jahr hungern können.

Eintritt des Hungertodes.

Beim Hungern nimmt das *Körpergewicht* ab. Der Gewichtsverlust ist am grössten in den ersten Tagen und nimmt dann ziemlich gleichmässig ab. Bei kleinen Thieren ist der absolute Gewichtsverlust pro Tag selbstverständlich kleiner als bei grossen Thieren. Der relative Gewichtsverlust — d. h. der Gewichtsverlust auf die Einheit des Körpergewichtes, 1 kg, bezogen — ist dagegen grösser bei kleinen als bei grossen Thieren. Der Grund hierzu liegt darin, dass die kleinen Thiere eine im Verhältniss zu ihrer Körpermasse grössere Körper-

Verhalten des Körpergewichtes beim Hungern.

1) CHAUVEAU, Compt. rend. **125**; ZUNTZ, DU BOIS-REYMOND's Arch. 1898.

2) Cit. nach VOIT in HERMANN's Handbuch **6** Thl. 1 S. 100.

3) Vergl. LUCIANI, Das Hungern. Hamburg und Leipzig 1890.

oberfläche als die grösseren Thiere haben und den hierdurch bedingten grösseren Wärmeverlust durch einen regeren Stoffverbrauch ersetzen müssen.

Grösse des
Gas-
wechsels.

Aus der Abnahme des Körpergewichtes folgt, dass die absolute Grösse des Umsatzes beim Hungern abnehmen muss. Bezieht man dagegen die Grösse des Umsatzes auf die Einheit des Körpergewichtes, d. h. auf 1 kg, so findet man, dass diese Grösse während des Hungerns fast unverändert ist. Die Untersuchungen von ZUNTZ, LEHMANN u. A.¹⁾ an dem Hungerkünstler CETTI ergaben also z. B. am 3.—6. Tage des Hungerns einen Sauerstoffverbrauch pro kg und Minute von durchschnittlich 4,65 ccm und am 9.—11. Tage von durchschnittlich 4,73 ccm. Der Kalorienumsatz, als Mass des Stoffwechsels, fiel vom 1.—5. Hungertage von 1850 auf 1600 Kal. oder pro kg von 32,4 auf 30, und er war also, auf die Einheit des Körpergewichtes bezogen, fast unverändert²⁾.

Pflanzen- u.
Fleisch-
fresser.

Da der Stoffwechsel beim Hungern also auf Kosten der eigenen Körperbestandtheile geschieht, so muss er im Wesentlichen in derselben Weise bei Fleisch- und Pflanzenfressern verlaufen. Da indessen die Nahrung des Pflanzenfressers gewöhnlich relativ reicher an Kohlehydraten oder stickstofffreien Nährstoffen überhaupt als die des Fleischfressers ist, so wird beim Hungern der Körper des Pflanzenfressers relativ reicher an Eiweiss. In Folge hiervon kann auch in der ersten Zeit der Hungerperiode die Stickstoffausscheidung bei dem Pflanzenfresser vermehrt werden. Beim Fleischfresser nimmt die Stickstoffausscheidung gleich von Anfang der Hungerperiode an in der Regel ab, beim Menschen aber hat man mehrmals eine Zunahme der Stickstoffausscheidung durch den Harn vom ersten bis zum dritten oder vierten Hungertage und dann erst eine Abnahme derselben beobachtet.

Dieses Ansteigen erklärt man (PRAUSNITZ, TIGERSTEDT³⁾ durch die folgende Annahme. Im Beginn des Hungerns wird der Eiweisszerfall durch das noch im Körper vorhandene Glykogen eingeschränkt. Nach dem Verbrache des Glykogens, was schon am ersten Hungertage grösstentheils geschieht, nimmt mit dem Wegfalle dieser Glykogenwirkung der Eiweisszerfall zu, um dann, wenn der Körper in Folge hiervon ärmer an disponiblen Eiweiss geworden ist, wieder abzunehmen.

Eiweissum-
satz beim
Hungern.

Die Grösse des *Eiweissumsatzes* oder als Mass desselben die Stickstoffausscheidung mit dem Harn zeigt jedoch beim Fleischfresser keine während der ganzen Hungerperiode gleichförmige Abnahme. Während der ersten Hungertage ist die Stickstoffausscheidung am grössten und die Grösse derselben hängt wesentlich von dem Eiweissgehalte des Organismus und der Beschaffenheit der vorher aufgenommenen Nahrung ab. Je reicher an Eiweiss der Körper durch die vorher aufgenommene Nahrung geworden ist, um so grösser ist der Eiweissumsatz, resp. die Stickstoffausscheidung, am ersten Hungertage. Die Geschwindigkeit, mit welcher die Stickstoffausscheidung in den ersten Tagen abnimmt, hängt nach VORT auch von dem Eiweissbestande des Körpers ab. Sie nimmt rascher ab, d. h. die Kurve ihrer Abnahme ist in den ersten Hungertagen steiler, in

1) Berlin, klin. Wochenschr. 1887.

2) Man vergl. ferner TIGERSTEDT und Mitarbeiter in Skand. Arch. f. Physiol. 7.

3) PRAUSNITZ, Zeitschr. f. Biologie 29; TIGERSTEDT und Mitarbeiter l. c.

dem Masse wie die vor dem Hungern aufgenommene Nahrung reicher an Eiweiss gewesen ist. Diese Verhältnisse sind aus der folgenden tabellarischen Zusammenstellung ersichtlich. Die Tabelle enthält drei verschiedene, von VOIT¹⁾ an demselben Hunde ausgeführte Hungerversuche. Der Versuchshund hatte vor der Versuchsreihe I täglich 2500 g Fleisch, vor der Reihe II täglich 1500 g Fleisch und vor der Reihe III eine gemischte, verhältnissmässig stickstoffarme Nahrung erhalten.

Eiweiss-
umsatz.

Tab. II.

Hungertag	Harnstoffausscheidung in g in 24 St.		
	Ser. I	Ser. II	Ser. III.
1	60,1	26,5	13,8
2	24,9	18,6	11,5
3	19,1	15,7	10,2
4	17,3	14,9	12,2
5	12,3	14,8	12,1
6	13,3	12,8	12,6
7	12,5	12,9	11,3
8	10,1	12,1	10,7

Auf die Geschwindigkeit, mit welcher die Stickstoffausscheidung in den ersten Hungertagen abnimmt, üben jedoch auch andere Umstände, wie ein verschiedener Fettgehalt des Körpers, einen Einfluss aus. Nach Verlauf der ersten Hungertage wird jedoch, wie aus der obigen Tabelle ersichtlich, die Stickstoffausscheidung gleichmässiger, und im weiteren Verlaufe der Hungerperiode nimmt sie in der Regel sehr langsam und gleichmässig ab. Es kommen indessen auch Fälle vor, in welchen gegen das Ende der Hungerperiode ein Ansteigen der Stickstoffausscheidung eintritt. Dieses sogen. prämortale Ansteigen tritt jedesmal ein, sobald der Fettbestand am Körper unter eine gewisse Grösse gesunken ist, und es rührt daher, dass, sobald das Fett verbraucht worden ist, für die Entwicklung der Wärme und anderer Formen lebendiger Kraft eine entsprechend gesteigerte Eiweisszersetzung nothwendig wird.

Eiweisszer-
fall beim
Hungern.

Das im Körper neben dem Eiweiss sich vorfindende Fett wird beim Hungern auch zersetzt. Da das Fett indessen einen den Eiweisszerfall beschränkenden Einfluss hat (vergl. weiter unten), so wird die Stickstoffausscheidung beim Hungern kleiner bei fetten als bei mageren Individuen. Während man also beispielsweise bei gutgenährten und fetten Geisteskranken für die spätere Zeit des Hungerns eine Harnstoffausscheidung von nur 9 g pro 24 Stunden beobachtet hat, fand J. MUXK bei dem schlecht genährten Hungerkünstler CETTI²⁾ eine tägliche Harnstoffausscheidung von 20—29 g.

Wirkung
des Fettes
auf den
Eiweiss-
umsatz.

Wie der Eiweisszerfall geht während des Hungerns auch die *Fettzersetzung* ununterbrochen fort. Die Fettzersetzung zeigt jedoch nicht immer in den ersten Hungertagen eine so rasche und starke Abnahme wie der Eiweisszerfall. So fanden beispielsweise PETTENKOFER und VOIT bei einem hungernden Hunde an den verschiedenen Hungertagen folgende Verluste an Körpereiwiss und Körperfett.

Fettumsatz
beim
Hungern.

1) Vergl. HERMANN'S Handbuch 6 Thl. 1 S. 89.

2) l. c.

Tab. III.

Hungertag	Verlust an		Verlust an	
	Fleisch	(Kalorien ¹⁾)	Fett	(Kalorien)
2	341	297,3	86	799,8
5	167	145,6	103	957,9
8	138	120,1	99	920,7

Kalorien-
umsatz.

Der Fettverbrauch war also am zweiten Tage, an welchem die Eiweisszersetzung bedeutend war, sogar geringer als in den folgenden Tagen. Der Grund hierzu war der, dass das Thier vorher mit reichlichen Mengen Fleisch (2500 g) gefüttert worden war. Drückt man den Umsatz in Kalorien aus, so findet man für den fünften und achten Hungertag, dass von den Gesamtkalorien nur 13,2 bzw. 11,5 p. c. durch die Zersetzung von Eiweiss und 86,8 bzw. 88,5 p. c. durch die Zersetzung von Fett gedeckt waren. Andere Beobachtungen sowohl an Thieren wie an Menschen haben zu ähnlichen Ergebnissen geführt, und man kann behaupten, dass beim Hungern gewöhnlichenfalls der grösste Theil der Ausgaben durch Zersetzung von Fett und nur ein kleiner Theil durch Zersetzung von Eiweiss gedeckt wird.

Gaswechsel
beim
Hungern.

Die Untersuchungen über den *Gaswechsel* beim Hungern haben, wie schon oben erwähnt wurde, gelehrt, dass die absolute Grösse desselben dabei zwar abnimmt, dass aber, wenn Sauerstoffverbrauch und Kohlensäureausscheidung auf die Einheit des Körpergewichtes — 1 kg — berechnet werden, diese Grösse zwar rasch auf ein Minimum herabsinkt, dann aber unverändert bleibt oder im weiteren Verlaufe des Hungerns sogar eher ansteigt. Es ist auch eine allgemein bekannte Thatsache, dass die Körpertemperatur hungernder Thiere während des allergrössten Theiles der Hungerperiode sich ziemlich konstant erhalten kann, ohne eine nennenswerthe Abnahme zu zeigen. Erst wenige Tage vor dem Tode sieht man die Eigenwärme der Thiere absinken, und bei etwa 33—30° C. tritt der Hungertod ein.

Respiratori-
scher Quo-
tient.

Aus dem in dem Vorigen von dem respiratorischen Quotienten Gesagten folgt, dass er beim Hungern etwa derselbe wie bei ausschliesslicher Fett- und Fleischnahrung werden und also um die Grösse 0,7 sich bewegen muss. Dem ist auch oft so; aber er kann auch, wie in den Beobachtungsreihen an CETTI und SUCCI, sogar niedriger, 0,65—0,50, werden. Zur Erklärung dieses unerwarteten Verhaltens nimmt man eine Aufspeicherung unvollkommen oxydierter Substanzen im Körper während des Hungerns an.

Ausscheid-
ung des
Wassers.

Wasser wird beim Hungern ununterbrochen von dem Körper abgegeben, selbst wenn kein Wasser ihm zugeführt wird. Wird der Gehalt der eiweissreichen Gewebe an Wasser zu 70—80 p. c. und der Gehalt derselben an Eiweiss zu rund 20 p. c. angenommen, so müssen also für je 1 g zerfallenes Eiweiss etwa 4 g Wasser frei werden.

¹⁾ Die Kalorien des zersetzten Eiweisses sind vom Verf. unter der gewöhnlichen Annahme von 3,4 p. c. Eiweissstickstoff im Fleische berechnet worden.

Der Wasserverlust, in Prozenten vom Gesamtorganismus ausgedrückt, muss natürlich sehr wesentlich von dem ursprünglichen Gehalte des Körpers an Fettgewebe abhängig sein. Trägt man diesem Umstande Rechnung, so scheint nach BÖHLINGK¹⁾, der an weissen Mäusen experimentirte, der Thierkörper während der Inanition ärmer an Wasser zu werden. Der Körper verliert also mehr Wasser als durch die Zerstörung der Gewebe in Freiheit gesetzt wird.

Wasser-
verlust.

Die Mineralstoffe verlassen ebenfalls bis zum Tode ununterbrochen den Körper beim Hungern, und bei ihrer Ausscheidung kann der Einfluss der zerfallenden Gewebe deutlich sich erkennbar machen. Wegen des Zerfalles der kalireichen Gewebe kann nämlich beim Hungern die Relation zwischen Kalium und Natrium in dem Harn derart sich ändern, dass, dem normalen Verhalten entgegen, das Kalium in verhältnissmässig grösserer Menge ausgeschieden wird. MUNK hat ferner an CETTI²⁾ eine, von einem gesteigerten Umsatz der Knochen- substanz herrührende, relative Vermehrung der Phosphorsäure und des Calciums im Harn beim Hungern beobachtet.

Verhalten
der Mineral-
stoffe.

Im Gegensatz zu dem oben Gesagten fand BÖHLINGK bei hungernden weissen Mäusen eine reichlichere Elimination von Natrium wie von Kalium. In Prozenten von der ursprünglichen Menge waren nämlich verbraucht worden 43,46 p. c. Na_2O und 8,41 p. c. K_2O .

Von besonderem Interesse ist die Frage nach der Betheiligung der verschiedenen Organe an dem Gewichtsverluste des Körpers während des Hungerns. Um diese Frage zu beleuchten, werden hier die Resultate der von CHOSSAT³⁾ an Tauben und von VOIT³⁾ an einem Kater ausgeführten Untersuchungen über den Gewichtsverlust der verschiedenen Organe mitgetheilt. Die Zahlen geben den Gewichtsverlust in Prozenten von dem ursprünglichen Organgewichte an.

Gewichts-
verluste der
Organe und
Gewebe.

Tab. IV.

	Tauben (CHOSSAT)	Kater (VOIT)
Fett	93 p. e.	97 p. e.
Milz	71 "	67 "
Pankreas	64 "	17 "
Leber	52 "	54 "
Herz	45 "	3 "
Gedärme	42 "	18 "
Muskeln	42 "	31 "
Hodeu	— "	40 "
Haut	33 "	21 "
Nieren	32 "	96 "
Lungen	22 "	18 "
Knochen	17 "	14 "
Nervensystem	2 "	3 "

Die Gesamtmenge des Blutes wie auch die Menge seiner festen Bestandtheile nimmt, wie PANUM und Andere⁴⁾ gezeigt haben, in demselben Verhältnisse wie das Körpergewicht ab. Hinsichtlich des Verlustes der verschiedenen Organe an Wasser sind die Angaben etwas streitig; nach LUKJANOW⁵⁾ scheinen jedoch in dieser Hinsicht die verschiedenen Organe sich etwas verschieden zu verhalten.

1) Arch. d. scienc. biol. de St. Pétersbourg 5.

2) Berlin, klin. Wochenschr. 1887.

3) Cit. nach VOIT in HERMANN'S Handbuch 6 Thl. 1 S. 96 u. 97.

4) PANUM, VIRCHOW'S Arch. 29. LONDON, Arch. d. scienc. biol. de St. Pétersbourg 4.

5) Zeitsehr. f. physiol. Chem. 13.

Die oben mitgetheilten Zahlen können nicht als Mass des Stoffwechsels der verschiedenen Organe im Hungerzustande dienen. Wenn also beispielsweise das Nervensystem, den anderen Organen gegenüber, nur eine geringe Gewichtsabnahme zeigt, so darf dies nicht so gedeutet werden, als würde der Stoffwechsel in diesem Organsystem am wenigsten lebhaft sein. Das Verhalten kann ein ganz anderes sein; das eine Organ kann nämlich während des Hungerns seine Nahrung von dem anderen beziehen und auf Kosten desselben leben. Der Gewichtsverlust der Organe beim Hungern kann also keine sicheren Aufschlüsse über die Lebhaftigkeit des Stoffwechsels in jedem einzelnen Organe geben.

Die Kenntniss des Stoffwechsels beim Hungern ist von grosser Bedeutung für die ganze Lehre von der Ernährung und sie bildet gewissermassen den Ausgangspunkt für das Studium des Stoffwechsels unter verschiedenen physiologischen und pathologischen Zuständen. Zur Beantwortung der Frage, ob der Stoffwechsel eines Menschen in einem speziellen Falle abnorm gesteigert, bzw. herabgesetzt ist, muss es natürlich auch sehr wichtig sein, die mittlere Grösse des Stoffwechsels bei gesunden Menschen unter für den Vergleich geeigneten Umständen zu kennen. Als solche Grösse kann man den sogen. Nüchternwerth, d. h. die Grösse des Stoffwechsels bei absoluter körperlicher Ruhe und Unthätigkeit des Darmkanales benutzen. Als Mass dieser Grösse bestimmt man nach GEPPERT-ZUNTZ die Grösse des Gaswechsels und besonders des Sauerstoffverbrauches bei ruhig liegenden, am besten schlafenden Personen morgens früh und mindestens 12 Stunden nach einer letzten, an Kohlehydraten nicht reichen, kleinen Mahlzeit. Die Gasvolumina, auf 0° C. und 760 mm Hg-Druck reduziert, berechnet man dann auf 1 kg Körpergewicht und 1 Minute. Die gefundenen Zahlen schwanken für den Sauerstoffverbrauch zwischen 3 und 4,5 und für die Kohlensäure zwischen 2,5 und 3,5 ccm. Als Mittel kann man die Zahlen 3,81 ccm Sauerstoff und 3,08 ccm Kohlensäure annehmen¹⁾.

Die Grösse des Eiweisszerfalles kann natürlich nicht in kurzdauernden Versuchsreihen ermittelt werden und aus oben angeführten Gründen sind nur die nach dem Verlaufe von den ersten Hungertagen gefundenen Werthe brauchbar. In den Hungerversuchen an CETTI und SUCCI war die Stickstoffabgabe pro kg in den 5—10 Hungertagen 0,150—0,202 g N.

III. Der Stoffwechsel bei unvollständiger Nahrung.

Die Nahrung kann quantitativ unzureichend sein und der höchste Grad hiervon ist die absolute Inanition oder Carenz. Die Nahrung kann jedoch auch qualitativ unzureichend oder, wie man auch sagt, unvollständig sein. Dies findet statt, wenn irgend einer der nothwendigen Nährstoffe in der Nahrung fehlt,

¹⁾ Diese Zahlen sind nach v. NOORDEN, Lehrbuch der Pathologie des Stoffwechsels. Berlin 1893. S. 94, citirt.

Stoffwechsel der verschiedenen Organe.

Nüchternwerth des Stoffwechsels.

Unzureichende und unvollständige Nahrung.

während die übrigen in sonst genügender oder vielleicht sogar überschüssiger Menge darin vorkommen.

Mangel an *Wasser* in der Nahrung. Die Menge des Wassers im Organismus ist am grössten während des Fötallebens und nimmt danu mit zunehmendem Alter ab. Sie ist selbstverständlich auch in verschiedenen Organen wesentlich verschieden. Das wasserärmste Gewebe des Körpers ist der Zahnschmelz, welcher fast wasserfrei (2 p. m. Wasser) ist. Arm an Wasser sind ferner: das Zahabein mit gegen 100 p. m. und das Fettgewebe mit 60—120 p. m. Wasser. Reicher an Wasser sind die Knochen mit 140—440 und das Knorpelgewebe mit 540—740 p. m. Noch wasserreicher sind Muskeln, Blut und Drüsen mit 750 bis mehr als 800 p. m. In den thierischen Säften ist der Wassergehalt (vergl. die vorigen Kapitel) noch grösser und der erwachsene Körper als Ganzes enthält rund 630 p. m. Wasser¹⁾. Erinnert man sich, dass der Thierorganismus also zu $\frac{2}{3}$ aus Wasser besteht, dass das Wasser von der allergrössten Bedeutung für die normale, physikalische Beschaffenheit der Gewebe ist, dass ferner alle Saftströmung, aller Stoffumsatz, alle Zufuhr von Nahrung, aller Zuwachs oder Zerfall und alle Abfuhr der Zerfallsprodukte an die Gegenwart von Wasser gebunden ist, welches ausserdem durch seine Verdunstung zu einem wichtigen Regulator der Körpertemperatur wird, so ist es ohne weiteres ersichtlich, dass das Wasser ein nothwendiges Lebensbedingniss sein muss. Wird der Wasserverlust nicht durch Zufuhr von Wasser ersetzt, so muss deshalb auch der Organismus früher oder später zu Grunde gehen.

Menge des
Wassers in
den Ge-
weben.

Physiolo-
gische Be-
deutung des
Wassers.

Nach LANDAUER²⁾ hat die (theilweise) Entziehung des Wassers einen gesteigerten Stoffwechsel zur Folge, dessen Zweck es ist, einen Theil des entzogenen Wassers durch das (infolge gesteigerten Stoffwechsels) in erhöhtem Masse produzierte Wasser zu ersetzen.

Mangel an *Mineralstoffen* in der Nahrung. Es ist hauptsächlich das Verdienst LIEBIG's, den Nachweis geführt zu haben, dass die Mineralstoffe für die normale Zusammensetzung der Gewebe und Organe wie auch für den normalen Verlauf der Lebensvorgänge ebenso nothwendig wie die organischen Körperbestandtheile sind. Diese Bedeutung der Mineralbestandtheile erhellt schon daraus, dass es kein thierisches Gewebe und keine thierische Flüssigkeit giebt, in welchen nicht Mineralstoffe enthalten sind, und ferner daraus, dass gewisse Gewebe oder Gewebeelemente regelmässig vorwiegend gewisse und nicht andere Mineralstoffe enthalten, was durch die ungleiche Vertheilung der Kalium- und Natriumverbindungen auf Gewebe und Flüssigkeiten beleuchtet wird. Mit Ausnahme von dem Skelet, welches gegen 220 p. m. Mineralstoffe enthält (VOLKMANNS³⁾, sind die thierischen Flüssigkeiten oder Gewebe arm an anorganischen Bestandtheilen und ihr Gehalt an solchen beträgt im Allgemeinen nur etwa 10 p. m. Von der Gesamtmenge der Mineralstoffe im Organismus kommt der allergrösste Theil, 830 p. m., auf das Skelet und demnächst die grösste Menge, etwa 100 p. m., auf die Muskeln (VOLKMANNS).

Bedeutung
und Menge
der Mineral-
stoffe.

1) Vergl. VOIT in HERMANN'S Handbuch 6 Thl. 1 S. 345.

2) MALY'S Jahresh. 24.

3) Vergl. HERMANN'S Handbuch 6 Thl. 1 S. 353.

Die Mineralstoffe scheinen zum Theil in den Säften gelöst und zum Theil an die organische Substanz gebunden zu sein. In Uebereinstimmung hiermit hält der Organismus auch bei Salz-mangel der Nahrung hartnäckig einen Theil der Mineralstoffe zurück, auch solche, welche wie die Chloride dem Anscheine nach einfach gelöst sind. Bei der Verbrennung der organischen Substanz werden die an die letztere gebundenen Mineralstoffe frei und können eliminiert werden. Man hat jedoch auch angenommen, dass sie zum Theil von neugebildeten Verbrennungsprodukten gebunden werden, zum Theil auch von salzarmen oder fast salzfreien, aus dem Darmkanale resorbirten organischen Nahrungsstoffen in Beschlag genommen und dadurch zurückgehalten werden können (VOIT, FORSTER¹).

Wenn diese Annahmen richtig sind, so lässt es sich denken, dass eine stetige Zufuhr von Mineralstoffen mit der Nahrung nicht absolut nothwendig sei, und dass die Menge anorganischer Stoffe, welche zugeführt werden muss, jedenfalls nur eine sehr geringfügige sein dürfte. Wie dem sei, ist besonders für den Menschen noch nicht genügend erforscht worden; im Allgemeinen betrachtet man aber den Bedarf des Menschen an Mineralstoffen als sehr gering. Sicher dürfte es jedenfalls sein, dass der Mensch gewöhnlich mit der Nahrung einen bedeutenden Ueberschuss von Mineralstoffen aufnimmt.

Ueber die Wirkung einer ungenügenden Zufuhr von Mineralstoffen mit der Nahrung sind von mehreren Forschern, besonders von FORSTER, Untersuchungen an Thieren ausgeführt worden. Bei Versuchen an Hunden und Tauben mit einer an Mineralstoffen möglichst armen Nahrung beobachtete FORSTER sehr bedenkliche Störungen der Funktionen der Organe, besonders der Muskeln und des Nerven-systemes, und er sah dabei den Tod nach einiger Zeit, sogar noch früher als bei voll-tändigem Hungern, eintreten. Dieser Beobachtung gegenüber hat jedoch BUNGE hervorgehoben, dass das frühe Eintreten des Todes in diesen Fällen nicht durch den Mangel an Mineralstoffen im Allgemeinen hervorgerufen wurde, sondern vielmehr durch den Mangel an denjenigen Basen, die zur Neutralisation der bei der Verbrennung des Eiweisses im Organismus entstandenen Schwefelsäure erforderlich sind und welche also den Geweben entnommen werden mussten. Dieser Ansicht gemäss fanden auch BUNGE und LUNIN²) bei Versuchen an Mäusen, dass Thiere, welche eine im Uebrigen fast aschefreie Nahrung mit Zusatz von Natriumkarbonat erhielten, doppelt so lange am Leben erhalten werden konnten wie Thiere, welche dieselbe Nahrung ohne Zusatz von Natriumkarbonat erhalten hatten. Besondere Experimente zeigten ferner, dass das Karbonat nicht durch eine äquivalente Menge Kochsalz ersetzt werden konnte, und dass es also allem Anscheine nach durch Neutralisation der im Körper gebildeten Säuren gewirkt hatte. Zusatz von Alkali-karbonat zu dem sonst fast salzfreien Futter konnte jedoch zwar den Eintritt

Der Bedarf
an Mineral-
stoffen.

Wirkung
des Mangels
an Mineral-
stoffen in
der
Nahrung.

¹) FORSTER, Zeitschr. f. Biologie 9; vergl. auch VOIT in HERMANN's Handbuch S. 354.

²) BUNGE, Lehrbuch der physiol. Chem. 4. Aufl. S. 97. LUNIN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 5.

des Todes verzögern, ihn aber nicht verhindern, und selbst bei Gegenwart von der erforderlichen Menge Basen trat also der Tod bei Mangel an Mineralstoffen in der Nahrung ein.

In den obigen Versuchsreihen BUNGE's bestand das Futter der Thiere aus Kasein, Milchfett und Rohrzucker. Während nun Milch allein für die Thiere eine vollständige und genügende Nahrung war, fand BUNGE ferner, dass die Thiere bei einer aus den obengenannten Milchbestandtheilen und Rohrzucker mit Zusatz von sämtlichen Mineralstoffen der Milch bestehenden Nahrung nicht länger als in den obengenannten Versuchen mit Zusatz von Alkalikarbonat zur Nahrung am Leben erhalten werden konnten. Ob dieses Resultat dadurch zu erklären sei, dass die Mineralstoffe der Milch an die organischen Bestandtheile derselben chemisch gebunden und nur in solcher Verbindung assimilirbar seien, oder ob es von anderen Umständen herrühre, lässt BUNGE dahingestellt sein. Unter allen Umständen dürften diese Beobachtungen jedenfalls zeigen, wie schwierig es ist, aus den bisher mit salzarter Nahrung ausgeführten Versuchen ganz sichere Schlüsse zu ziehen. Weitere Untersuchungen über diesen Gegenstand scheinen auch dringend nöthig zu sein.

Beobachtungen von Bunge.

Bei ungenügender Zufuhr von *Chloriden* mit der Nahrung nimmt die Chlorausscheidung durch den Harn stetig ab und zuletzt kann sie fast ganz aufhören, während die Gewebe noch hartnäckig die Chloride zurückhalten. Auch diese letzteren sind also im Organismus wenigstens zum Theil an die organische Substanz gebunden, von welcher sie zurückgehalten werden. Bei relativem Mangel an Natrium, dem Kalium gegenüber, wie auch bei einem Ueberschuss von Kaliumverbindungen in anderer Form als KCl in der Nahrung setzen sich diese Kaliumverbindungen innerhalb des Organismus mit NaCl derart um, dass neue Kalium- und Natriumverbindungen entstehen, welche mit dem Harn ausgeschieden werden. Der Organismus wird also ärmer an NaCl, welches in Folge hiervon in vermehrter Menge von aussen aufgenommen werden muss (BUNGE). Diese Verhältnisse finden regelmässig bei Pflanzenfressern und beim Menschen bei kalireicher Pflanzennahrung statt. Für den Menschen und besonders für die ärmeren Volksklassen, welche hauptsächlich von Kartoffeln und anderen kalireichen Nahrungsmitteln leben, wird das Kochsalz also unter diesen Verhältnissen nicht ein Genussmittel allein, sondern ein nothwendiger Zusatz zu der Nahrung (BUNGE¹).

Chloralkalien.

Mangel an *Alkalikarbonaten* oder *Basen* in der Nahrung. Die chemischen Vorgänge im Organismus sind an die Gegenwart von alkalisch reagirenden Gewebssäften gebunden, deren alkalische Reaktion durch Alkalikarbonate bedingt ist. Die Alkalikarbonate sind überdies von grosser Bedeutung nicht nur als Lösungsmittel gewisser Eiweissstoffe und als Bestandtheile gewisser Sekrete, wie des Pankreas- und des Darmsaftes, sondern auch als Transportmittel der Kohlensäure im Blute. Es ist also leicht verständlich, dass ein Her-

Bedeutung und Verhalten der Alkalikarbonate.

1) Zeitschr. f. Biologie 9.

absinken der Menge der Alkalikarbonate unter eine gewisse Grenze für das Leben gefährdend werden muss. Ein solches Herabsinken findet nicht nur bei Mangel an Basen in der Nahrung, wobei die relativ zu grosse Säureproduktion bei der Verbrennung des Eiweisses das Eintreten des Todes beschleunigt, statt, sondern es tritt auch ein, wenn man einem Thiere während einiger Zeit verdünnte Mineralsäuren giebt. Bei den Pflanzenfressern werden dabei die fixen Alkalien der Gewebe von den Mineralsäuren gebunden und die Thiere gehen nach einiger Zeit zu Grunde. Beim Fleischfresser wie auch beim Menschen dagegen werden die Mineralsäuren von dem bei der Zersetzung des Eiweisses oder dessen Spaltungsprodukte entstandenen Ammoniak zum Theil gebunden, und der Fleischfresser kann in Folge hiervon länger am Leben erhalten werden.

Alkalien.

Mangel an *Erdphosphaten*. Abgesehen von der Bedeutung, welche die alkalischen Erden als Carbonate und vor Allem als Phosphate für die physikalische Beschaffenheit gewisser Gewebe, wie des Knochen- und Zahngewebes, haben, ist ihre physiologische Bedeutung fast ganz unbekannt. Das Vorkommen von Erdphosphaten in allem Eiweiss und die behauptete Bedeutung derselben für den Uebergang des Eiweisses aus dem gelösten in den geronnenen, festen Zustand macht es wahrscheinlich, dass die Erdphosphate eine wichtige Rolle bei der Organisation des Eiweisses spielen. Bezüglich der Wirkung, welche eine ungenügende Zufuhr von alkalischen Erden oder deren Verbindungen mit der Nahrung ausübt, knüpft sich, obzwar alle Organe an dem Kalkmangel in verschiedenem Grade Theil nehmen, jedoch das grösste Interesse gegenwärtig an die Frage von der Wirkung einer solchen ungenügenden Zufuhr auf das Knochengewebe. Diese Wirkung, wie auch die verschiedenen Resultate, welche bei Versuchen an jüngeren und älteren Thieren erhalten worden sind, wurden schon in einem vorigen Kapitel (10) besprochen.

Mangel an Erdphosphaten.

Mangel an *Eisen*. Als integrierender Bestandtheil des für die Sauerstoffzufuhr unentbehrlichen Hämoglobins scheint das Eisen auch ein unentbehrlicher Bestandtheil der Nahrung zu sein. Bei Eisenmangel wird Eisen fortwährend, wenn auch in etwas verminderter Menge, ausgeschieden, und bei unzureichender Zufuhr von Eisen mit der Nahrung nimmt die Hämoglobinbildung ab. Umgekehrt wird die Hämoglobinbildung durch Zufuhr nicht nur von organisch gebundenem Eisen, sondern, nach einer allgemein geltenden Ansicht, auch durch Zufuhr von anorganischen Eisenpräparaten begünstigt. Die hierüber bestehenden divergirenden Angaben sind schon in einem vorigen Kapitel (über das Blut) besprochen worden.

Eisen in der Nahrung.

Bei Abwesenheit von *Proteinstoffen* in der Nahrung muss der Organismus von seinen eigenen Proteinstoffen zehren, und bei einer solchen Ernährung muss er deshalb auch früher oder später zu Grunde gehen. Durch die einseitige Zufuhr von Fett und Kohlehydraten wird jedoch in diesem Falle der Eiweissverbrauch sehr bedeutend herabgesetzt. Nach einer von C. Voit herrührenden Lehre, die durch neuere Untersuchungen von E. Voit und Kor-

Abwesenheit von Proteinstoffen in der Nahrung.

KUNOFF¹⁾ vertheidigt worden ist, würde hierbei der Eiweissumsatz nie bis zu einem so kleinen Werthe wie beim Hungern herabgehen. Nach mehreren Forschern, wie HIRSCHFELD, KUMAGAWA, KLEMPERER, MUNK, ROSENHEIM²⁾ u. A. soll dagegen bei einseitig fett- und kohlehydratreicher Kost der Eiweissumsatz kleiner als beim vollständigen Hungern werden können. Dem entsprechend können auch die Thiere bei einer nur stickstofffreie Stoffe enthaltenden Nahrung länger als bei vollständigem Hungern am Leben erhalten werden.

Bei Abwesenheit von *Fetten* und *Kohlehydraten* in der Nahrung verhalten sich Pflanzen- und Fleischfresser etwas verschieden. Ob ein Fleischfresser mit einer ganz fett- und kohlehydratfreien Nahrung dauernd am Leben erhalten werden könne, ist nicht bekannt. Dagegen ist es sicher dargethan, dass er bei ausschliesslicher Fütterung mit einem möglichst fettarmen Fleisch lange Zeit bei voller Leistungsfähigkeit am Leben erhalten werden kann (PFLÜGER³⁾). Dagegen scheint weder der Mensch noch der Pflanzenfresser längere Zeit von einer solchen Nahrung leben zu können. Einerseits fehlt ihnen nämlich die Fähigkeit, die erforderlichen grossen Fleischmassen zu verdauen und zu resorbiren, und andererseits tritt bei ihnen bald Widerwillen gegen die übergrossen Mengen Fleisch oder Eiweiss ein.

Abwesenheit von Fett und Kohlehydraten in der Nahrung.

IV. Der Stoffwechsel bei verschiedener Nahrung.

Für den Fleischfresser kann, wie oben erwähnt, ein möglichst fettarmes Fleisch eine vollständige und völlig hinreichende Nahrung sein. Da das Eiweiss ausserdem durch seinen Stickstoffgehalt eine ganz besondere Stellung unter den organischen Nahrungsstoffen einnimmt, dürfte es am passendsten sein, hier zuerst den Stoffwechsel bei ausschliesslicher Fleischfütterung zu besprechen.

Der Stoffwechsel bei eiweissreicher Nahrung, d. h. bei ausschliesslicher Fütterung mit möglichst fettarmem Fleisch.

Mit steigender Eiweisszufuhr werden der *Eiweisszerfall* und die Stickstoffausscheidung gesteigert, und zwar der Eiweisszufuhr ziemlich proportional.

Hat man einem Fleischfresser täglich als Nahrung eine bestimmte Menge Fleisch gegeben und vermehrt man nun plötzlich die Fleischration, so hat dies in erster Linie einen gesteigerten Eiweisszerfall, resp. eine vermehrte Stickstoffausscheidung zur Folge. Füttert man ihn nun einige Zeit mit derselben täglichen, grösseren Fleischmenge, so findet man, dass ein Theil des verfütterten Eiweisses zwar im Körper verbleibt, dass aber dieser Theil fast von Tag zu Tag abnimmt, während die Stickstoffausscheidung eine entsprechende tägliche Steiger-

Stickstoffausscheidung.

1) Zeitschr. f. Biologie 32.

2) HIRSCHFELD, VIRCHOW's Arch. 114; KUMAGAWA, ebenda 116; KLEMPERER, Zeitschr. f. klin. Med. 16; MUNK, DU BOIS-REYMOND's Arch. 1891 u. 1896; ROSENHEIM, ebenda 1891 PFLÜGER's Arch. 54.

3) PFLÜGER's Arch. 50.

ung erfährt. Auf diese Weise bringt man es zuletzt dahin, dass Stickstoffgleichgewicht eintritt, dass also die Gesamtmenge des ausgeschiedenen Stickstoffes der Stickstoffmenge des resorbirten Eiweisses oder Fleisches gleich ist. Wenn man umgekehrt einem, in Stickstoffgleichgewicht befindlichen, mit grösseren Fleischmengen gefütterten Thiere plötzlich eine kleinere Fleischmenge pro Tag giebt, so muss das Thier eine von Tag zu Tag abnehmende Menge seines eigenen Körpereiwisses abgeben. Stickstoffausscheidung und Eiweisszerfall nehmen stetig ab und auch hier kann das Thier in Stickstoffgleichgewicht übergehen oder diesem Zustande sich nähern. Diese Verhältnisse werden durch folgende Tabelle (von VOIT¹⁾) beleuchtet.

Tab. V.

Fleisch der Nahrung in g pro Tag			Fleischumsatz im Körper in g pro Tag						
Vor dem Versuche	Während des Versuches		1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.
1.	500	1500	1222.	1310.	1390.	1410.	1440.	1450.	1500.
2.	1500	1000	1153.	1086.	1088.	1080.	1027.		

Im ersten Falle (1) war der Fleischumsatz vor dem Anfange der eigentlichen Versuchsreihe, bei Verfütterung von 500 g Fleisch, 447 g und er nahm also schon am ersten Versuchstage, nach Verfütterung von 1500 g Fleisch, höchst bedeutend zu. In dem zweiten (2) dagegen, in welchem das Thier vorher mit 1500 g Fleisch in Stickstoffgleichgewicht war, nahm umgekehrt der Fleischumsatz am ersten Versuchstage, mit nur 1000 g Fleisch, bedeutend ab und am fünften Tage war Stickstoffgleichgewicht nahezu eingetreten. Während dieser Zeit gab das Thier von seiner eigenen Fleischmasse täglich Eiweiss ab. Von einer unteren Grenze an, unterhalb welcher das Thier von seinem eigenen Körpereiwiss verliert, und bis zu einem Maximum, welches von der Verdauungs- und Resorptionsfähigkeit des Darmkanales abhängig zu sein scheint, kann auch ein Fleischfresser mit den verschiedensten Eiweissmengen der Nahrung in Stickstoffgleichgewicht sich versetzen.

Auf die Grösse des Eiweisszerfalles wirkt ausser der Grösse der Eiweisszufuhr auch der Eiweissbestand des Körpers ein. Ein durch vorausgegangene, reichliche Fleischnahrung eiweissreich gewordener Körper muss, um einen Eiweissverlust zu verhüten, mit der Nahrung mehr Eiweiss als ein eiweissarmer Körper aufnehmen.

Ueber den *Fettumsatz* bei einseitiger Eiweissnahrung sind von PETTENKOFER und VOIT Untersuchungen ausgeführt worden. Diese Untersuchungen haben gezeigt, dass mit steigenden Mengen Eiweiss in der Nahrung der tägliche Fettumsatz abnehmen kann, und die Verf. zogen, wie oben Kap. 10 ausgeführt worden, aus ihren Untersuchungen den Schluss, dass sogar eine Neubildung von Fett aus Eiweiss unter Umständen geschieht. Die, namentlich von PFLÜGER gegen diese Versuche gemachten Einwendungen, wie auch die Beweise für eine Fettbildung aus Eiweiss überhaupt, sind ebenfalls in dem fraglichen Kapitel angeführt worden.

1) HERMANN's Handbuch 6 Thl. 1 S. 110.

Nach der Lehre PFLÜGER's kann das Eiweiss nur in indirekter Weise die Fettbildung beeinflussen, nämlich dadurch, dass es statt der stickstofffreien Stoffe verbrannt wird und hierdurch Fett und fettbildende Kohlehydrate erspart. Wird so viel Eiweiss in der Nahrung zugeführt, als zur Befriedigung des gesammten Nahrungsbedürfnisses nothwendig ist, so hört die Fettzersezung auf; und wenn nebenbei auch stickstofffreie Nährstoffe aufgenommen werden, so werden diese nicht verbrannt, sondern im Thierkörper aufgespeichert — das Fett als solches und die Kohlehydrate wenigstens zum allergrössten Theil als Fett.

Fettsparung durch Eiweiss.

Als „Nahrungsbedürfniss“ bezeichnet PFLÜGER hierbei die kleinste Menge magersten Fleisches, welche Stickstoffgleichgewicht erzeugt, ohne dass nebenbei Fett oder Kohlehydrate zur Zersetzung gelangen. In Ruhe und bei mittlerer Temperatur wurden für Hunde gefunden pro 1 kg Fleischgewicht (nicht Körpergewicht, weil das Fett, welches oft einen bedeutenden Bruchtheil des Körpergewichtes ausmachen kann, als gleichsam todt Masse Nichts verbraucht) 2,073 bis 2,099 g Stickstoff¹⁾ (im gefütterten Fleisch). Selbst wenn die Eiweisszufuhr dieses Nahrungsbedürfniss überschreitet, steigt noch der Eiweisszerfall, wie PFLÜGER gefunden hat, mit steigender Zufuhr bis zur Grenze des Verdauungsvermögens, welche Grenze bei einem Hunde von 30 kg ungefähr bei 2600 g Fleisch liegt. Hierbei wurde in den Versuchen PFLÜGER's nicht sämtliches in Ueberschuss zugeführtes Eiweiss vollständig zersetzt, sondern es wurde ein Theil davon im Körper zurückgehalten. PFLÜGER vertritt deshalb auch den Satz, „dass auch ohne Fett oder Kohlehydrat ausschliessliche Eiweisszufuhr eine Eiweissmästung nicht ausschliesse.“

Nahrungsbedürfniss und Eiweisszerfall.

Aus dem oben von der Eiweisszersezung beim Hungern und bei einseitiger Eiweissnahrung Gesagten folgt, dass die Eiweisszersezung im Thierkörper nie aufhört, dass ihre Grösse in erster Linie von der Grösse der Eiweisszufuhr abhängt und dass der Thierkörper die Fähigkeit hat, innerhalb weiter Grenzen die Eiweisszersezung der Eiweisszufuhr anzupassen.

Diese und einige andere Eigenthümlichkeiten der Eiweisszersezung haben VORT zu der Ansicht geführt, dass nicht alles Eiweiss im Körper gleich leicht zersetzt werde. VORT unterscheidet das in den Gewebelementen fixirte und so zu sagen organisirte Eiweiss, das *Organ-eiweiss*, von demjenigen Eiweiss, welches mit dem Säfestrome im Körper und dessen Geweben cirkulirt und von den lebenden Gewebezellen aus der sie umspülenden interstitiellen Flüssigkeit aufgenommen und zum Zerfall gebracht wird. Dieses *cirkulirende Eiweiss* soll ferner nach VORT leichter und schneller als das Organ-eiweiss zerfallen. Wenn also bei einem hungernden Thiere, welches vorher mit Fleisch gefüttert worden ist, in den ersten Hungertagen ein reichlicher, rasch abnehmender Eiweisszerfall vorkommt, während im weiteren Verlauf der Hungerperiode der Eiweisszerfall kleiner und mehr gleichmässig ist, so soll dies daher rühren, dass in den ersten Hungertagen hauptsächlich der Vorrath an cirkulirendem Eiweiss und in den späteren hauptsächlich Organ-eiweiss unter die Bedingungen des Zerfalles geräth

Organ-eiweiss und cirkulirendes Eiweiss.

¹⁾ Vergl. hierüber SCHÖNDORFF, PFLÜGER's Arch. 71.

Die Gewebelemente sollen Apparate verhältnissmässig stabiler Natur sein, welche die Fähigkeit haben, Eiweiss aus der umspülenden Gewebsflüssigkeit aufzunehmen und zu verarbeiten, während von ihrem eigenen Eiweiss, dem Organeiwiss, gewöhnlich nur eine kleine Menge, nach VORT täglich etwa 1 p. c., der Zerstörung anheimfallen soll. Mit gesteigerter Eiweisszufuhr wird auch, wenigstens zu einem gewissen Grade, die Lebensthätigkeit der Zellen und ihre Fähigkeit, Nahrungseiweiss zu zersetzen, gesteigert. Wenn nach gesteigerter Eiweisszufuhr Stickstoffgleichgewicht erreicht worden ist, würde dies also bedeuten, dass die eiweisszersetzende Fähigkeit der Zellen dahin gesteigert worden, dass durch sie gerade ebenso viel Eiweiss umgesetzt als mit der Nahrung dem Körper zugeführt wird. Wird durch gleichzeitige Zufuhr von anderen, stickstofffreien Nahrungsmitteln (vergl. unten) der Eiweisszerfall herabgesetzt, so kann ein Theil des cirkulirenden Eiweisses gewissermassen Zeit finden, von den Geweben fixirt und organisirt zu werden, und die Fleischmasse des Körpers nimmt in diesem Falle zu. Während des Hungerns oder beim Mangel an Eiweiss in der Nahrung würde umgekehrt ein Theil des Organeiwisses in cirkulirendes Eiweiss übergehen und umgesetzt werden, und in diesem Falle würde also die Fleischmasse des Körpers abnehmen.

Diese Lehre VORT's ist von PFLÜGER heftig angegriffen worden. PFLÜGER spricht — dabei zum Theil auf einer Untersuchung von seinem Schüler SCHÖNDORFF¹⁾ sich stützend — die Ansicht aus, dass die Grösse des Eiweisszerfalles nicht von der Menge des cirkulirenden Eiweisses, sondern von dem jeweiligen Ernährungszustande der Zellen abhängt, eine Ansicht, die indessen mit der Lehre VORT's, wenn der Verf. dieselbe nicht missverstanden hat, wohl kaum in scharfem Widerspruche stehen dürfte. VORT²⁾ hat bekanntlich schon längst den Satz ausgesprochen, dass die Bedingungen des Zerfalles der Stoffe im Körper in den Zellen sich vorfinden, und auch das cirkulirende Eiweiss wird wohl also nach VORT erst dann dem Zerfalle anheimfallen, wenn es vorher von den Zellen aus der sie umspülenden Flüssigkeit aufgenommen worden ist. Der Kernpunkt der VORT'schen Lehre dürfte wohl auch der sein, dass nicht alles Eiweiss gleich leicht im Körper zerfällt. Das organisirte Eiweiss, welches von den Zellen fixirt und in den Bau derselben eingefügt worden ist, zerfällt nach VORT's Ansicht weniger leicht als das von den Zellen aus der Nährflüssigkeit aufgenommene Eiweiss, welches als Material für den chemischen Aufbau des viel mehr komplizirten organisirten Eiweisses dienen soll. Dieses Nahrungseiweiss, welches mit den Säften cirkulirt, bevor es von den Zellen aufgenommen worden ist, und welches dementsprechend nach der Ansicht VORT's sowohl in den Säften wie in den Zellen vorrätzig vorkommen kann, hat er cirkulirendes Eiweiss oder VORT'seiweiss genannt. Es ist wahr, dass diese Namen zu Missverständnissen Veranlassung gegeben haben, und man dürfte deshalb auch nicht zu viel Gewicht auf sie legen. Das Wesentlichste der VORT'schen Lehre dürfte nämlich wohl

1) PFLÜGER, in seinem Arch. 54; SCHÖNDORFF, ebenda 54.

2) Vergl. Zeitschr. f. Biologie 11.

Organ-
eiweiss
und cirku-
lirendes
Eiweiss

Organ-
eiweiss und
cirkulirendes
Eiweiss.

die Annahme sein, dass das Nahrungseiweiss von den Zellen leichter als das organisirte, eigentliche Protoplasmaweiweiss zerstört werde, und diese Annahme lässt sich wohl gegenwärtig ebenso wenig strenge widerlegen als exakt beweisen.

Diese Frage hängt übrigens auf das innigste mit einer anderen zusammen, mit der nämlich, ob das von den Zellen aufgenommene Nahrungseiweiss als solches zerfällt oder ob es vorerst organisirt werden muss. Auf diese Frage werfen die von PANUM und FALCK¹⁾ ausgeführten Untersuchungen über den zeitlichen Verlauf der Harnstoffausscheidung nach einer eiweissreichen Mahlzeit einiges Licht. Aus diesen, an Hunden ausgeführten Untersuchungen ergibt sich nämlich, dass die Harnstoffausscheidung fast unmittelbar nach einer eiweissreichen Mahlzeit ansteigt und ihr Maximum in etwa der sechsten Stunde erreicht, zu welcher Zeit etwa die Hälfte der dem verzehrten Eiweisse entsprechenden Stickstoffmenge ausgeschieden worden ist. Erinnert man sich nun ferner, dass, nach einer Beobachtung von SCHMIDT-MÜLHEIM²⁾ an einem Hunde, in den ersten zwei Stunden nach der Mahlzeit etwa 37 p. c. und am Ende der sechsten Stunde etwa 59 p. c. des verzehrten Eiweisses resorbirt worden sind, so ist es wohl nicht unwahrscheinlich, dass die vermehrte Stickstoffausscheidung nach der Mahlzeit durch eine Zersetzung von verdaulichem und resorbirtem, nicht vorher organisirtem Nahrungseiweiss bedingt ist. Wollte man annehmen, dass das zerfallende Eiweiss vorher organisirt gewesen sein müsste, so würde die nach einer eiweissreichen Mahlzeit enorm gesteigerte Stickstoffausscheidung einen in kurzer Zeit verlaufenden, so raschen und umfassenden Zerfall und Wiederaufbau der Gewebe voraussetzen, dass ein solcher kaum anzunehmen und jedenfalls nicht bewiesen ist.

Eiweiss-
resorption
und Stick-
stoffaus-
scheidung.

In diesem Zusammenhange ist aber daran zu erinnern, dass nach den sehr interessanten Untersuchungen von RIAZANTSEFF die nach Aufnahme von Nahrung gesteigerte Stickstoffausscheidung zum Theil von der gesteigerten Arbeit der Verdauungsdrüsen herrührt. Dies geht schon aus der bedeutend gesteigerten Stickstoffausscheidung nach „Scheinfütterung“ (vergl. Kap. 9) hervor, wurde aber auch in anderer Weise von RIAZANTSEFF³⁾ bewiesen. In nahem Zusammenhange hiermit steht auch die von NENCKI und ZALESKI⁴⁾ beobachtete reichliche Ammoniakbildung in den Zellen des Verdauungsapparates zur Zeit der Verdauung einer eiweissreichen Nahrung.

Stickstoff-
ausscheid-
ung und
Verdauungs-
arbeit.

Oben ist angedeutet worden, dass andere Nahrungsstoffe den Eiweisszerfall herabsetzen können, und ein solcher Nahrungsstoff ist der Leim. Der *Leim* und die *Leimbildner* scheinen im Körper nicht in Eiweiss übergehen zu können,

1) PANUM, Nord. Med. Arkiv 6; FALCK, vergl. HERMANN's Handb. 6 Thl. 1 S. 107. Nähere Angaben über die Curve der Stickstoffausscheidung bei Menschen findet man bei TSCHENLOFF, korrespond. Blatt Schweiz. Aerzte 1896; ROSEMAN, PFLÜGER's Arch. 65 und VERAGUTH, Journ. of Physiol. 21.

2) DU BOIS-REYMOND's Arch. 1879.

3) Arch. des scienc. biol. de St. Pétersbourg 4 S. 393.

4) Vergl. Fussnote 5 S. 481.

Nährwerth
des Leimes
und der
Leim-
bildner.

und dieses letztere kann in der Nahrung nicht ganz durch Leim ersetzt werden. Füttert man z. B. einen Hund mit Leim und Fett, so verliert er an Körper-eiweiss, selbst wenn die Menge des Leimes so gross ist, dass das Thier mit ebenso viel Fett und einer Fleischmenge, welche gerade ebenso viel Stickstoff wie die fragliche Menge Leim enthält, in Stickstoffgleichgewicht verharren können würde. Dagegen hat der Leim, wie zuerst VOIT und PANUM und OERUM¹⁾ gezeigt haben, einen grossen Werth als Eiweiss ersparendes Nahrungsmittel, und er kann sogar in noch höherem Grade als Fett und Kohlehydrate die Eiweiss-zersetzung herabsetzen. Dies ist aus folgendem tabellarischen Auszug aus den Versuchen VOIT's an einem Hunde ersichtlich.

Tab. VI.

Nahrung pro Tag				Fleisch	
Fleisch	Leim	Fett	Zucker	zersetzt	am Körper
400	0	200	0	450	— 50
400	0	0	250	439	— 39
400	200	0	0	256	+ 44

Nährwerth
des Leimes.

Zu ähnlichen Ergebnissen ist später J. MUNK²⁾ durch noch mehr entscheidende Versuche gelangt. Er fand beim Hunde, dass bei gemischter Kost die etwa 3,7 g Eiweiss pro Körperkilo enthielt, wovon knapp 3,6 g zerstört wurden, volle $\frac{5}{6}$ durch Leim ersetzt werden konnten. Derselbe Hund zersetzte am zweiten Hungertage reichlich drei Mal so viel Eiweiss wie bei Leimfütterung. MUNK konstatarie ebenfalls, dass der Leim eine bedeutend viel grössere eiweiss-ersparende Wirkung als das Fett und die Kohlehydrate hat.

Diese Fähigkeit des Leimes, Eiweiss zu ersparen, erklärt VOIT durch die Annahme, dass der Leim statt eines Theiles des cirkulirenden Eiweisses zersetzt wird, wodurch ein Theil des letzteren organisirt werden kann.

Der Leim kann auch den Fettverbrauch ein wenig herabsetzen, wenn er auch in dieser Hinsicht lange nicht einen so hohen Werth wie die Kohlehydrate hat.

Nährwerth
der Peptone.

In naher Beziehung zu der Frage von dem Nährwerthe des Eiweisses und des Leimes steht auch die Frage von dem Nährwerthe des *Peptons*. Die von früheren Forschern, MALY, PLOSZ und GYERGYAY und ADAMKIEWICZ ausgeführten Untersuchungen hatten es wahrscheinlich gemacht, dass ein Thier mit einer Nahrung, welche kein anderes Eiweiss als Pepton (Albumosen) enthält, nicht nur in Stickstoffgleichgewicht verharren, sondern sogar seinen Eiweissbestand vermehren kann. Durch neuere, mehr exakte Versuche von POLLITZER, ZUNTZ und MUNK ist dann der Beweis geliefert worden, dass die Albumosen wenigstens in kurz-dauernden Versuchsreihen den vollen Nährwerth des Eiweisses haben können. Nach POLLITZER gilt dies sowohl für verschiedene Albumosen wie für echtes Pepton, was indessen mit den Erfahrungen von ELLINGER nicht im Einklange

1) VOIT l. c. S. 123; PANUM und OERUM, Nord. Med. Arkiv 11.

2) PELÜGER's Arch. 58.

ist. Nach ELLINGER¹⁾ soll nämlich das echte Antipepton (Drüsenpepton) nicht im Stande sein, das Eiweiss völlig zu ersetzen und den Verlust von Eiweiss am Thierkörper zu verhindern. Dagegen hat es nach ihm wie der Leim die Fähigkeit das Eiweiss zu ersparen. Dieselbe Ansicht ist schon längst von VOIT²⁾ ausgesprochen worden. Nach ihm können die Albumosen und Peptone zwar für kürzere Zeit, nicht aber auf die Dauer, das Eiweiss ersetzen; sie können Eiweiss ersparen, nicht aber in Eiweiss übergehen.

Nach Versuchen, welche von WEISKE u. A. an Pflanzenfressern ausgeführt wurden, scheint das *Asparagin* bei solchen Thieren das Eiweiss ersparen zu können. Beim Fleischfresser (J. MUNK) und bei Mäusen (VOIT und POLITIS) scheint jedoch das Asparagin keine oder jedenfalls eine nur sehr geringe Eiweiss ersparende Wirkung zu haben. Wie es beim Menschen wirkt, ist nicht bekannt. Nach KELLNER³⁾ ist die eiweissersparende Wirkung des Asparagins nur indirekter Art, indem es nämlich im Verdauungskanale den Bakterien statt des Eiweisses zur Nahrung dient.

Nährwerth
des
Asparagins.

Der Stoffwechsel bei einer aus Eiweiss mit Fett oder Kohlehydraten bestehenden Nahrung. Das Fett kann den *Eiweisszerfall* nicht aufheben oder verhindern; dagegen kann es ihn herabsetzen und das Fett kann also eiweissersparend wirken. Dies wird aus folgender Tabelle nach VOIT⁴⁾ ersichtlich. A giebt die Mittelzahlen für drei und B für sechs Tage an.

Tab. VII.

	Nahrung		Fleisch	
	Fleisch	Fett	Ungesetzt	am Körper
A	1500	0	1512	— 12
B	1500	150	1474	+ 24

Wie das Fett der Nahrung wirkt nach VOIT auch das Körperfett, und die Eiweiss ersparende Wirkung des letzteren kann derjenigen des Nahrungsfettes sich zuaddiren, so dass ein fettreicherer Körper nicht nur in Stickstoffgleichgewicht verbleiben, sondern sogar seinen Vorrath an Körpereiwiss vermehren kann bei denselben Eiweiss- und Fettmengen der Nahrung, bei welchen in einem mageren Körper ein Verlust an Eiweiss stattfindet. In einem fettreichen Körper wird also durch eine bestimmte Fettmenge eine grössere Menge Eiweiss vor dem Zerfalle geschützt als in einem mageren.

Eiweiss-
ersparende
Wirkung
des Fettes.

Wegen der Eiweiss ersparenden Wirkung des Fettes kann, wie aus der Tabelle ersichtlich ist, ein Thier, welches einen Zusatz von Fett zur Nahrung

1) MALY, PFLÜGER's Arch. **9**; PLÓSZ und GYERGYAY, ebenda **10**; ADAMKIEWICZ, Die Natur und der Nährwerth des Peptons. Berlin 1877; POLLITZER, PFLÜGER's Arch. **37** S. 301; ZUNTZ, ebenda S. 313; MUNK, Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1889 S. 20 und Deutsch. med. Wochenschr. 1889; ELLINGER, Zeitschr. f. Biologie **33** (Literaturangaben).

2) l. c. S. 394.

3) WEISKE, Zeitschr. f. Biologie **15** u. **17** und Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1890 S. 945; MUNK, VIRCHOW's Arch. **94** u. **98**; POLITIS, Zeitschr. f. Biologie **28**; vergl. auch MAUTHNER, ebenda **28**; GABRIEL, ebenda **29** und VOIT, ebenda **29** S. 125; KELLNER, MALY's Jahresber. **27**.

4) VOIT in HERMANN's Handb. **6** S. 130.

erhält, seinen Eiweissbestand vermehren bei Fütterung mit einer Fleischmenge, welche an sich zur Erhaltung des Stickstoffgleichgewichtes unzureichend ist.

Wie die Fette haben auch die Kohlehydrate eine Eiweiss ersparende Wirkung. Bei Zusatz von Kohlehydraten zu der Nahrung kann der Fleischfresser nicht nur in Stickstoffgleichgewicht verharren, sondern es kann bei ihm dieselbe Fleischmenge, welche an und für sich unzureichend ist und ohne Kohlehydrate zu einem Verluste von Körpereiwiss führt, bei gleichzeitiger Aufnahme von Kohlehydraten einen Ansatz von Eiweiss erzeugen. Diese Verhältnisse sind aus der folgenden Tabelle ersichtlich¹⁾.

Tab. VIII.

	Nahrung			Fleisch	
	Fleisch	Fett	Zucker	Umgesetzt	am Körper
	500	250	—	558	— 58
	500	—	300	466	+ 34
	500	—	200	505	— 5
	800	—	—	745	+ 55
	800	200	—	773	+ 27
	2000	—	—	1792	+ 208
	2000	250	—	1883	+ 117

Eiweiss-ersparende Wirkung der Kohlehydrate.

Die Ersparung von Eiweiss durch Kohlehydrate ist, wie die Tabelle zeigt, grösser als durch Fette. Nach Vorr betrug jene als Mittel 9 p. c. und diese 7 p. c. des vorher ohne Zulage von stickstofffreien Stoffen gegebenen Eiweisses. Steigende Mengen Kohlehydrate in der Nahrung setzen auch nach Vorr mehr regelmässig und konstant als steigende Fettmengen den Eiweissumsatz herab.

Wegen dieser grösseren Eiweiss ersparenden Wirkung der Kohlehydrate setzen die Pflanzenfresser, die im Allgemeinen reichliche Mengen Kohlehydrate aufnehmen, leicht Eiweiss an (VORR).

Das Gesetz von dem Ansteigen des Eiweisszerfalles mit steigender Eiweisszufuhr kommt auch bei einer aus Eiweiss mit Fett und Kohlehydraten bestehenden Nahrung zur Geltung. Auch in diesem Falle ist der Körper bestrebt, seine Eiweissersetzung der Zufuhr anzuschmiegen; und wenn der tägliche Kalorienbedarf durch die Nahrung vollständig gedeckt wird, kann der Organismus innerhalb weiter Grenzen mit verschiedenen Eiweissmengen in Stickstoffgleichgewicht sich setzen.

Die oberste Grenze der möglichen Eiweissersetzung pro kg und Tag ist nur für den Fleischfresser ermittelt worden. Für den Menschen ist sie noch unbekannt und ihre Bestimmung ist auch in praktischer Hinsicht von untergeordneter Bedeutung. Um so wichtiger ist es dagegen, die untere Grenze kennen zu lernen, und hierüber liegen mehrere Untersuchungsreihen sowohl an Menschen wie an Hunden vor (HIRSCHFELD, KUMAGAWA, KLEMPERER, MUNK, ROSENHEIM²⁾ u. A.). Aus diesen Untersuchungen ergibt sich, dass die untere Grenze des Eiweissbedarfes beim Menschen für einen Zeitraum von einer Woche oder darunter bei mittlerem Körpergewicht bei etwa 30—40 g Eiweiss

Untere Grenze des Eiweissbedarfes.

¹⁾ VORR, ebenda S. 143.

²⁾ Vergl. Fussnote 2 S. 583.

oder bei 0,4—0,6 g, pro kg berechnet, liegt. Als untere Grenze (Schwellenwerth des Eiweissbedürfnisses) bezeichnet v. NOORDEN¹⁾ 0,6 g Eiweiss (resorbiertes Eiweiss) pro kg und Tag. Die obengenannten Zahlen gelten zwar nur für kürzere Versuchsreihen; aber es liegt auch eine Beobachtungsreihe von E. VOIT und CONSTANTINIDI²⁾ über die Kost eines Vegetariers vor, in der auch längere Zeit der Eiweissbestand mit etwa 0,6 g Eiweiss pro kg, annähernd aber nicht ganz vollständig, aufrecht erhalten werden konnte.

Nach den unten zu besprechenden Normalzahlen VOIT's für den Nahrungsbedarf des Menschen beträgt derselbe für einen mässig arbeitenden Mann von etwa 70 kg Körpergewicht bei gemischter Kost rund 40 Kalorien pro kg (Reinkalorien oder Nettokalorien, d. h. also der Verbrennungswerth der resorbierten Nährstoffe). In den obigen Versuchen mit sehr eiweissarmer Nahrung war indessen der Kalorienbedarf bedeutend grösser, indem er in einigen Fällen 51 (KUMAGAWA) oder sogar 78,5 Kalorien (KLEMPFEBER) betrug. Es scheint also, als würde die obige, sehr niedrige Eiweisszufuhr erst bei grosser Verschwendung von stickstofffreien Nährstoffen möglich sein; aber dem gegenüber ist daran zu erinnern, dass bei dem von VOIT und CONSTANTINIDI untersuchten Vegetarier, der seit Jahren an einer sehr eiweissarmen und kohlehydratreichen Nahrung gewöhnt war, der Kalorienumsatz pro kg nur 43,7 betrug. In wie weit Stickstoffgleichgewicht auch bei sehr stickstoffarmer Kost bestehen kann, wenn der gewöhnliche Kalorienbedarf durch die Gesamtzufuhr nur eben gedeckt wird, ist also noch eine offene Frage.

Kalorienbedarf bei eiweissarmer Nahrung.

In den Versuchen von MUNK und ROSENHEIM an Hunden musste ebenfalls bei eiweissarmer Nahrung die Gesamtkalorienzufuhr höchst bedeutend gesteigert werden. Diese Versuche lehren ferner, dass bei Hunden eine, lange Zeit fortgesetzte Darreichung von eiweissarmer Nahrung gesundheitsschädliche Wirkungen herbeiführt, die sogar zum Tode des Thieres führen können. In der letzten, von ROSENHEIM veröffentlichten Versuchsreihe, die über zwei Monate sich erstreckte, waren 2 g Eiweiss pro Körperkilo nicht hinreichend, um das Versuchsthier gesund zu erhalten, trotzdem der Wärmewerth der aufgenommenen Nahrung 110 Kalorien pro kg betrug.

Wirkung eiweissarmer Nahrung.

In nächster Beziehung zu dem oben von einer aus Eiweiss und stickstofffreien Nährstoffen bestehenden Nahrung Gesagten steht die wichtige Frage von den Bedingungen für Fett- und Fleischmast im Körper. In dieser Hinsicht ist in erster Linie daran zu erinnern, dass alle Mast eine Ueberernährung voraussetzt, d. h. eine Zufuhr von Nährstoffen, die grösser als die in derselben Zeit stattfindende Zersetzung ist.

Beim Fleischfresser kann, wie die Versuche von VOIT und PFLÜGER lehren, eine wenn auch im Verhältniss zu der zersetzten Eiweissmenge sehr unbedeutende Fleischmast bei ausschliesslicher Fleischfütterung stattfinden. Beim Menschen

Fleischmast.

1) Grundriss einer Methodik der Stoffwechseluntersuchungen. Berlin 1892 S. 8.

2) Zeitschr. f. Biologie 25.

und den Pflanzenfressern dagegen kann der Kalorienbedarf nicht durch Eiweiss allein gedeckt werden, und es handelt sich also vor Allem um die Bedingungen der Fleischmast bei gemischter Nahrung.

Fleischmast
beim
Fleisch-
fresser.

Diese Bedingungen sind auch am Fleischfresser studirt worden und hierbei ist, wie VORT gezeigt hat, die Relation zwischen Eiweiss und Fett (bezw. Kohlehydraten) von grosser Bedeutung. Wird im Verhältniss zum Eiweiss der Nahrung viel Fett gegeben, wie bei mittleren Fleischmengen mit reichlichem Fettzusatz, so wird Stickstoffgleichgewicht nur langsam erreicht und der pro Tag zwar nicht sehr grosse aber ziemlich konstante Fleischansatz kann im Laufe der Zeit zu einem bedeutenden Gesamtfleischansatz führen. Wird dagegen viel Fleisch neben verhältnissmässig wenig Fett gegeben, so wird der Ansatz von Eiweiss unter Steigerung der Zerstörung von Tag zu Tag geringer und in wenigen Tagen ist das Stickstoffgleichgewicht erreicht. Trotz dem pro Tag etwas grösseren Ansatz wird in diesem Falle der Gesamtfleischansatz nicht bedeutend. Als Beispiel mögen folgende Versuche von VORT dienen.

Tab. IX.

Anzahl Versuchstage	Nahrung		Totalfleischansatz	Fleischansatz pro Tag	Stickstoffgleichgewicht
	Fleisch g	Fett g			
32	500	250	1792	56	nicht erreicht
7	1800	250	854	122	erreicht

Der absolut grösste Fleischansatz im Körper wurde in diesem Falle mit nur 500 g Fleisch und 250 g Fett erreicht, und selbst nach 32 Tagen war Stickstoffgleichgewicht noch nicht eingetreten. Bei Fütterung mit 1800 g Fleisch und 250 g Fett trat Stickstoffgleichgewicht dagegen schon nach sieben Tagen ein, und wenn dabei auch der Fleischansatz pro Tag grösser war, so wurde jedoch der absolute Fleischansatz nicht halb so gross, wie in dem vorigen Falle. Insoferne als die Eiweissmenge nicht unter eine bestimmte Grösse herabgeht, scheint man also den reichlichsten und am längsten andauernden Fleischansatz durch eine Nahrung, welche im Verhältniss zu dem Fette nicht zu viel Eiweiss enthält, zu erhalten. Dasselbe dürfte auch für eine aus Eiweiss und Kohlehydraten bestehende Nahrung gelten.

Fleischmast
beim
Menschen.

Ueber die Möglichkeit einer Fleischmast beim Menschen liegen unter v. NOORDEN's Leitung ausgeführte Selbstversuche von KRUG¹⁾ vor. Bei reichlicher Nahrung (2590 Kal. = 44 Kal. pro kg) stand KRUG sechs Tage lang annähernd in Stickstoffgleichgewicht. Dann vermehrte er 15 Tage lang durch Zulage von Fett und Kohlehydrat die Nahrungszufuhr bis auf 4300 Kal. = 71 Kal. pro kg und es wurden nun während dieser Zeit im Ganzen 309 g Eiweiss, entsprechend 1455 g Muskelfleisch gespart. Von den im Ueberschuss zugeführten Kalorien wurden in diesem Falle nur 5 p. c. für Fleischmast und 95 p. c. für Fettmast verwendet. Da die grossen, überschüssig zugeführten Nahrungsmengen nur vorübergehend und mit Ueberwindung zu geniessen waren, stellt dieser Versuch, wie v. NOORDEN mit Recht hervorhebt, die Schwierigkeit

¹⁾ Cit. nach v. NOORDEN, Lehrbuch der Pathologie des Stoffwechsels. S. 120.

der Fleischmast in ein helles Licht. Man wird wohl auch v. NOORDEN darin Recht geben, dass Fleischmast beim Menschen durch Ueberernährung auf die Dauer nicht möglich ist und dass man einen Menschen durch übermässige Ernährung nicht muskelstark machen kann.

Fleischmast ist nach v. NOORDEN in viel höherem Grade eine Funktion der spezifischen Wachthumsenergie der Zellen und der Zellenarbeit als des Nahrungsüberschusses. Darum sieht man auch nach v. NOORDEN „ausgiebige Fleischmast

1. bei jedem wachsenden Körper,
2. bei dem nicht mehr wachsenden, aber an erhöhte Arbeit sich gewöhnten Körper (Arbeitshypertrophie der Muskeln),
3. jedesmal, wenn durch vorausgegangene ungenügende Ernährung oder Krankheit der Fleischbestand des Körpers sich vermindert hatte und nunmehr reichlichere Nahrung den Ersatz ermöglicht.“ Der Fleischansatz ist in diesem Falle ein Ausdruck der Regenerationsenergie der Zellen.

Fleisch-
mast.

Auch die Erfahrungen der Viehzüchter lauten dahin, dass bei den Schlachtthieren eine Fleischmast durch Ueberernährung nicht gelingt oder jedenfalls nur unbedeutend ist. Für die Fleischmast sind in erster Linie die Individualität und die Rasse der Thiere von Bedeutung.

In Folge des oben (Kap. 10) von der Fettbildung im Thierkörper Gesagten muss das wesentlichste Bedingniss für eine Fettmast Ueberernährung mit stickstofffreien Nährstoffen sein. Die Grösse der Fettmästung wird hierbei durch den Ueberschuss der Kalorienzufuhr über den Verbrauch bestimmt. Wird ein grösserer Theil des Kalorienbedarfes durch Eiweiss gedeckt, so wird ein grösserer Theil der gleichzeitig gegebenen stickstofffreien Nährstoffe gespart, d. h. zur Fettmast verwendet, und umgekehrt. Da aber Eiweiss und Fett, den Kohlehydraten gegenüber, theuere Nahrungsmittel sind, so wird besonders die Zufuhr von grösseren Mengen Kohlehydraten von Bedeutung für die Fettmast. In der Ruhe wird im Körper weniger Stoff zersetzt als während der Arbeit. Körperruhe nebst einer passenden Kombination der drei Hauptgruppen organischer Nährstoffe sind deshalb auch wesentliche Bedingnisse für eine reichliche Fettmästung.

Fettmast.

Wirkung einiger anderen Stoffe auf den Stoffwechsel. *Wasser.* Führt man dem Organismus eine, das Bedürfniss übersteigende Menge Wasser zu, so wird der Ueberschuss rasch und hauptsächlich mit dem Harn eliminiert. Die hierdurch vermehrte Harnausscheidung hat bei hungernden Thieren (VOIT, FORSTER), nicht aber in nebenswerthem Grade bei Thieren, welche Nahrung aufnehmen (SEESEN, SALKOWSKI und MUNK, MAYER, DUBELIR¹⁾), eine vermehrte Harnstoffausscheidung zur Folge. Als Ursache dieser vermehrten Harnstoffaus-

Wirkung
des Wassers
auf den
Eiweiss-
umsatz.

1) VOIT, Unters. über den Einfluss des Kochsalzes etc. München 1860; FORSTER, citirt nach VOIT in HERMANS's Handb. S. 153; SEESEN, Wiener Sitzungsber. 63; SALKOWSKI und MUNK, VIRCHOW's Arch. 71; MAYER, Zeitschr. f. klin. Med. 2; DUBELIR, Zeitschr. f. Biologie 28.

scheidung hat man eine durch die reichlichere Wasseraufnahme bedingte vollständigere Ausspülung des Harnstoffes aus den Geweben angenommen. Eine andere, von VOIT vertretene Ansicht ist jedoch die, dass in Folge der lebhafteren Säfteströmung nach der Aufnahme von grösseren Mengen Wasser eine Steigerung des Eiweissumsatzes stattfinden soll. Diese Erklärung betrachtet VOIT als die richtigere, obwohl er nicht leugnet, dass bei reichlicherer Wasserzufuhr eine vollständigere Ausspülung des Harnstoffes aus den Geweben stattfinden kann.

Bezüglich der Wirkung des Wassers auf Fettbildung und Fettumsatz scheint die Ansicht ziemlich allgemein verbreitet zu sein, dass reichliches Wassertrinken den Fettansatz im Körper begünstigt, während umgekehrt Aufnahme von nur sehr wenig Wasser der Fettbildung entgegen wirken soll.

Salze. Durch Kochsalz soll nach den gewöhnlichsten Angaben die Harnausscheidung, selbst wenn keine grössere Wasseraufnahme stattfindet, vermehrt werden, und dabei findet auch eine vermehrte Harnstoffausscheidung statt. Für das Zustandekommen dieser letzteren können dieselben zwei Möglichkeiten wie für die Wirkung des Wassers auf die Harnstoffausscheidung in Betracht kommen. Aus einem, längere Zeit von VOIT fortgesetzten Versuche, in welchem der absolute Zuwachs der Harnstoffausscheidung recht bedeutend (106 g im Laufe von 49 Tagen) war, lässt sich jedoch mit sehr grosser Wahrscheinlichkeit der Schluss ziehen, dass das Kochsalz in diesem Falle den Eiweissumsatz tatsächlich etwas steigerte. Zu entgegengesetzten Resultaten ist DUBELIR gelangt, was er daher leitet, dass er den Thieren grössere Mengen Kochsalz gab. Es wäre nämlich möglich, dass bei grösseren Kochsalzgaben die Zersetzungsfähigkeit der Zellen herabgesetzt wird. PUGLIESE und COGGI¹⁾ sind durch ihre Beobachtungen an Menschen ebenfalls zu der Ansicht gelangt, dass das Kochsalz in genügend grossen Dosen die Stickstoffausscheidung herabsetzt. Eine den Eiweissumsatz steigernde Wirkung hat man übrigens vielen anderen Salzen, wie Chlorkalium, Glaubersalz, Natriumphosphat, Natriumborat, -Nitrat, Salicylat u. a. zugeschrieben.

Alkohol. Die Frage, in wie weit der aus dem Darmkanale resorbierte Alkohol im Körper verbrannt wird oder denselben auf verschiedenen Wegen unverändert verlässt, ist Gegenstand streitiger Ansichten gewesen. Allem Anscheine nach wird jedoch die Hauptmasse des eingeführten Alkohols (95 p. c. und darüber) im Körper verbrannt (SUBBOTIN, THUDICHUM, BOBLÄNDER, BENEDICENTI²⁾). Da der Alkohol einen hohen Verbrennungswerth (1 g = 7 Kal.) hat, so fragt es sich demnächst, ob er für andere Stoffe ersparend eintreten könne und ob er also als ein Nährstoff zu betrachten sei. Die zur Entscheidung dieser Frage angestellten Untersuchungen haben zu keinem unzweideutigen und entscheidenden Resultate geführt. Bei Versuchen über die Stickstoffausscheidung beim Menschen hat man nach kleineren Alkoholgaben bisweilen eine verminderte

1) Vergl. MALY's Jahresber. 26 S. 729.

2) BENEDICENTI, DU BOIS-REYMOND's Arch. 1896, wo man die Litteratur findet.

Wasser und
Eiweiss-
umsatz.

Kochsalz
und Eiweiss-
umsatz.

Alkohol.

(HAMMOND, E. SMITH, OBERNIER), bisweilen wieder eine unveränderte (PARKES und WOLLOWICZ¹⁾) und in anderen Fällen endlich eher eine vermehrte (FORSTER und ROMÉYN²⁾) Stickstoffausscheidung beobachtet. In den neueren Versuchen von STAMMREICH und v. NOORDEN³⁾ konnte der Alkohol nur bei einer Nahrung, die eiweissreicher als die gewöhnliche war, ohne wesentliche Einbüsse des Eiweissbestandes die isodynamische Menge stickstofffreier Nährstoffe vertreten. MIURA⁴⁾ konnte in seinen Versuchen keine eiweissersparende Wirkung des Alkohols konstatiren, und nach ihm kann der Alkohol die eiweissersparende Wirkung der Kohlehydrate nicht ersetzen.

Wirkung des Alkohols.

Bei Hunden fanden FOKKER und J. MUNK⁵⁾ nach kleinen Mengen einen verminderten, nach grösseren einen vermehrten Eiweissumsatz. CHITTENDEN, NORRIS und E. SMITH⁶⁾ sprechen auf Grund ihrer Versuche mit Alkoholmengen von 1,9, 2,3 und 2,7 ccm pro Tag und kg Hund die Ansicht aus, dass der Alkohol wie ein stickstofffreies Nahrungsmittel eiweissersparend wirkt.

Ueber die Grösse des Gaswechsels nach Alkoholgenuss liegen auch mehrere Beobachtungen an Thieren vor. Die Resultate sind auch in diesen Fällen je nach der Grösse der Dosis und der Art der Thiere etwas verschiedenartige gewesen. Bei Menschen beobachteten ZUNTZ und auch GEPPERT⁷⁾ nach kleinen, nicht berausenden Alkoholgaben keine wesentliche Aenderung des respiratorischen Gasaustausches. Da der Alkohol im Körper zum allergrössten Theil verbrennt und der Gaswechsel trotzdem nicht wesentlich steigt, so scheint es also, als würde der Alkohol die Verbrennung anderer Stoffe herabsetzen und demnach einen Ersparnisswerth haben. Dem entsprechend kann es auch bekanntlich unter dem Einflusse des Alkohols zu einer Fettanhäufung im Körper kommen. Der Nährwerth des Alkohols kann jedoch nur in gewissen Fällen von wesentlicher Bedeutung werden, indem nämlich grössere Mengen Alkohol auf einmal genommen oder kleinere bei mehr anhaltendem Gebrauche auf den Organismus schädlich wirken. Der Alkohol kann also eigentlich nur in Ausnahmefällen einen Werth als Nährstoff beanspruchen und er ist sonst bekanntlich nur ein Genussmittel.

Wirkung des Alkohols.

Der *Kaffee* und der *Thee* üben keine sicher konstatarnten Wirkungen auf den Stoffwechsel, und ihre Bedeutung liegt hauptsächlich in der Wirkung, welche sie auf das Nervensystem ausüben. Auf die Wirkung verschiedener Arzneimittel auf den Stoffwechsel kann hier nicht eingegangen werden.

1) Bezüglich dieser älteren Untersuchungen vergl. man VOIT in HERMANN's Handb. S. 170.

2) MALY's Jahresber. 17. S. 400.

3) v. NOORDEN, Alkohol als Sparmittel. Berlin, klin. Wochenschr. 1891.

4) Zeitschr. f. klin. Med. 20.

5) FOKKER, cit. nach VOIT in HERMANN's Handb. S. 170; MUNK, DE BOIS-REYMOND's Arch. 1879.

6) Journ. of Physiol. 12; vergl. ferner DONOGÁNY und TIBÁLD, MALY's Jahresber. 24 und STRÖM, ebenda.

7) ZUNTZ, MALY's Jahresber. 17; GEPPERT, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 22.

V. Die Abhängigkeit des Stoffwechsels von anderen Verhältnissen.

Als Ausgangspunkt für das Studium des Stoffwechsels unter verschiedenen äusseren Bedingungen dient zweckmässig der schon oben besprochene sogen. Nüchternwerth, d. h. die Grösse des Stoffwechsels bei absoluter körperlicher Ruhe und Untätigkeit des Darmkanales. Die unter diesen Bedingungen stattfindende Zersetzung führt in erster Linie zur Erzeugung von Wärme und sie ist nur in untergeordnetem Grade durch die Arbeit des Cirkulations- und Respirationsapparates und die Thätigkeit der Drüsen bedingt. Nach einer Berechnung von ZUNTZ¹⁾ kommen von der ganzen Kaloriensumme des Nüchternwerthes nur 10—20 p. c. auf die Cirkulations- und Respirationsarbeit zusammen.

Nüchternwerth.

Die Grösse des Nüchternwerthes hängt also in erster Linie von der zur Deckung der Wärmeverluste nöthigen Wärmeproduktion ab, und diese letztere ist ihrerseits abhängig von dem Verhältnisse zwischen Körpergewicht und Körperoberfläche.

Körpergewicht und Alter. Je grösser die Körpermasse ist, um so grösser ist auch, *ceteris paribus*, der absolute Stoffverbrauch, während dagegen ein kleineres Individuum derselben Thierart zwar absolut weniger aber relativ, d. h. auf die Einheit des Körpergewichtes bezogen, mehr Stoff zersetzt. Hierbei ist indessen zu bemerken, dass unter Körpergewicht hier Fleischgewicht zu verstehen ist. Die Grösse des Umsatzes richtet sich nämlich nach der Menge der lebenden Zellen, und ein sehr fettreiches Individuum zersetzt deshalb auch pro Kilo weniger Stoff als ein mageres von demselben Körpergewicht. Bei Weibern, welche meistens ein kleineres Körpergewicht und einen relativ grösseren Fettgehalt als die Männer haben, ist auch der Stoffumsatz im Allgemeinen kleiner und er beträgt gewöhnlich $\frac{4}{5}$ von dem bei Männern.

Bedeutung der Fleischmasse.

In wie weit sonst das Geschlecht an und für sich einen besonderen Einfluss auf den Stoffwechsel ausübt, bleibt noch näher zu untersuchen. TIGERSTEDT und SONDÉN²⁾ fanden im jugendlichen Alter die Kohlensäureabgabe sowohl pro Kilo Körpergewicht wie pro Quadratmeter Körperoberfläche beträchtlich grösser bei männlichen als bei weiblichen Individuen etwa desselben Alters und desselben Körpergewichtes. Dieser Unterschied zwischen den beiden Geschlechtern scheint sich allmählich zu verwischen, um endlich bei herannahendem Greisenalter ganz zu verschwinden.

Einfluss des Geschlechtes

Der wesentlichste Grund, warum kleinere Thiere relativ, d. h. auf Körperkilo berechnet, mehr Stoff zersetzen als grössere, ist der, dass die kleineren Thiere im Verhältniss zu ihrer Körpermasse eine grössere Körperoberfläche haben. In Folge hiervon sind bei ihnen die Wärmeverluste grösser, was wiederum zu einer reichlicheren Wärmeproduktion, d. h. zu einem lebhafteren Stoffwechsel

Einfluss der Körperoberfläche.

1) Cit. nach v. NOORDEN, Lehrb. S. 97.

2) Skand. Arch. f. Physiol. 6.

führt. Dies ist auch der wesentlichste Grund, warum jüngere Individuen derselben Art eine relativ grössere Zersetzung als ältere zeigen. Berechnet man die Wärmeproduktion und Kohlensäureausscheidung auf die Einheit der Körperoberfläche, so findet man dagegen, wie namentlich die Untersuchungen von RÜBNER an Menschen und RICHTER¹⁾ an Hunden gelehrt haben, dass sie bei verschiedenen schweren Individuen nur sehr wenig um einen bestimmten Mittelwerth schwanken.

Nach TIGERSTEDT und SONDÉN soll indessen der regere Stoffwechsel bei jüngeren Individuen auch zum Theil daher rühren, dass bei ihnen die Zersetzung an und für sich lebhafter als bei älteren Individuen ist. Namentlich soll die Zeit des Wachstums einen bedeutenden Einfluss auf die Grösse des Stoffwechsels (beim Menschen) ausüben und zwar so, dass der letztere, selbst wenn er auf die Einheit der Körperoberfläche berechnet wird, bei jugendlichen Individuen grösser als bei älteren ist²⁾.

Der lebhaftere Stoffwechsel bei jüngeren Individuen kommt bei Messung sowohl des Gaswechsels wie der Stickstoffausscheidung zum Ausdruck. Als Beispiel von dem Verhalten der Harnstoffausscheidung bei Kindern mögen folgende Zahlen von CAMERER³⁾ dienen.

Tab. X.

Alter	Körpergewicht in kg	Harnstoff in g	
		pro Tag	pro kg
1 ¹ / ₂ Jahre	10,80	12,10	1,35
3 "	13,30	11,10	0,90
5 "	16,20	12,37	0,76
7 "	18,80	14,05	0,75
9 "	25,10	17,27	0,69
12 ¹ / ₂ "	32,60	17,79	0,54
15 "	35,70	17,78	0,50

Stoffwechsel und Wachstum.

Einfluss des Alters auf die Harnstoffausscheidung.

Bei Erwachsenen von etwa 70 kg Gewicht werden pro Tag etwa 30 bis 35 und pro kg gegen 0,5 g Harnstoff ausgeschieden. Erst gegen 15 Jahre ist also der Eiweisszerfall pro kg etwa derselbe wie bei Erwachsenen. Die Ursache des relativ grösseren Eiweissumsatzes bei jüngeren Individuen ist theils darin zu suchen, dass der Stoffumsatz im Allgemeinen bei jüngeren Thieren lebhafter ist, und theils darin, dass die jüngeren Thiere im Allgemeinen ärmer an Fett als die älteren sind.

Da der Stoffwechsel seinen untersten Stand bei absoluter Körperruhe und Unthätigkeit des Darmkanales inne hält, so ist es offenbar, dass sowohl die Arbeit wie auch die Aufnahme von Nahrung auf die Grösse des Stoffwechsels mächtig einwirkende Faktoren sein müssen.

Ruhe und Arbeit. Bei der Arbeit wird eine grössere Menge von Spannkraft in lebendige Kraft umgesetzt, d. h. der Stoffwechsel wird in Folge der Arbeit mehr oder wenig stark gesteigert.

1) RÜBNER, Zeitschr. f. Biologie 21 u. 19; RICHTER, Arch. de Physiol. (5) 2.

2) Gegen diese Angabe polemisirt CAMERER in Zeitschr. f. Biologie 33.

3) Ebenda 16 u. 20.

Eiweissum-
satz bei der
Arbeit.

Auf die Stickstoffausscheidung übt die Arbeit, wie schon in einem vorigen Kapitel (11) näher auseinandergesetzt worden ist, nach der gegenwärtig allgemein herrschenden Ansicht an und für sich keinen nennenswerthen Einfluss aus. Es ist allerdings wahr, dass einige Forscher in besonderen Fällen eine gesteigerte Stickstoffausscheidung beobachtet haben; man hat aber diese Beobachtungen in anderer Weise erklären zu können geglaubt. So kann z. B. die Arbeit, wenn sie mit heftiger Körperbewegung verbunden ist, leicht zur Dyspnoë führen, und diese letztere kann, wie FRÄNKEL¹⁾ gezeigt hat, wie jede Verringerung der Sauerstoffzufuhr eine Steigerung des Eiweisszerfalles und dadurch eine vermehrte Stickstoffausscheidung zur Folge haben. In anderen Versuchsreihen ist wiederum die Menge der Kohlehydrate und des Fettes in der Nahrung nicht völlig hinreichend gewesen; der Fettvorrath des Körpers hat in Folge hiervon abgenommen und dementsprechend ist auch der Eiweisszerfall gesteigert worden. Endlich kann auch die Arbeit den Appetit erhöhen, und das in Folge hiervon in grösserer Menge aufgenommene Eiweiss führt eine vermehrte Stickstoffausscheidung herbei. An sich soll dagegen nach der gewöhnlichen Ansicht die Muskelthätigkeit kaum einen Einfluss auf den Eiweissumsatz ausüben.

Gaswechsel
bei der
Arbeit.

Dagegen übt die Arbeit einen sehr bedeutenden Einfluss auf die Kohlen- säureausscheidung und den Sauerstoffverbrauch aus. Diese Wirkung, welche zuerst von LAVOISIER beobachtet wurde, ist später von einer Menge von Forschern bestätigt worden. So sind z. B. von PETTENKOFER und VOIT²⁾ an einem erwachsenen Manne Untersuchungen über den Umsatz sowohl der stickstoffhaltigen wie der stickstofffreien Stoffe in der Ruhe und während der Arbeit, theils beim Hungern und theils bei gemischter Kost ausgeführt worden. Die Resultate sind in folgender Tabelle enthalten.

Tab. XI.
Verbrauch von

	Eiweiss	Fett	Kohlehydraten	CO ₂ ausgeschieden	O aufgenommen
Beim f Ruhe	79	209	—	716	761
Hungern f Arbeit	75	380	—	1187	1071
Gemischte f Ruhe	137	72	352	912	831
Kost. f Arbeit	137	173	352	1209	980

Auf den Eiweisszerfall übte also in diesem Falle die Arbeit keinen Einfluss aus, während der Gaswechsel bedeutend gesteigert war.

Gaswechsel
und Arbeit.

Nach der ZUNTZ-GEPFERT'schen Methode (vergl. S. 560) sind von ZUNTZ und seinen Schülern³⁾ sehr wichtige Untersuchungen über die Grösse des Gaswechsels als Mass der Zersetzungen während und in Folge der Arbeit ausgeführt worden. Diese Untersuchungen konstatiren nicht nur den mächtigen

1) VIRCHOW's Arch. 67 u. 71.

2) Zeitschr. f. Biologie 2.

3) Man vergl. die Arbeiten von ZUNTZ und LEHMANN, MALY's Jahresber. 19; KATZENSTEIN, PFLÜGER's Arch. 49; LOEWY, ebenda; ZUNTZ, ebenda 68 und besonders die grosse Arbeit; Untersuchungen über den Stoffwechsel des Pferdes bei Ruhe und Arbeit von ZUNTZ und HAGEMANN, Berlin 1898, wo man auch ein Litteraturverzeichnis findet.

Einfluss der Muskelarbeit auf die Stoffzersetzung, sondern sie zeigen auch in sehr lehrreicher Weise die Beziehungen zwischen Grösse der Stoffzersetzung und nutzbarer Arbeit verschiedener Art. Auf diese wichtigen Untersuchungen, die vorwiegend physiologisches Interesse haben, kann indessen hier nur hingewiesen werden.

Die Wirkung der Muskelarbeit auf den Gaswechsel kommt nicht bei starker Arbeit allein zum Vorschein. Durch die Arbeiten von SPECK u. A. weiss man nämlich, dass sogar sehr kleine, anscheinend ganz unwesentliche Bewegungen die Kohlensäureproduktion derart steigern können, dass bei Nichtbeachtung derselben, wie in zahlreichen älteren Versuchen, sehr bedeutende Fehler sich einschleichen können. JOHANSSON¹⁾ hat ferner in Selbstversuchen gefunden, dass durch Herstellen einer möglichst vollständigen Muskelruhe der gewöhnliche Betrag der Kohlensäure (bei Ruhe in gewöhnlichem Sinne = 31,2 g pro einer Stunde) um beinahe ein Drittel, d. h. auf rund 22 g pro 1 Stunde, herabgesetzt werden kann.

Gaswechsel
und Arbeit.

Die während einer Arbeitsperiode ausgeschiedene Kohlensäuremenge ist regelmässig grösser als die gleichzeitig aufgenommene Menge Sauerstoff, und dem entsprechend hat man auch allgemein früher ein Ansteigen des respiratorischen Quotienten in Folge der Arbeit beobachtet. In wie weit dieses Ansteigen in der Art der bei der Arbeit verlaufenden chemischen Prozesse begründet ist, lässt sich jedoch noch nicht sicher entscheiden, denn es liegen Versuchsreihen von ZUNTZ, LEHMANN und KATZENSTEIN²⁾ vor, in denen der respiratorische Quotient trotz der Arbeit fast unverändert blieb. Nach LOEWY³⁾ verlaufen die Verbrennungsprozesse im Thierkörper in derselben Weise bei Arbeit wie in der Ruhe, und ein Ansteigen des respiratorischen Quotienten findet (abgesehen von vorübergehenden Aenderungen der Athemmechanik) nach ihm nur bei ungenügender Sauerstoffzufuhr zu den Muskeln, wie bei anhaltender ermüdender oder kurzdauernder übermässiger Arbeit wie auch bei lokalem Sauerstoffmangel in Folge übermässiger Arbeit gewisser Muskelgruppen statt. Das wechselnde Verhalten des respiratorischen Quotienten sucht KATZENSTEIN in der Weise zu erklären, dass bei der Arbeit zwei Arten von chemischen Prozessen neben einander verlaufen. Die einen bedingen die Arbeit, die mit Kohlensäureproduktion auch bei Abwesenheit von freiem Sauerstoff verbunden ist, die anderen vermitteln die unter Sauerstoffaufnahme stattfindende Regeneration. Wenn diese zwei Hauptarten von chemischen Prozessen gleichen Schritt halten, kann der respiratorische Quotient während der Arbeit unverändert bleiben; wird durch starke Arbeit die Zersetzung der Regeneration gegenüber vermehrt, so findet ein Ansteigen des respiratorischen Quotienten statt.

Respira-
tionsquo-
tient und
Arbeit.

1) Nord. Med. Ark. Festband 1897; auch MALY's Jahresber. 27. SPECK, Physiol. des menschl. Athmens. Leipzig 1892

2) Vergl. Fussnote 1 S. 598.

3) PFLÜGER's Arch. 49.

Die Annahme von LOEWY und ZUNTZ, dass ein Ansteigen des respiratorischen Quotienten während der Arbeit durch ungenügende Sauerstoffzufuhr zu den Muskeln zu erklären sei, wird von LAULANIÉ¹⁾ als unrichtig bezeichnet. Er hat nämlich umgekehrt ein Absinken des Quotienten während anhaltender angestrengter Arbeit beobachtet, was mit der obigen Annahme schwer zu vereinbaren ist. Nach LAULANIÉ, welcher den Zucker als Quelle der Muskelkraft betrachtet, rührt ein Ansteigen des Quotienten von einer gesteigerten Verbrennung des Zuckers her. Das Absinken desselben erklärt er durch eine gleichzeitig stattfindende, mit einer gesteigerten Sauerstoffaufnahme verbundene Neubildung von Zucker aus Fett.

Respirationsquotient und Arbeit.

Beim *Schlaf*e nimmt der Stoffumsatz dem Wachen gegenüber bedeutend ab und der wesentlichste Grund hierzu ist die Muskelruhe während des Schlafes. Die Untersuchungen von RUBNER an einem Hunde und von JOHANSSON²⁾ am Menschen lehren nämlich, dass, wenn nur die Muskelarbeit ausgeschlossen wird, die Zersetzung im Wachen nicht grösser als im Schlaf ist.

Wirkung des Schlafes.

Die Einwirkung des *Lichtes* steht auch in uaher Beziehung zu der Frage von der Wirkung der Muskelarbeit. Dass der Stoffwechsel unter dem Einflusse des Lichtes gesteigert wird, scheint sicher zu sein. Die meisten Forscher leiten, wie SPECK, LOEB und EWALD³⁾, diese Steigerung von durch das Licht bedingten Bewegungen oder einem gesteigerten Muskeltonus her. FUBINI und BENEDICENTI⁴⁾ nehmen dagegen auf Grund ihrer Untersuchungen an winterschlafenden Thieren eine Steigerung des Stoffwechsels durch das Licht, unabhängig von den Bewegungen, an.

Einwirkung des Lichtes.

Geistige Arbeit scheint keinen durch unsere jetzigen Hilfsmittel sicher zu konstatirenden Einfluss auf den Stoffwechsel auszuüben.

Wirkung der *Aussentemperatur*. Bei den Kaltblütern nimmt die Kohlensäureproduktion mit der Umgebungstemperatur zu, resp. ab. Bei Warmblütern ist das Verhalten dagegen ein anderes. Die Untersuchungen von LUDWIG und SANDERS-EZS, PFLÜGER und seinen Schülern, von Herzog CARL THEODOR in Bayern u. A.⁵⁾ sprechen nämlich dafür, dass bei Warmblütern Aenderungen in der Aussentemperatur einen verschiedenen Erfolg haben, je nachdem die Eigenwärme des Thieres dabei die nämliche bleibt oder sich ändert. Sinkt die Eigentemperatur, so sinkt auch die Kohlensäureausscheidung; steigt dagegen jene, so steigt auch diese. Bleibt die Eigentemperatur dagegen unverändert, so steigt die Kohlensäureausscheidung mit niederer und nimmt dagegen mit höherer Aussen-

Wirkung einer verschiedenen Aussentemperatur.

1) Arch. de Physiol. (5) 8 S. 572.

2) RUBNER, LUDWIG-Festschrift 1887; LOEWY, Berl. klin. Wochenschr. 1891 S. 434; JOHANSSON, Skand. Arch. f. Physiol. 8.

3) SPECK l. c. (Litteraturangaben); LOEB, PFLÜGER's Arch. 42; EWALD, Journ. of Physiol. 13.

4) Cit. nach MALY's Jahresber. 22, S. 395.

5) Die hierher gehörige Litteratur findet man bei VOIT in HERMANN's Handb. 6 und auch bei SPECK l. c.

temperatur ab. Dieses Verhalten erklärte man nach PFLÜGER und ZUNTZ durch die Annahme, dass die niedere Temperatur durch Reizung der sensiblen Hautnerven reflektorisch einen gesteigerten Umsatz in den Muskeln mit einer vermehrten, die Körpertemperatur regulirenden Wärmeproduktion erzeugte, während es bei höherer Aussentemperatur umgekehrt sich verhielt. Die Thierversuche sind indessen nicht direkt auf die Verhältnisse beim Menschen übertragbar und die von SPECK, LOEWY und von JOHANSSON¹⁾ an Menschen ausgeführten Bestimmungen sowohl der Sauerstoffaufnahme wie der Kohlensäureausscheidung zeigen, dass die Kälte beim Menschen keine wesentliche Steigerung des Stoffwechsels erzeugt. Der Kältereiz kann zwar reflektorisch ein forcirtes Athmen mit dessen Wirkungen auf den Gaswechsel herbeiführen und ferner können schwache reflektorische Muskelbewegungen wie Zittern, Schauern u. a. eine unerhebliche Vermehrung der Kohlensäureausscheidung erzeugen; bei völliger Muskelschlaffheit scheint aber die Kälte keine gesteigerte Sauerstoffaufnahme, resp. keinen gesteigerten Stoffwechsel zu bedingen. Die Untersuchungen von EYKMAN²⁾ an Tropenbewohnern sprechen ebenfalls dafür, dass beim Menschen keine in Betracht kommende Wärmeregulation stattfindet.

Wirkung
der Aussentemperatur.

Durch *Nahrungsaufnahme* wird der Stoffwechsel erhöht und ZUNTZ³⁾ hat berechnet, dass beim Menschen nach einer mittelstarken Mahlzeit der Sauerstoffverbrauch etwa sechs Stunden lang um durchschnittlich 15% über den Ruhewerth sich erhebt. Diese Steigerung des Stoffwechsels wird, wie man wohl nunmehr allgemein mit SPECK annimmt, wahrscheinlich fast nur durch die nach der Nahrungsaufnahme gesteigerte Arbeit des Verdauungsapparates bedingt. Für die Stickstoffausscheidung hat namentlich RJASANTZEFF gezeigt, dass die Grösse derselben der Intensität der Verdauungsarbeit proportional geht.

Wirkung
der Nahrungsaufnahme.

VI. Der Bedarf des Menschen an Nahrung unter verschiedenen Verhältnissen.

Die Grösse des täglichen Bedarfes des Menschen an organischen Nahrungsmitteln hat man auf verschiedene Weise zu bestimmen versucht. Einige Forscher haben für eine grosse Anzahl gleichmässig ernährter Individuen, Soldaten, Schiffsvolk, Arbeiter u. a., den täglichen Verbrauch von Nahrungsmitteln berechnet und daraus das Mittel der pro Kopf entfallenden Nährstoffmengen gezogen. Andere haben aus der Menge des Kohlenstoffs und des Stickstoffs in den Exkreten den täglichen Bedarf an Nahrungsmitteln berechnet. Andere wiederum haben die Menge der Nährstoffe in einem Kostmass berechnet, mit welchem für einen oder für mehrere Tage die fraglichen Individuen im Gleichgewicht zwischen Aufnahme und Ausgabe des Kohlenstoffs und Stick-

Methoden
zur Bestimmung
des täglichen
Nahrungs-
bedürfnisses.

1) SPECK l. c.; LOEWY, PFLÜGER's Arch. 46; JOHANSSON, Skand. Arch. f. Physiol. 7.

2) VIRCHOW's Arch. 133 und PFLÜGER's Arch. 64.

3) ZUNTZ und LEVY, Beitrag zur Kenntniss d. Verdaulichkeit etc. des Brodes. Ebenda 49.

stoffs sich befanden. Endlich haben andere die von Personen verschiedener Gewerbe und Beschäftigungen täglich nach Belieben verzehrten Speisemengen, bei welchen sie sich wohl befanden und vollkommen arbeitsfähig waren, während mehrerer Tage festgestellt und deren Gehalt an organischen Nährstoffen bestimmt.

Unter diesen Methoden sind einige nicht ganz vorwurfsfrei und andere noch nicht in genügend grossem Massstabe zur Anwendung gekommen. Trotzdem bieten die bisher gesammelten Erfahrungen, theils wegen der grossen Anzahl derselben und theils weil die Methoden zum Theil einander kontrolliren und komplettiren, in vielen Fällen, wenn es um die Feststellung der Kostration verschiedener Klassen von Menschen und dergleichen Fragen sich handelt, gute Anhaltspunkte dar.

Werth der
Methoden.

Unvollständige
Resorption der
Nährstoffe.

Rechnet man die Menge der täglich aufgenommenen Nährstoffe in die Anzahl Kalorien um, welche sie bei der physiologischen Verbrennung liefern, so erhält man einen Einblick in die Summe von chemischer Spannkraft, welche unter verschiedenen Verhältnissen dem Körper zugeführt wird. Hierbei darf man jedoch nicht übersehen, dass die Nahrung nie ganz vollständig resorbiert wird und dass stets unverdaute oder nicht resorbierte Reste derselben mit den Darmausleerungen den Körper verlassen. Die Bruttozahlen der aus der aufgenommenen Nahrung zu berechnenden Kalorien müssen deshalb auch nach RUBNER um mindestens etwa 8⁰/₁₀ vermindert werden.

Die folgende tabellarische Zusammenstellung enthält einige Beispiele von den Nahrungsmengen, welche von Menschen aus verschiedenen Volksklassen wie unter verschiedenen Verhältnissen aufgenommen werden. In der letzten Kolonne findet man auch die mit oben angedeuteter Korrektur in Kalorien berechnete Menge lebendiger Kraft, welche den fraglichen Nahrungsmengen entspricht. Die Kalorien sind also Nettozahlen, während die Zahlen für die Nährstoffe Bruttozahlen sind.

Tab. XII

	Eiweiss	Fett	Kohle- hydrate.	Kalorien	
Soldat im Frieden . . .	119	40	529	2784	(PLAYFAIR ¹).
„ „ leichter Dienst . . .	117	35	447	2424	(HILDESHEIM).
„ „ im Felde . . .	146	46	504	2852	„
Arbeiter . . .	130	40	550	2903	(MOLESCHOTT).
„ „ in Ruhe . . .	137	72	352	2458	(PETTENKOFER und VOIT).
Schreiner (40 J.) . . .	131	68	494	2835	(FORSTER ²).
Junger Arzt . . .	127	89	362	2602	„
„ „ „ . . .	134	102	292	2476	„
Arbeiter, Dienstmann (36 J.)	133	95	422	2902	„
Englischer Schmied . . .	176	71	666	3780	(PLAYFAIR).
„ „ Preisfechter . . .	288	88	93	2189	„
Bayerischer Waldarbeiter .	135	208	876	5589	(LIEBIG).

¹) Hinsichtlich der in dieser Tabelle citirten älteren Arbeiten kann auf VOIT in HERMANN'S Handbuch, S. 519, hingewiesen werden.

²) Ebenda und Zeitschr. f. Biologie 9.

	Eiweiss	Fett	Kohlehydrate.	Kalorien	
Arbeiter in Schlesien . . .	80	16	552	2518	(MEINERT ¹).
Nährinnen in London . . .	54	29	292	1688	(PLAYFAIR).
Schwedische Arbeiter . . .	134	79	485	3019	(HULTGREN und LANDER- GREN ²).
Studenten (Japan) . . .	83	14	622	2779	(EIJKMAN ³).
Ladendiener (Japan) . . .	55	6	394	1744	(TAWAKA ³).

Es ist einleuchtend, dass Personen von wesentlich verschiedenem Körpergewicht, welche unter ungleichen äusseren Verhältnissen leben, einen wesentlich verschiedenen Bedarf an Nahrungsmittel haben müssen. Es ist also zu erwarten, was auch durch die Tabelle bestätigt wird, dass nicht nur die absolute Menge der aufgenommenen Nahrungsmittel, sondern auch das relative Mengenverhältniss der verschiedenen organischen Nährstoffe bei verschiedenen Menschen recht bedeutende Schwankungen zeigen werden. Allgemein gültige Zahlen für das tägliche Nahrungsbedürfniss des Menschen lassen sich also nicht angeben. Für bestimmte Kategorien von Menschen, wie für Arbeiter, Soldaten u. s. w. lassen sich dagegen Zahlen aufstellen, welche für die Berechnung der täglichen Kostration sich einigermaßen verwerthen lassen.

Nahrungsbedürfniss.

Auf Grundlage seiner Untersuchungen und einer sehr reichen Erfahrung hat VORT mittlere Zahlenwerthe für das tägliche Kostmass des Erwachsenen aufgestellt. Als solches berechnet er

	Eiweiss	Fett	Kohlhydrate	Kalorien
für Männer	118 g	56 g	500 g	2810

wozu jedoch zu bemerken ist, dass diese Angaben auf einen Mann von 70 bis 75 kg Körpergewicht, welcher 10 Stunden täglich mit nicht zu anstrengender Arbeit beschäftigt ist, sich beziehen.

Das Nahrungsbedürfniss mässig arbeitender Frauen dürfte auf etwa $\frac{4}{5}$ des arbeitenden Mannes zu veranschlagen sein, und man kann also als tägliches Kostmass bei mässiger Arbeit fordern

	Eiweiss	Fett	Kohlhydrate	Kalorien
für Frauen	94 g	45 g	400 g	2240

Das Verhältniss des Fettes zu den Kohlenhydraten ist hier wie 1 : 8—9. Ein solches Verhältniss dürfte auch oft in der Nahrung der ärmeren Volksklassen vorkommen, während das Verhältniss in der Nahrung der Wohlhabenderen meistens 1 : 3—4 sein dürfte. Die maximale Menge der Kohlehydrate in der Nahrung darf nach VORT nicht 500 g übersteigen; und da die Kohlehydrate ausserdem hauptsächlich in den oft sehr voluminösen, vegetabilischen Nahrungsmitteln vorkommen, so ist es aus den nun angeführten und anderen Gründen wünschenswerth, dass in den obigen Kostrationen die Menge des Fettes auf Kosten der Kohlehydrate vermehrt wird. Wegen des höheren Preises des Fettes lässt sich jedoch leider eine solche Abänderung nicht immer durchführen.

Verhältniss des Fettes zu den Kohlehydraten.

1) Arme- und Volksernährung. Berlin 1880.

2) Untersuchung über die Ernährung schwedischer Arbeiter bei frei gewählter Kost. Stockholm 1891.

3) Cit. nach KELLNER und MORI in Zeitschr. f. Biologie 25.

Bei Beurtheilung der obigen Zahlen des täglichen Kostmasses darf man übrigens nicht übersehen, dass die Zahlen für die verschiedenen Nährstoffe Bruttozahlen sind. Sie repräsentiren folglich die Menge von Nährstoffen, welche aufgenommen werden muss, und nicht diejenige, welche thatsächlich zur Resorption gelangt. Die Zahlen für die Kalorien sind dagegen Nettozahlen.

Die verschiedenen Nahrungsmittel werden bekanntlich nicht gleich vollständig verdaut und resorbirt, und im Allgemeinen wird die vegetabilische Nahrung weniger vollständig ausgenutzt als die animalische. Dies gilt besonders von dem Eiweiss. Wenn also VOIT, wie oben erwähnt, den täglichen Eiweissbedarf eines Arbeiters zu 118 g berechnet, so geht er dabei von der Voraussetzung aus, dass die Kost eine gemischte, animalische und vegetabilische ist, und ferner, dass von den obigen 118 g Eiweiss etwa 105 g thatsächlich resorbirt werden. Mit dieser letztgenannten Zahl stimmen auch — wenn das ungleiche Körpergewicht der verschiedenen Versuchspersonen genügend berücksichtigt wird — die Zahlen gut überein, welche PFLÜGER und seine Schüler BOHLAND und BLEIETREU¹⁾, für die Grösse des Eiweissumsatzes bei Männern bei hinreichender, frei gewählter Kost fanden.

In dem Masse, wie man eine mehr einseitig vegetabilische Nahrung aufnimmt, wird auch regelmässig der Gehalt derselben an Eiweiss kleiner. Die einseitig vegetabilische Kost einiger Völker — wie der Japaner — und der sog. Vegetarier ist deshalb auch schon an sich ein Beweis dafür, dass der Mensch, wenn er überhaupt eine genügende Menge Nahrung erhält, unter Umständen mit bedeutend kleineren Eiweissmengen als den von VOIT vorgeschlagenen auskommen kann. Dass bei genügend reichlicher Zufuhr von stickstofffreien Nährstoffen fast vollständiges oder sogar vollständiges Stickstoffgleichgewicht mit verhältnissmässig sehr kleinen Eiweissmengen erreicht werden kann, geht ausserdem aus den oben besprochenen Untersuchungen von HIRSCHFELD, KUMAGAWA und KLEMPERER (vergl. S. 591) hervor.

Wenn man sich vergegenwärtigt, dass die Nahrung verschiedener Völker eine sehr verschiedenartige ist und dass der Mensch also, den äusseren Lebensbedingungen und dem Einflusse des Klimas gemäss, in verschiedenen Ländern eine wesentlich verschiedene Nahrung aufnimmt, so ist es wohl eigentlich nicht auffallend, wenn der an gemischte Kost gewöhnte Mensch einige Zeit mit einer eiweissarmen Kost auskommen kann. An der Fähigkeit des Menschen, einer verschiedenartig zusammengesetzten Nahrung sich anzupassen, wenn die letztere nur nicht zu schwerverdaulich und überhaupt zureichend ist, hat wohl Niemand gezweifelt; wegen dieser Fähigkeit aber die von VOIT aufgestellten Zahlen wesentlich abändern zu wollen, dazu liegen wohl, wie es scheint, noch keine genügende Gründe vor. Wenn nämlich der Mensch auch mit einer niedrigeren Eiweissmenge als der von VOIT berechneten sich begnügen kann, so folgt jedoch daraus nicht, dass eine solche Nahrung auch die zweckmässigste ist. Die

Menge des
resorbirten
Eiweisses.

Eiweiss-
bedarf

1) BOHLAND, PFLÜGER's Arch. 36; BLEIETREU, ebenda 38.

Zahlen VOIT's sind übrigens nur für bestimmte Fälle oder bestimmte Kategorien von Menschen aufgestellt. Das für andere Fälle andere Zahlen massgebend sein müssen, wird von Niemandem geleugnet, und es ist offenbar, dass das von VOIT, wohl zunächst mit Rücksicht auf die in Mitteleuropa obwaltenden Verhältnisse, für den Arbeiter geforderte tägliche Kostmass in anderen Ländern gewisse Abänderungen erfahren muss. So haben die zahlreichen Zusammenstellungen (von ATWATER u. A.¹⁾ der Kostaätze verschiedener Familien in Amerika die Zahlen 97—113 g Eiweiss für einen Mann ergeben, und es haben ferner die sehr sorgfältigen Untersuchungen von HULTGREN und LANDERGREN gezeigt, dass die Arbeiter Schwedens bei mässiger Arbeit und einem mittleren Körpergewicht von 70,3 kg bei frei gewählter Kost täglich rund 134 g Eiweiss, 79 g Fett und 522 g Kohlehydrate aufnehmen. Die hier bei frei gewählter Kost aufgenommene Eiweissmenge ist also höher als die von VOIT geforderte. Auf der anderen Seite hat LAPICQUE²⁾ für die Abyssinier 67 und für Malayen 81 g Eiweiss (pro 70 kg Körpergewicht), also wesentlich niedrigere Werthe gefunden.

Verschiedene Kostaätze.

Vergleicht man die Zahlen der Tabelle XII mit den von VOIT für das tägliche Kostmass Arbeitender vorgeschlagenen Normalmittelzahlen, so hat es wohl in erster Hand den Anschein, als würde die aufgenommene Nahrung in gewissen Fällen den täglichen Bedarf bedeutend übersteigen, während sie in anderen Fällen dagegen, wie z. B. für die Näherinnen in London, ganz unzureichend sein würde. Einen bestimmten sicheren Schluss in dieser Richtung kann man indessen nicht ziehen, wenn man nicht sowohl das Körpergewicht, wie die von den fraglichen Personen geforderten Leistungen und die übrigen Lebensverhältnisse kennt. Es ist freilich wahr, dass das Nahrungsbedürfniss dem Körpergewichte nicht direkt proportional ist, denn ein kleinerer Körper setzt relativ mehr Substanz als ein grösserer um, und es kann auch ein verschiedener Fettgehalt Verschiedenheiten bedingen; aber es setzt jedoch ein grösserer Körper, welcher eine grössere Masse zu unterhalten hat, eine absolut grössere Stoffmenge als ein kleinerer um, und bei Beurtheilung des Nahrungsbedürfnisses muss man deshalb auch stets der Grösse des Körpergewichtes Rechnung tragen. Nach dem von VOIT für einen Arbeiter vorgeschlagenen Kostmasse kommen, bei einem Körpergewicht von 70 kg, auf je 1 kg rund 40 Kalorien. Bei einem in gewöhnlichem Sinne ruhenden Menschen wird im Allgemeinen der Nahrungsbedarf zu rund 30 Kalorien auf je 1 kg berechnet. Als Minimalwerthe für den Stoffwechsel im Schlafe und bei möglichst vollständiger Ruhe haben SONDÉN, TIGERSTEDT und JOHANSSON³⁾ 24—25 Kalorien gefunden.

Körpergewicht und Nahrungsbedürfniss.

1) ATWATER, Report of the Storrs agric. exp. Station Conn. 1891—1895 und 1896; ferner *Nutrition* investigat at the University of Tennessee 1896 und 97; U. S. Depart of Agriculture Bull. 53, 1898.

2) HULTGREN und LANDERGREN l. c.; LAPICQUE, Arch. de Physiol. (5) 6.

3) SONDÉN und TIGERSTEDT, Skand. Arch. f. Physiol. 6; JOHANSSON, ebenda 7; TIGERSTEDT, Nord. Med. Arkiv. Festband 1897.

Ruhe und Arbeit.

Wie oben mehrfach erwähnt wurde, muss das Nahrungsbedürfniss bei verschiedenen Körperzuständen ein verschiedenes sein. Von solchen Zuständen sind es besonders zwei, welche von grösserer praktischer Bedeutung sind, nämlich Ruhe und Arbeit.

In einem vorigen Kapitel, in welchem die Muskularbeit besprochen wurde, haben wir gesehen, dass der allgemeinsten Ansicht nach, die stickstofffreien Nahrungsstoffe in erster Linie als die Quelle der Muskelkraft angesehen werden. Als eine natürliche Folgerung hieraus ist zu erwarten, dass bei der Arbeit vor Allem die Menge der stickstofffreien Nährstoffe in der Tagesration vermehrt werden muss.

Eiweissbedarf Arbeitender.

Dieser Forderung scheint jedoch die tägliche Erfahrung nicht zu entsprechen. Es ist nämlich eine allgemein bekannte Thatsache, dass angestrengt arbeitende Individuen — Menschen wie Thiere — einer grösseren Menge Eiweiss in der Nahrung als weniger stark arbeitende bedürfen. Dieser Widerspruch ist indessen nur scheinbar und er rührt, wie VORT gezeigt hat, daher, dass angestrengt arbeitende Individuen regelmässig eine stärker entwickelte Muskulatur, eine grössere Fleischmasse zu unterhalten haben. Aus diesem Grunde muss ein kräftiger Körperarbeiter mit der Nahrung eine grössere Eiweissmenge als eine weniger angestrengt arbeitende Person aufnehmen. Eine andere Frage ist dagegen die, wie die absolute und relative Menge der Nährstoffe zu verändern sei, wenn man von einer und derselben Person eine gesteigerte Arbeitsleistung fordert.

Verpflegung der Soldaten.

Auf der Erfahrung gegründete Aufklärungen hierüber könnte man erwarten aus den Angaben über die Verpflegung der Soldaten im Frieden und im Felde. Solche Angaben liegen auch in reichlicher Menge vor. Bei einer Prüfung derselben findet man jedoch, dass in der Kriegsration nur ausnahmsweise die Menge der stickstofffreien Stoffe, derjenigen des Eiweisses gegenüber, vermehrt ist, während in den meisten Fällen das Umgekehrte der Fall ist. Auch in diesen Fällen entsprechen also die thatsächlichen Verhältnisse den theoretischen Anforderungen nicht, worauf indessen kein zu grosses Gewicht zu legen ist, weil bei der Verpflegung der Soldaten im Felde mehrere andere Umstände, wie das Volumen und das Gewicht der Nahrung u. dergl., auf welche hier nicht näher eingegangen werden kann, in Betracht kommen müssen. Um die Verpflegung der Soldaten im Kriege und im Frieden zu beleuchten, werden hier folgende aus den Detailangaben für mehrere Länder¹⁾ berechnete Mittelzahlen angeführt. Diesen Mittelzahlen sind auch die Zahlen für Schweden beigelegt.

Tab. XV.

	A. Friedensportion.			B. Kriegsportion.		
	Eiweiss	Fett	Kohleb.	Eiweiss	Fett	Kohleb.
Minimum	108	22	504	126	38	484
Maximum	165	97	731	197	95	688
Mittel	130	40	551	146	59	557
Schweden	179	102	591	202	137	565

¹⁾ Deutschland, Oesterreich, Schweiz, Frankreich, Italien, Russland und die Vereinigten Staaten Nordamerikas.

Sieht man von der für die Soldaten in Schweden berechneten, sehr reichlichen Kostration ab und hält man sich nur an die obigen Mittelzahlen, so erhält man folgende Zahlen für die tägliche Kostration

	Eiweiss	Fett	Kohlehydrate	Kalorien
Im Frieden	130	40	551	2900
„ Kriege	146	59	557	3250

Rechnet man das Fett in die äquivalente Menge Stärke um, so wird die Relation des Eiweisses zu den stickstofffreien Nährstoffen

Im Frieden	= 1 : 4,97
„ Kriege	= 1 : 4,79.

Kostmass
derSoldaten.

Die Relation ist also in beiden Fällen fast dieselbe; der kleine Unterschied, welcher sich vorfindet, zeigt jedoch eine geringe relative Vermehrung des Eiweisses in der Kriegsportion an. Dagegen ist, was besonders aus der Anzahl der Kalorien ersichtlich wird, die Gesamtmenge der Nahrungsstoffe grösser in der Kriegs- als in der Friedensportion.

Wie eine grössere Arbeit eine Vermehrung der absoluten Nahrungsmenge erfordert, so muss umgekehrt die Menge der Nahrung, wenn man auf die Leistungsfähigkeit geringere Ansprüche stellt, herabgesetzt werden können. Die Frage, in wie weit dies geschehen kann, ist mit besonderer Rücksicht auf die Kossätze in Gefängnissen und in Altersversorgungsanstalten von Bedeutung. Als Beispiele solcher Kossätze werden hier folgende Angaben mitgeteilt.

Tab. XVI.

	Eiweiss	Fett	Kohlehydrate	Kalorien	Kossätze in Gefäng- nissen und Versorg- ungsan- stalten.
Gefangene (nicht arbeitende)	87	22	305	1667 (SCHUSTER ¹)	
„ „ „ „	85	30	300	1700 (VOIT)	
Pfründner	92	45	332	1985 (FORSTER ²)	
Pfründnerinnen	80	49	266	1725 „	

Die in der Tabelle angeführten Zahlen von VOIT sind von ihm als niederste Sätze für nicht arbeitende Gefangene gefordert worden. Als unterste Kossätze für alte, nicht arbeitende Leute fordert er:

	Eiweiss	Fett	Kohlehydrate	Kalorien
Für Männer	90	40	350	2200
„ Frauen	80	35	300	1733

Bei Berechnung der täglichen Kossätze gilt es in den meisten Fällen zu ermitteln, wie viel von den verschiedenen Nährstoffen dem Körper täglich zugeführt werden muss, damit er auf seinem stofflichen Bestande für die Dauer erhalten werde und die von ihm geforderte Arbeit leisten könne. In anderen Fällen kann es sich darum handeln, den Ernährungszustand des Körpers durch eine passend gewählte Nahrung zu verbessern; aber es giebt auch Fälle, in welchen man umgekehrt durch unzureichende Nahrung eine Abnahme der Körpermasse und des Körpergewichtes erzielen will. Dies ist besonders bei Bekämpfung der Fettsucht der Fall, und sämtliche zu diesem Zwecke vorgeschlagene Diäten sind thatsächlich auch Hungerkuren.

1) Vergl. VOIT, Untersuchung der Kost. München 1877. S. 142.

2) Ebenda S. 186.

Die älteste der mehr allgemein bekannten Diätikuren gegen Korpulenz ist die von HARVEY, welche gewöhnlich die BANTING-Kur genannt wird. Das Prinzip dieser Kur besteht darin, dass man durch eine möglichst stark eingeschränkte Zufuhr von Fett und Kohlehydraten bei gleichzeitig verstärkter Zufuhr von Eiweiss den Verbrauch des aufgespeicherten Körperfettes möglichst zu steigern sich bemüht. Die zweite Kur, die EBSTEIN'sche, geht von der (nicht richtigen) Annahme aus, dass in einem fettreichen Körper das aufgenommene Nahrungsfett nicht zum Ansatz kommen kann, sondern vollständig verbrannt wird. In dieser Kur sind deshalb auch verhältnissmässig reichliche Mengen Fett in der Nahrung zulässig, während die Menge der Kohlehydrate stark beschränkt ist. Die dritte Kur, die OERTEL'sche¹⁾, geht von der jedenfalls richtigen Anschauung aus, dass eine bestimmte Menge Kohlehydrate für den Fettansatz von keiner grösseren Bedeutung als die isodyname Fettmenge ist. In dieser Kur sind deshalb auch sowohl die Kohlehydrate wie die Fette zulässig, unter der Voraussetzung jedoch, dass die Gesamtmenge derselben nicht so gross ist, dass sie eine Abnahme des Fettbestandes verhindert. Zu der OERTEL'schen Kur gehört auch, besonders in gewissen Fällen, eine stark beschränkte Zufuhr von Wasser. Die in diesen drei Kuren dem Körper zugeführten mittleren Mengen der verschiedenen Nährstoffe sind folgende, wobei des Vergleiches halber in derselben Tabelle auch das für einen Arbeiter von VOIT geforderte Kostmass aufgeführt worden ist.

Diätikuren
gegen
Korpulenz.

Diätikuren
gegen
Korpulenz.

	Eiweiss	Fett	Kohlehydrate	Kalorien
Kur von HARVEY-BANTING	171	8	75	1066
" " EBSTEIN	102	85	47	1391
" " OERTEL	156	22	72	1124
" " Maximum	170	44	114	1557
Arbeiter (nach VOIT)	118	56	500	2810

Wird das Fett überall in Stärke umgerechnet, so wird die Relation
Eiweiss: Kohlehydrate =

Kur von HARVEY-BANTING	= 100 : 54
" " EBSTEIN	= 100 : 246
" " OERTEL	= 100 : 80
" " (Maximum)	= 100 : 129
Arbeiter	= 100 : 540

In allen drei Kuren gegen Korpulenz ist also die Menge der stickstofffreien Stoffe, der Eiweissmenge gegenüber, herabgesetzt; vor Allem ist aber, wie die Anzahl der Kalorien zeigt, die Gesamtmenge der Nahrung bedeutend vermindert.

Die HARVEY-BANTING'sche Kur zeichnet sich vor den anderen durch einen relativ sehr grossen Eiweissgehalt aus, während die Gesamtzahl der zugeführten Kalorien in ihr die kleinste ist. Aus diesen Gründen wirkt diese Kur sehr rasch; sie wird aber hierdurch auch mehr gefährlich und schwieriger durchzuführen. In dieser Hinsicht ist die EBSTEIN'sche und besonders die OERTEL'sche

¹⁾ BANTING, Letter on corpulence, London 1864. EBSTEIN, Die Fettleibigkeit und ihre Behandlung. 1882. OERTEL, Handbuch der allg. Therapie der Kreislaufstörungen. 1884.

Kur, welche die grösste Abwechselung in der Wahl der Nahrung gestattet, besser. Da das Körperfett eine eiweissersparende Wirkung ausübt, hat man bei Anwendung dieser Kuren, besonders der BANTING-Kur, darauf zu achten, dass nicht mit der Abnahme des Körperfettes der Eiweisszerfall im Körper derart gesteigert wird, dass ein Verlust an Körpereiwäss stattfindet, und man muss deshalb die Stickstoffausscheidung durch den Harn sorgfältig überwachen. Sämmtliche Diätikuren gegen Korpulenz sind übrigens, wie oben erwähnt, Hungerkuren; und wenn man den täglichen Nahrungsbedarf des erwachsenen Mannes, in Kalorien ausgedrückt, zu rund nur 2500 Kal. (nach den von FORSTER für Aerzte als Mittel gefundenen Zahlen) anschlagen will, so sieht man sogleich, welch' einen bedeutenden Theil seiner eigenen Masse der Körper in den obigen Kuren täglich unter Umständen abgeben muss. Es mahnt dies gewiss zu grosser Vorsicht bei der Handhabung dieser Kuren, welche nie schablonenmässig, sondern mit Berücksichtigung in jedem speziellen Falle von der Individualität, dem Körpergewichte, der Stickstoffausscheidung im Harn und dergl., stets unter strenger Kontrolle und nur von Aerzten, nie von Laien angeordnet werden dürfen. Ein näheres Eingehen auf die vielen, hierbei zu berücksichtigenden Verhältnisse entspricht jedoch nicht dem Plane und dem Umfange dieses Buches.

Diätikuren.

Tab. I. Nahrungsmittel¹⁾.

I. Animalische Nahrungs- mittel.	1000 Theile enthalten						Verhältniss von 1 : 2 : 3		
	1	2	3	4	5	6	1	: 2	: 3
	Eiweiss und Extraktstoffe	Fett	Kohlenhydrate	Asche	Wasser	Abfälle			
a) Fleisch ohne Knochen:									
Fettes Rindfleisch ²⁾	183	166		11	640		100	90	0
Mittelfettes Rindfleisch ³⁾	196	98		18	688		100	50	0
Rindfleisch (Beaf ²⁾)	190	120		18	672		100	63	0
Mittelfettes gesalzenes Rindfleisch	218	115		117	550		100	53	0
Kalbfleisch	190	80		13	717		100	42	0
Pferdefleisch, gesalzen u. geräuchert	318	65		125	492		100	20	0
Geräucherter Schinken	255	265		100	280		100	143	0
Schweinefleisch, gesalzen und ge- geräuchert ⁴⁾	100	660		40	130		100	660	0
Fleisch von Hasen	233	11		12	744		100	5	0
- von fetten Haushühnern	195	93		11	701		100	48	0
- von Rebhühnern	253	14		14	719		100	6	0
- von Wildenten	246	31		12	711		100	13	0
b) Fleisch mit Knochen.									
Fettes Rindfleisch ²⁾	156	141		9	544	150	100	90	0
Mittelfettes Rindfleisch ³⁾	167	83		15	585	150	100	49	0
Schwach gesalzenes Rindfleisch	175	93		85	480	167	100	53	0
Stark gesalzenes Rindfleisch	190	100		100	430	180	100	53	0
Lammfleisch, sehr fett	135	332		8	437	88	100	246	0
- mittelfett	160	160		10	520	150	100	100	0
Schweinefleisch, frisch, fett	100	460		5	365	70	100	460	0
- gesalzen, fett	120	540		60	200	80	100	450	0
Geräucherter Schinken	200	300		70	340	90	100	150	0
c) Fische.									
Flussaal, frisch (ganze Fische)	89	220		6	352	333	100	246	0
Lachs	121	67		10	469	333	100	56	0
Strömling	128	39		11	480	333	100	31	0
Scholle	145	14		11	580	250	100	9	0

1) Die in dieser Tabelle aufgeführten Zahlen sind der Hauptsache nach theils den Zusammenstellungen von ALMÉN und theils den von KÖNIG entlehnt. Als „Abfälle“ werden hier diejenigen Theile der Nahrungsmittel bezeichnet, welche bei der Zubereitung der Speisen verloren gehen oder überhaupt vom Körper nicht ausgenutzt werden. Als solche sind also z. B. Knochen, Haut, Eierschalen und bei den vegetabilischen Nahrungsmitteln die Cellulose zu nennen.

2) Fleisch, wie es in Schweden gewöhnlich auf dem Markte gekauft wird.

3) Rindfleisch, wie es in Schweden bei grösseren Lieferanten für öffentliche Anstalten erhalten wird.

4) Schweinefleisch, hauptsächlich von Brust- und Bauchtheilen, wie es in der „Troekportion“ der Soldaten in Schweden vorkommt.

	1000 Theile enthalten						Verhältniss von 1 : 2 : 3		
	1	2	3	4	5	6	1	: 2	: 3
Roggenbrod (frisch, feineres) . . .	80	14	514	11	370	11	100	18	634
Gerste (Samen)	111	21	654	26	140	48	100	19	589
Gerstengraupen	110	10	720	7	146	7	100	9	654
Hafer (Samen)	117	60	563	30	130	100	100	51	481
Hafergraupen	140	60	660	20	100	20	100	43	471
Mais	101	58	656	17	140	28	100	57	662
Reis (entschälter Kochreis) . . .	70	7	770	2	146	5	100	10	1100
Schminkbohnen	232	21	537	36	137	37	100	9	231
Erbsen (gelbe oder grüne, trocken) .	220	15	530	25	150	60	100	7	240
Erbsenmehl (fein)	270	15	520	25	125	45	100	6	192
Kartoffeln	20	2	200	10	760	8	100	10	1030
Kohlrüben	14	2	74	7	893	10	100	14	529
Möhren (gelbe Rüben)	10	2	90	10	873	15	100	20	900
Blumenkohl	25	4	50	8	904	9	100	16	200
Weisskraut	19	2	49	12	900	18	100	11	258
Schnittbohnen	27	1	66	6	888	12	100	4	244
Spinat	31	5	33	19	908	8	100	16	106
Kopfsalat	14	3	22	10	944	7	100	21	157
Gurken	10	1	23	4	956	6	100	10	230
Radischen	12	1	38	7	934	8	100	8	317
Essbare Pilze, frisch (Mittelzahlen)	32	4	60	9	877	18	100	12	188
„ „ lufttrocken (Mittelzahlen) . . .	219	25	412	61	160	123	100	12	188
Äpfel und Birnen	4		130	3	832	31	100		3250
Verschiedene Beeren (Mittelzahlen)	5		90	6	849	50	100		1800
Mandeln	242	537	72	29	54	66	100	222	30
Cacao	140	480	180	50	55	95	100	343	129

Tab. II. Malzgetränke.

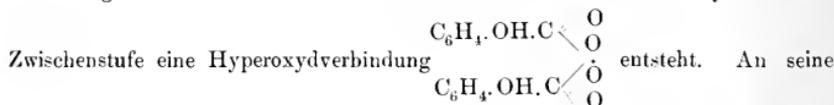
1000 Gewichtstheile enthalten	Wasser	Kohlensäure	Alkohol	Extrakt	Eiweiss	Zucker	Dextrin	Säure	Glycerin	Asche
Porter	871	2	54	76	7	13		3	—	4
Bier (Schwedisches „Sötöl“)	887		28	—	15	65		—	—	5
Bier (Schwedisches Exportbier) . . .	885		32	—	7	73		—	—	3
Schenkbier	911	2	35	55	8	10	31	2	2	2
Lagerbier	903	2	46	58	4	7	47	1,5	2	2
Bockbier	881	2	47	72	6	13	—	1,7	—	3
Weissbier	916	3	25	59	5	—	—	4	—	2
Schwedisches „Svagdrieka“	945	—	22	—	7	23		—	—	3

Tab. III. Weine und andere alkoholische Getränke.

1000 Gewichtsteile enthalten	Wasser	Alkohol Vol. p. m.	Extrakt	Zucker	Säure und Weinstein	Glycerin	Asche	Kohlensäure Vol. p. m.
Bordeauxweine	883	94	23	6	5,9		2,0	} 60—70
Rheingauweissweine	863	115	23	4	5,0		2,0	
Champagner	776	90	134	115	6,0	1,0	1,0	
Rheinwein, moussirend	801	94	105	87	6,0	1,0	2,0	
Tokayer	808	120	72	51	7,0	9,0	3,0	
Sherry	795	170	35	15	5,0	6,0	5,0	
Portwein	774	164	62	40	4,0	2,0	3,0	
Madeira	791	156	53	33	5,0	3,0	2,0	
Marsala	790	164	46	35	5,0	4,0	4,0	
Schwedischer Punsch	479	263		332				
Branntwein		460						
Französischer Cognac		350						
Liqueure		442—590		260—475				

Nachträge¹⁾.

Ad S. 6. MEDWEDEW (PFLÜGER'S Archiv Bd. 74) hat die näheren Bedingungen für die Oxydation des Salicylaldehyds durch Gewebeeextrakte studirt. Er hat dabei gefunden, dass der fragliche Aldehyd bei seiner Oxydation nicht mit einem, sondern mit zwei Molekülen mit dem Sauerstoffe reagirt. Es sprechen ferner seine Untersuchungen sehr dafür, dass — im Einklange mit den Anschauungen von BACH, ENGLER und WILD — bei dieser Oxydation als



Beobachtungen knüpft er ferner interessante theoretische Betrachtungen an, die indessen hier nicht wiedergegeben werden können.

Ad S. 10. Unter den neueren Arbeiten über die noch streitige Frage, in wie weit die Alkoholgährung ohne Hefezellen durch ein besonderes Enzym oder durch Protoplasmareste vermittelt wird, sind besonders zu nennen die Arbeiten von ABELES (Berichte d. deutschen chem. Gesellsch. Bd. 31), BUCHNER und RAPP (ebenda Bd. 32) und WROBLEWSKY (Centralbl. f. Physiologie Bd. 12).

Ad S. 18. HAUSMANN (Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 27) hat Untersuchungen über die Vertheilung des Stickstoffes im Eiweissmoleküle ausgeführt. Nach dem Sieden mit Salzsäure bestimmte er: a) den als Ammoniak bestimm- baren Amidstickstoff, b) den durch Phosphorwolframsäure fällbaren Stickstoff der Diamidkörper und c) den nicht fällbaren Stickstoff der Monoamidosäuren. In Prozenten von dem Gesamtstickstoff fand er

Stickstoff im Eiweiss.		a	b	c
	In krystallisirtem Ovalbumin	8,53	21,33	67,80
	„ Serumglobulin	8,90	24,95	68,28
	„ Kasein	13,37	11,71	75,98
	„ Leim	1,61	35,83	62,56

In Uebereinstimmung mit den Erfahrungen Anderer fand er den Gehalt der echten Eiweisskörper an Amidstickstoff zu rund 1—2 p. c.

¹⁾ Diese Nachträge enthalten einen kurzen Bericht derjenigen Arbeiten, die erst nach dem Drucke der einzelnen Kapitel erschienen, bzw. dem Verfasser (vor dem 1. April d. J.) zugänglich oder bekannt geworden sind.

Ad S. 20. Bei Spaltung des im Hämoglobinmoleküle enthaltenen Eiweisses, des Globins, mit Salzsäure konnte PRÖSCHER (Zeitsehr. f. physiol. Chem. Bd. 27) circa die Hälfte Kohlenstoff, etwa die Hälfte Stickstoff, zwei Drittel Wasserstoff und etwas mehr als die Hälfte Sauerstoff in fassbaren Spaltungsprodukten wiedergewinnen. Dagegen ist es R. COHN (ebenda Bd. 26) bei seinen fortgesetzten Untersuchungen über die quantitative Eiweisspaltung durch Salzsäure nunmehr gelungen, etwa 97,8 p. c. des Eiweisses (Kasein) als kristallisierende oder greifbare Spaltungsprodukte zu gewinnen. Die Menge des Leucius berechnet er schätzungsweise zu 40—50 p. c. und die der Glutaminsäure zu 30 p. c. Basische Produkte erhielt er in auffallend geringer Menge. Unter den Spaltungsprodukten des Eiweisses mit Säure fand er neben CO_2 auch etwas Oxalsäure.

Quantitative
Eiweiss-
spaltung.

Ad S. 21. Die Möglichkeit der Abspaltung einer Kohlehydratgruppe aus Eiweissstoffen ist Gegenstand fortgesetzter Untersuchungen gewesen. EICHHOLZ (Journ. of Physiology Bd. 23) hat aus Eialbumin ein Osazon von dem Schmelzpunkte $202\text{—}206^\circ$ erhalten, wogegen er weder aus Kasein noch aus Serumalbumin ein Osazon darstellen konnte. F. BLUMENTHAL und P. MEYER (Ber. d. deutsch. chem. Gesellschaft Bd. 32) haben ebenfalls aus Ovalbumin und ferner auch aus Eidottereisweiss nach dem Sieden mit Säure Osazone darstellen können. Das Osazon aus Eidotter hatte den Schmelzpunkt 203° und war linksdrehend; das aus Ovalbumin schmolz bei 200 und 205° und zeigte keine sichere Linksdrehung. Diese Forscher betrachten nicht das aus Eiweiss abspaltbare Kohlehydrat als einen integrierenden Bestandtheil des Eiweissmoleküles. Sie betrachten eher die kohlehydratliefernden Eiweissstoffe als Glykoproteide, und derselben Ansicht scheint auch EICHHOLZ zu sein. J. SEEMANN (Ueber die reduzierenden Substanzen etc., Boas' Arch. f. Verdauungskrankheiten Bd. 4) erhielt aus [Ovalbumin 9 p. c. reduzierende Substanz, als Glukose berechnet. Nach einem Verfahren von F. MÜLLER hat er die Chlorwasserstoffverbindung der fraglichen Substanz dargestellt. Aus dem Verhalten derselben zieht er den Schluss, dass das durch Säurewirkung abspaltbare Kohlehydrat mit dem von ihm aus Ovomukoïd und von F. MÜLLER aus Mucin dargestellten, stickstoffhaltigen Kohlehydratderivate, dem Glukosamin, identisch ist.

Kohle-
hydrate aus
Eiweiss.

Durch Sieden mit Baryhydrat wie auch durch Pepsinverdauung hat S. FRÄNKEL (Wien, Sitzungsber. Math. Naturw. Klasse Bd. 107, Abth. II b) aus gereinigtem Ovalbumin eine stickstoffhaltige Substanz abspalten können, die weder die MILLOX'sche noch die Biuretreaktion giebt. Sie ist leichtlöslich in Wasser und rechtsdrehend. Direkt reduziert sie weder Kupfer- noch Wismuthsalze; nach vorgängigem Sieden mit einer Säure reduziert sie aber stark. Die Elementaranalysen führten zu der Formel $n(\text{C}_6\text{H}_9\text{O}_4\text{.NH}_2) + \text{H}_2\text{O}$, wobei der Werth für n am meisten der Zahl 2 sich nähert. FRÄNKEL betrachtet sie als ein Derivat einer Biöse und nennt sie vorläufig „Albumin“. Als Grundlage derselben betrachtet er ein Chitosamin, welches wohl in nächster Beziehung zu dem von F. MÜLLER und SEEMANN aus Mucin und Ovalbumin dargestellten Osamin stehen dürfte.

Kohle-
hydrate aus
Eiweiss.

In schroffem Gegensatz zu allen diesen Beobachtungen steht eine Mittheilung von O. WEISS (Centralbl. f. Physiologie Bd. 12). Nach dem Alkaliverfahren von PAVY erhielt er eine Substanz mit 1,8 p. c. Stickstoff, die nach dem Sieden mit einer Säure eine reduzierende Substanz lieferte. Diese reduzierende Substanz gab ein Osazon von dem Schmelzpunkte 179—191°. Nach WEISS soll sie eine mit der Rhamnose isomere, krystallisirende Methylpentose von dem Schmelzpunkte 91—93° sein.

Methyl-
pentose aus
Eiweiss.

Ad S. 22. Bei der Entstehung der Oxyprotosulfonsäure findet nach BERNER (Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 26) nicht einfach eine Oxydation, sondern daneben auch eine recht tiefgreifende Spaltung durch das anwesende Alkali statt. Als Nebenprodukte konnte er nämlich Albumosen und Peptone nachweisen, die indessen von den bei der Verdauung entstehenden, entsprechenden Produkten dadurch sich unterscheiden, dass sie beim Schmelzen mit Kali kein Indol oder Skatol liefern, die MILLON'sche Reaktion nicht geben und keinen bleischwärenden Schwefel enthalten. Unter den Spaltungsprodukten fand er auch Essigsäure, Propionsäure und Buttersäure und er konnte überdies die Anwesenheit von Valeriansäure und basischen Stoffen (Histidin, Lysin) wahrscheinlich machen. Bei der Spaltung der Peroxyprotosäure mit Baryt fand er die schon vorher von MALY erhaltenen Spaltungsprodukte (mit Ausnahme von Amidovaleriansäure und Isoglycerinsäure) und ausserdem auch Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure, Benzaldehyd und Pyridin.

Oxyprot-
sulfonsäure.

Ad S. 23. HARNACK (Ber. der deutsch. chem. Gesellsch. Bd. 31) lenkt die Aufmerksamkeit darauf, dass bei der Darstellung seines aschefreien Eiweisses (welches er, beiläufig bemerkt, nicht mehr als gänzlich unverändertes, natives Eiweiss betrachtet) durch Versetzen reinen Kupferalbumins mit kalter, starker Natronlauge eine Oxydation stattfindet, durch welche der bleischwärende Schwefel oxydirt wird. Es besteht also in dieser Beziehung eine gewisse Uebereinstimmung mit der Halogenirung des Eiweisses, bei welcher in erster Linie eine Oxydation des Schwefels ohne Abspaltung desselben stattfindet.

Oxydation
des
Schwefels
im Eiweiss.

Die Bedingungen für die Gewinnung jodirter Eiweissstoffe von konstanter Zusammensetzung bei möglichstem Intaktbleiben des Eiweissmoleküles sind von KURAJEFF (Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 26) weiter studirt worden. Die Behauptung von BLUM und VAUBEL, dass man durch Jodirung bei neutral oder schwach alkalischer Reaktion Jodderivate des intakten Eiweissmoleküles erhält, fand er bei Versuchen mit Serumalbumin nicht bestätigt, indem nämlich die Relation C:N hierbei eine stärkere Verminderung als bei mässig saurer Reaktion erfährt. Dagegen wird der Schwefelgehalt bei saurer Reaktion stärker beeinflusst. Aus seinen Versuchsergebnissen berechnet er (jedoch mit Reservation) das Molekulargewicht des Serumalbumins zu 10 100—10 200.

Jodirung des
Eiweisses.

Ad S. 27. Als neue Reaktion auf Proteinsubstanzen giebt ELLIOTT (Journ. of Physiology Bd. 23) die folgende an. Lässt man verdünnte Schwefelsäure (20 Vol. in 100 Vol. Wasser) auf Proteinsubstanzen einwirken, so entsteht bei allmählicher Konzentration der Säure bei Zimmertemperatur eine blau-

violette Farbe, bezw. eine ebenso gefärbte Lösung. In derselben Weise wirkt verdünnte Salzsäure. Die Lösung zeigt ein Spektrum, welches etwas verschiedenen von dem ist, welches man bei den Reaktionen von PETTENKOFER, LIEBERMANN oder ADAMKIEWICZ erhält.

Eiweisss-
reaktion.

Ad S. 31. F. GOLDSCHMIDT (Ueber die Einwirkung von Säuren auf Eiweisstoffe, Inaugural-Dissert., Strassburg 1898) hat gefunden, dass bei der Einwirkung von Säure auf Eiereiweiss schon bei sehr schwacher Konzentration der Säure ($\frac{N}{16}$ -Salzsäure) zugleich mit dem Acidalbuminate sekundäre Albumosen entstehen, was dafür spricht, dass die Acidalbuminatbildung unter Abspaltung von Albumosenkomplexen erfolgt. Er fand ferner, dass die Bildung von sekundären Albumosen das Vorausgehen von primären Albumosen nicht nothwendig zur Voraussetzung hat. In wie weit überwiegend Acidalbuminat, Hemiprotein (KÜHNE's Antialbumat), verschiedene Albumosen oder Peptone und weitere Spaltungsprodukte entstehen, hängt wesentlich von der Temperatur und der Konzentration der Säure ab.

Acid-
albuminat-
bildung.

Ad S. 31. Im Anschluss an ihre Untersuchungen über die Alkaleszenz des Blutes haben SPIRO und PEMSEL (Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 26) Untersuchungen über das Säure- und Basenbindungsvermögen (Säure- und Basenkapazität) einiger Eiweisskörper wie des Kaseins, des krystallisirten Serumalbumins und des frischen Eiereiweisses gemacht. Da diese Bestimmungen indessen ohne ein näheres Eingehen auf die Methode kaum verständlich sein dürften, kann hier nur auf die Originalarbeit hingewiesen werden.

Säure- und
Basen-
kapazität
des Ei-
weisses.

Ad S. 35 und 42. Nach den Untersuchungen von KUTSCHER (Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 25, S. 195 und 26, S. 110) ist das durch Pankreasverdauung erhaltene Antipepton kein chemisches Individuum, sondern ein Gemenge, in dem er die Hexonbasen Histidin und Arginin nebst Monoamidosäuren nachgewiesen hat. Dasselbe gilt nach ihm auch von dem nach BALKE dargestellten Antipepton, welches durch Phosphorwolframsäure in zwei Theile, einen basen- und einen säurereichen sich trennen lässt. Aus diesem Grunde leugnet KUTSCHER auch die chemische Individualität der Fleischsäure, welche von SIEGFRIED und BALKE als mit dem Antipepton identisch betrachtet wird. Mit dieser Anschauung ist die Arbeit von BALKE schwer zu vereinbaren, denn dieser Forscher hat mehrere Metallsalze des Antipeptons dargestellt, die mit der SIEGFRIED'schen Formel der Fleischsäure stimmen. Da man nicht berechtigt ist, die Zuverlässigkeit, sei es des einen oder des anderen Forschers, in Zweifel zu ziehen, könnte man vielleicht den Grund der streitigen Angaben in der etwas verschiedenen Verfabrungsweise der zwei Forscher suchen. BALKE liess nämlich die Verdauung nur 4, KUTSCHER dagegen 40 Tage andauern; und da KUTSCHER in einer späteren Arbeit (Die Endprodukte der Trypsinverdauung, Habilitationsschrift, Strassburg 1899) den Beweis dafür geliefert hat, dass bei hinreichend energischer und anhaltender Trypsinverdauung das Antipepton (d. h. die Substanz, welche die Biuretreaktion giebt) vollständig oder bis auf

Antipepton
und Fleisch-
säure.

Spuren zersetzt wird, wäre es möglich, dass KUTSCHER in seinen langandauernden Digestionsversuchen die Hauptmasse des BALKE'schen Antipeptons gespaltet hätte. Diese streitige Frage ist also einer weiteren Prüfung bedürftig. Auf Grund seiner in der letzterwähnten Abhandlung niedergelegten Erfahrungen spricht KUTSCHER die Ansicht aus, dass wenigstens in den Eiweisskörpern der Pankreasdrüse das Vorkommen einer Antigruppe ausgeschlossen werden kann. Auch in anderer Hinsicht weicht er von der gang und gäben, von KÜHNE herrührenden Ansicht über die digestive Eiweisspaltung ab. Nach ihm würde es nämlich am einfachsten und besten sein, zu der alten Nomenklatur zurückkehrend, die primären Albumosen Propeptone, die Deuteroalbumosen und das Pepton KÜHNE's dagegen Pepton zu nennen.

Verdauungsprodukte.

Ad S. 38. LAWROW (Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 26) hat ebenfalls Untersuchungen über die peptischen und tryptischen Verdauungsprodukte mitgeteilt, welche Untersuchungen dafür sprechen, dass die durch Ammoniumsulfat nicht fällbaren Produkte keine echte Eiweisskörper, sondern nur Gemenge von Zersetzungsprodukten solcher sind.

Verdauungsprodukte.

Die Einwirkung verschiedener Albumosen und Peptone, wie auch des Antialbumids und ferner der Gelatosen und Gelatinpeptone auf Blutdruck, Blutgerinnung u. a. ist von CHITTENDEN und Mitarbeiter (Americ. Journal of Physiology, Vol. 2) studirt worden, und im Anschluss hieran theilen sie auch einige chemische Untersuchungen über die fraglichen Stoffe mit. Ein Antipepton, welches durch Trypsinverdauung aus reinem Antialbumid dargestellt war, enthielt als Mittel C 50,93; N 13,58 und S 1,62 p. c. Der niedrige Stickstoffgehalt spricht dafür, dass eine Verunreinigung mit basischen Stoffen nicht oder nur in unwesentlichem Grade hier vorhanden war. Bei Spaltung mit siedender Salzsäure von 20 p. c. und darauffolgender Bestimmung des Gesamtstickstoffes, des Ammoniakstickstoffes und des in dem Phosphorwolframsäureniederschlag enthaltenen Basenstickstoffes fanden sie, dass der Basenstickstoff in Prozenten von dem Gesamtstickstoff beim Antialbumid 17,2, bei der Hemialbumose 27,9 und bei dem Hemipepton 20,7 betrug.

Abscheidung der Albumosen

Ad S. 39. Zur Trennung der Albumosen von den Peptonen benutzt P. MÜLLER (Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 26) Zusatz von dem gleichen Volumen 30 prozentiger Eisenchloridlösung und Zufügen von Lauge, bis die Reaktion nunmehr nur schwach sauer ist. Das Filtrat von dem voluminösen Niederschlag wird mit Zinkkarbonat versetzt und nach tüchtigem Umrühren filtrirt. Das Filtrat ist regelmässig albumosenfrei. Nur in Lösungen von WITTE's Pepton war es nothwendig, das Filtrat durch Konzentration auf $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{5}$ und neuem Zusatz von ein wenig Eisenchlorid und Zinkkarbonat von den noch restirenden kleinen Albumosenmengen zu befreien.

Nach dem Verfahren von PICK hat UMBER (Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 25) die bei der Pepsinverdauung entstehenden eiweissartigen Spaltungsprodukte des Eieralbumins, des Serumalbumins und Serumglobulins und F. ALEXANDER (ebenda S. 411) diejenigen des Kaseins untersucht. Die Brauchbarkeit

der Methode hat sich hierbei noch weiter bewährt, und wenn auch gewisse Verschiedenheiten bei verschiedenen Eiweisskörpern zum Vorschein kommen, erhält man jedoch in der Hauptsache die gleiche Anzahl von Spaltungsprodukten, die durch fraktionirte Fällung mit Ammoniumsulfat getrennt werden können. Die Fraktion 1 enthält die primären Albumosen, die Fraktionen 2, 3 und 4 die verschiedenen Deuteroalbumosen und die Fraktionen 5 und 6 zwei verschiedene Peptone. Das Casein gab jedoch nur äusserst wenig von der Heteroalbumose und dem einen Pepton.

Trennung
der Ver-
dauungs-
produkte.

Ad S. 45. Nach einem abgeänderten und verbesserten Verfahren hat F. MÜLLER (Sitzungsber. zur Beförd. d. gesamt. Naturwiss. zu Marburg, Nr. 6, 1898) aus dem Mucin durch Kochen mit Säuren erst eine Benzoylverbindung und dann aus dieser die krystallisirende, salzsaure Verbindung seines Mukosamins darstellen können. Sowohl die krystallographische Untersuchung wie die Bestimmung des optischen Drehungsvermögens ergaben Resultate, welche so sehr für die Identität dieser Verbindung mit dem salzsauren Chitosamin sprechen, dass MÜLLER nunmehr den Namen Mukosamin als überflüssig ansieht. Das aus der Verbindung erhaltene Osazon wich dagegen von dem Glukosazon in folgenden Beziehungen ab. Es hatte den Schmelzpunkt 192 bis 196, es war leicht löslich in Alkohol und es war nicht linksdrehend. Nach E. FISCHER, welcher es untersucht hat, ist es nicht mit dem Glukosazon identisch, sondern dürfte eher Galaktosazon sein. Beim Sieden des Mucins mit Salzsäure spaltet sich auch Essigsäure ab, und zwar $\frac{1}{2}$ —1 Mol. auf je 1 Mol. reduzierende Substanz.

Chitosamin
aus Mucin.

Ad S. 56. Bei ihren vergleichenden Analysen von Gelatin, Deutergelatose und Gelatinpepton fanden CHITTENDEN und Mitarbeiter (Americ. Journ. of Physiology, Vol. 2, S. 142) für das Gelatin und die Gelatose fast dieselbe elementäre Zusammensetzung, während das Gelatinpepton um gegen 2 p. c. ärmer an Kohlenstoff und etwa 0,6 p. c. ärmer an Stickstoff als das Gelatin war.

Gelatosen
und Gelatin-
pepton.

Ad S. 58. RUPPEL (Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 26) hat gefunden, dass ein aus zerkleinerten Tuberkelbacillen erhaltenes, schwach alkalisch oder vollkommen neutral reagirendes Wasserextrakt die Fähigkeit hat, gewisse Eiweisskörper aus ihren Lösungen niederzuschlagen. Diese Fähigkeit rührt von einer durch Essigsäurezusatz fällbaren Substanz her, die er als eine Verbindung von einem Protamin, „Tuberkulosamin“, mit einer Nukleinsäure, der „Tuberkulinsäure“, betrachtet. In dem Wasserextrakte soll auch freie Nukleinsäure (trotz der schwach alkalischen oder neutralen Reaktion?) sich vorfinden.

Tuberkel-
bacillen.

Aus den Spermatozoen der Makrele hat KURAJEFF (Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 26) ein Protamin, das *Scombrin*, dargestellt, welches dem Clupein (oder Salmia) nahe steht, mit ihm jedoch nicht identisch ist. Die einfachste Formel des Sulfates ist $C_{30}H_{60}N_{16}O_6 \cdot 2H_2SO_4$. Die früheren Angaben von KOSSEL über die Zusammensetzung des Clupeins, resp. Salmis, sind nach neueren Untersuchungen desselben Forschers unrichtig. In dem Clupein kommt

Protamine.

Protamine. nämlich weder Lysin noch Histidin, sondern nur Arginin vor, was ebenfalls von dem Scombrin gilt. Die übrigen Bestandtheile des Moleküles dieser Protamine sind vorläufig unbekannt. In dem Clupein konnte KOSSEL jedoch einen Körper von der Zusammensetzung einer Amidovaleriansäure nachweisen. Man muss also weitere Aufschlüsse über die Natur der Protamine abwarten, bevor man über die Beziehung dieser Stoffe zu den Proteinstoffen etwas Sicheres aussagen kann.

Ad S. 59. Während HEDIN und BERGH (Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 25) unter den Spaltungsprodukten des Elastins weder Lysin noch Arginin oder Histidin nachweisen konnten, gelang es dagegen KOSSEL und KUTSCHER (ebenda, S. 551) unter den Spaltungsprodukten dieses Albumoids eine sehr kleine Menge Arginin, 0,3 p. c. nachzuweisen. In dem Fibrin konnte ferner G. WETZEL (Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 26) entweder gar keinen oder eine nur sehr unbedeutende Menge Basenstickstoff, 0,9 p. c. des gesammten Stickstoffes, nachweisen. Das Conchiolin lieferte als Basenstickstoff 8,66 p. c. des Gesammtstickstoffes. Unter den Zersetzungsprodukten fand WETZEL eine Substanz, deren Chlorhydrat dieselben Krystallisationsverhältnisse wie das Histidinchlorhydrat, aber einen etwas abweichenden Schmelzpunkt zeigte.

Ad S. 67. Durch Fäulniss hat ELLINGER (Ber. d. deutsch. chem. Gesellschaft, Bd. 31) aus dem Ornithin Putrescin erhalten, was also dafür spricht, dass in dem Ornithin eine Amidogruppe die δ -Stellung einnimmt.

C. WILLDENOW (Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 25) hat mehrere Salze der Lysursäure untersucht, unter denen besonders das saure Baryumsalz zur Abscheidung des Lysins geeignet ist.

Ad S. 68. Nach neueren Untersuchungen von KOSSEL (Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 26) kann das Quecksilberchlorid nicht als allgemein brauchbares Trennungsmittel des Arginins und des Histidins benutzt werden, weil man nie vor einer Beimengung von Arginin zum Histidin sicher sein kann. Als geeignetes Mittel zur Gewinnung des Lysins hat nach ihm dagegen besonders das Pikrat sich erwiesen, welches man durch Zusatz einer alkoholischen Pikrinsäurelösung zu der konzentrirten wässrigen Lösung der freien Base erhalten kann.

Ad S. 84. A. C. HILL (Transact. of chem. Soc. 1898) hat gezeigt, dass die Spaltung der Maltose durch das Enzym Maltase ein umkehrbarer Prozess ist, indem nämlich hierbei auch eine Zutückbildung von Maltose aus Glukose stattfinden kann.

Ad S. 98. Um die Fettbestimmung nach der Verdauungsmethode zu vereinfachen, hat J. NERKING (PFLÜGER's Archiv, Bd. 73) einen besonderen Apparat konstruirt. L. LIEBERMANN und S. SZÉKELY haben (PFLÜGER's Archiv, Bd. 72) eine neue Methode der Fettbestimmung angegeben, die in Folge einer Nachprüfung von TANGL und WEISER (ebenda, S. 367) ebenso gut wie die Methode von DORMEYER, aber viel rascher ausführbar sein soll.

Basische
Stoffe in
Protein-
substanzen.

Putrescin.

Lysursäure.

Lysin.

Reversion.

Fett-
bestimm-
ung.

Ad S. 105. In einem Aufsätze von GULEWITSCH (Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 26) findet man werthvolle Angaben über das Neurin und seine Verbindungen, wobei auch die Verschiedenheiten der Platindoppelsalze von Cholin und Neurin näher besprochen werden.

Neurin.

Ad S. 111. Aus der Nukleinsäure des Störspermas hat NOLL (Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 25) Lävulinsäure abspalten können, was also zeigt, dass auch diese Nukleinsäure eine Kohlehydratgruppe enthält.

Lävulin-
säure.

Nach A. NEUMANN (Arch. f. Anat. u. Physiol., physiol. Abtheil., 1898. S. 374) soll die Thymusnukleinsäure kein einheitliches Produkt, sondern ein Gemenge von drei Säuren sein, die er als a- und b-Nukleinsäure und Nukleothyminsäure bezeichnet. Die zwei Nukleinsäuren stimmen in ihren Eigenschaften im Wesentlichen mit der früher als Nukleinsäure bezeichneten Substanz überein. Aus beiden kann durch hydrolytische Spaltung die Nukleothyminsäure hervorgehen. Diese letztere, welche zum Unterschied von den eigentlichen Nukleinsäuren in kaltem Wasser leicht löslich ist, liefert als Nukleinbasen fast ausschliesslich Hypoxanthin und Adenin. Ausserdem liefert sie als Spaltungsprodukte Thymin, Cytosin, Phosphorsäure, Lävulinsäure und Ameisensäure. Alle drei Nukleinsäuren sollen die TOLLENS'sche Pentose-reaktion geben.

Nuklein-
säuren.

Ad S. 116. In den Berichten d. deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 32, S. 535, liefert E. FISCHER eine sehr lehrreiche Zusammenstellung und Uebersicht seiner Untersuchungen der Purinkörper und einen historischen Rückblick auf die wichtigsten chemischen Thatsachen in diesem Gebiete.

Purin-
körper.

Ad S. 131. Aus dem Globulingemenge, welches durch halbe Sättigung des Pferdeblutserums mit Ammoniumsulfat ausgeschieden wird, hat E. FAUST (Arch. f. Exper. Path. u. Pharm., Bd. 41) einen Stoff isolirt, den er *Glutolin* genannt hat und welcher eine Zwischenstufe zwischen den Glutinsubstanzen und dem echten Eiweisse sein soll. Die Zugehörigkeit dieses Stoffes zu der Glutingroup geht nameutlich daraus hervor, dass unter den Spaltungsprodukten desselben Glykokoll sich vorfindet. Die Substanz ist, zum Unterschied von dem Globulin, unlöslich in Neutralsalzlösung jeder Konzentration; sie ist löslich in verdünntem Alkali oder Ammoniak, wird aber durch Säurezusatz wieder gefällt. Die Analysen ergaben folgende Zusammensetzung: C 51,20; H 7,24; N 17,42; S 0,64 p. c. Das Glutolin enthält keinen bleischwärenden Schwefel.

Glutolin.

Ad S. 133. Noch rascher als nach dem Verfahren von HOPKINS und PINKUS erhält man nach Th. KRIEGER (Ueber die Darstellung krystallinischer, thierischer Eiweissstoffe, Inauguraldissert., Strassburg 1899) krystallisirendes Serumalbumin aus Pferdeblutserum, wenn man dem mit Ammoniumsulfat globulinfrei gemachten Serum verdünnte Schwefelsäure ($\frac{1}{5}$ -Normalsäure) zusetzt, bis eine leichte Trübung (Opalescenz) eintritt.

Krystalli-
sirendes
Eiweiss.

Ad S. 134. H. J. BING (Undersögelser over reducerende Substanser i Blodet, Köbenhavn 1899) hat die schon früher von JACOBSEN und HENRIQUES studirte, nicht gährungs-fähige, reduzierende Substanz des Blutes näher unter-

Leithin- sucht. Er betrachtet sie als eine Verbindung von Zucker mit Lecithin und er
zucker. hat gezeigt, dass ein Gemenge von Lecithin und Zucker in Aether löslich und
aus dieser Lösung wie das Jekorin durch Alkoholzusatz fällbar ist. Das
Jekorin soll nach ihm auch eine Lecithinglukoseverbindung sein.

Glykolyse. Bei der durch ein Wasserextrakt der Leber hervorgerufenen Glykolyse
findet nach GÉZA KÖWESY (Centralblatt f. Physiologie, Bd. 12) eine Gefrier-
punktserniedrigung, bezw. eine Erhöhung des osmotischen Druckes in der
Flüssigkeit statt. Diese Gefrierpunktserniedrigung, welche nach Durchleitung
von Sauerstoff am höchsten ist, rührt von der Entstehung noch unbekannter
Stoffe her, die überdestillirbar sind und von denen wenigstens einer die Aceton-
reaktionen giebt.

Molekulare Konzentration des Blutserums. Ad S. 136. ST. BUGARSKY und F. TANGL (PFLÜGER's Arch., Bd. 72)
haben die molekulare Konzentration des Blutserums einiger Säugethiere be-
stimmt und dabei gefunden, dass sie bei verschiedenen Thieren nur wenig ab-
weicht und um 0,320 Mol. pro Liter herum schwankt. Sie fanden ferner,
dass etwa $\frac{3}{4}$ sämtlicher gelösten Moleküle des Blutserums Elektrolyte oder,
was fast auf dasselbe hinauskommt, anorganisch sind und dass dementsprechend
der osmotische Druck des Blutserums zum allergrössten Theile durch dessen
anorganische Salze bedingt ist.

Cholesterin der Blutkörperchen. Ad S. 138. Das in den Blutkörperchen enthaltene Cholesterin ist nach
HEPNER (PFLÜGER's Archiv, Bd. 73) frei. Fettsäurecholesterinester enthalten
die Blutkörperchen nach ihm nicht. Im Plasma kann neben solchen Estern
auch freies Cholesterin vorkommen.

Oxyhämoglobin. Ad S. 140. Bei der Spaltung des Oxyhämoglobins erbielt LAWROW
(Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 26) 94,99 p. c. Eiweiss, 4,47 p. c. Hämatin
und 1,44 p. c. andere Bestandtheile. Das Eiweiss, welches in überschüssigem
Ammoniak nicht löslich war und mit Salpetersäure einen beim Erwärmen sich
lösenden Niederschlag gab, betrachtet er als eine besondere Proteinsubstanz.

Schwefelmethämoglobin. Ad S. 147. E. HARNACK (Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 26) hat eine
Untersuchung über die Einwirkung des Schwefelwasserstoffes und der Säuren
auf den Blutfarbstoff mitgetheilt. Durch diese Untersuchung sind einige An-
gaben HOPPE-SEYLER's über das Schwefelmethämoglobin und die Wirkung des
obigen Gases auf Blutfarbstoff berichtigt worden.

Hämochromogen. Ad S. 149. Durch Reduktion des Hämatins mit Hydrazinhydrat in
schwach ammoniakalischer Lösung unter besonderen Kautelen und Ausfällung
des Produktes mit Alkohol-Aether hat v. ZEYNEK (Zeitschr. f. physiol. Chem.,
Bd. 25) das Hämochromogen in festem Zustande erhalten. Das sonst reine
und unveränderte Produkt scheint indessen eine Ammoniakverbindung des
Hämochromogens zu sein, die dadurch entstanden ist, dass bei der Reduktion
des Hämatins zu Hämochromogen auf je 2 Moleküle Hämatin nur 1 Atom
Sauerstoff entfernt wird und dass die 2 Hämatinreste durch 1 Atom Sauerstoff
zusammeng gehalten sind.

CAZENEUVE und BRETEAU (Compt. rend. Tome 128) haben Hämatin aus verschiedenen Blutarten (Ochs, Pferd, Schaf) analysirt und gefunden, dass das Hämatin aus einer bestimmten Blutart dieselbe, Hämatin aus Blut verschiedener Thierarten dagegen eine abweichende Zusammensetzung hat. Hämatin.

Ad S. 159. SPIRO und PEMSEL (Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 26) haben ein Verfahren zur Bestimmung der nativen Alkaleszenz des Blutes angegeben, welches darin besteht, dass sie das Blut erst mit Aetherwasser (mit Aether gesättigtes Wasser) versetzen, darauf mit neutralem Ammoniumsulfat sämtliche Proteinsubstanzen ausfällen und dann in dem Filtrate mit $\frac{N}{10}$ -Säure Bestimmung der Blutalkaleszenz. unter Anwendung des von FÖRSTER angegebenen Indikators (Lackmoiß und Malachitgrün) titiren. Sie haben ausserdem Bestimmungen der Säure- und Basenkapazität des Blutes ausgeführt, auf die hier nicht näher eingegangen werden kann.

Ad S. 160. Durch fortgesetzte Untersuchungen über die Einwirkung von Salzlösungen auf das Volumen thierischer Zellen hat HAMBURGER (Arch. f. Anat. u. Physiol., physiol. Abth., 1898, S. 317) gezeigt, dass nicht nur die rothen sondern auch die weissen Blutkörperchen und die Spermatozoön des Frosches durch hyperisotonische Lösungen Schrumpfung und durch hypisotonische Quellung zeigen. Der Betrag dieser Quellung oder Schrumpfung ist indessen viel kleiner, als derselbe sein würde, wenn die genaunten Zellen aus einer homogenen Masse beständen, was zu der Annahme führt, dass diese Zellen aus zwei Substanzen bestehen müssen, die bezüglich des wasseranziehenden Vermögens verschieden sich verhalten. Er hat auch durch quantitative Bestimmung der Quellung und Schrumpfung der Zellen unter dem Einfluss von NaCl-Lösungen verschiedener Konzentration oder von Serum verschiedener Verdünnung das prozentuale Verhältniss zwischen diesen beiden Zellbestandtheilen (Gerüst und interzelluläre Flüssigkeit) festzustellen versucht. Er fand das Volumen der Gerüstsubstanz beim Pferde für sowohl rothe wie farblose Blutkörperchen gleich 53—56,1 p. c. Für die rothen Blutkörperchen war das fragliche Volumen: beim Kaninchen 48,7—51, beim Huhn 52,4—57,7 und beim Frosche 72—76,4 p. c. Salzlösungen und thierische Zellen.

Ad S. 168. Durch fortgesetzte Untersuchungen ist DELEZENNE (Arch. de Physiologie (5) Bd. 10, S. 508 und 568) zu der Ansicht gelangt, dass die gerinnungshemmend wirkenden Stoffe, hauptsächlich durch ihre destruirende Wirkung auf die Leukocyten, eine Hypoleukocytose hervorrufen. Die Wirkung der Leber besteht nicht darin, dass dieses Organ eine besondere gerinnungshemmende Substanz erzeugt. Sie besteht vielmehr darin, dass bei der Spaltung des Nukleohistons das als Gerinnungserreger wirkende Leukonukleïn von den Leberzellen zurückgehalten wird, während das gerinnungshemmende Histon in dem Blute zurückbleibt. Leber und Blutgerinnung.

Ad S. 176. Ueber den Hämoglobingehalt und die Zahl der rothen und farblosen Blutkörperchen in den verschiedenen menschlichen Lebensaltern unter

Hämoglobin
und Blut-
körperchen
in verschie-
denen
Altern.

physiologischen Bedingungen liegt eine Untersuchungsreihe von W. SCHWINGE (PFLÜGER'S ARCHIV Bd. 73; vollständige Literaturhinweisungen) vor. Aus seinen Untersuchungen zieht er folgende allgemeine Schlüsse. Der Hämoglobingehalt und die Zahl der rothen Blutkörperchen sind unmittelbar nach der Geburt am grössten, sinken bald darnach zu einem Minimum herab und nehmen weiterhin mit dem Wachstum zu. In der Reifeperiode zeigen sie gewisse periodische Schwankungen, um endlich gegen das Lebensende hin wieder abzunehmen. Die Zahl der Leukoeyten dagegen nimmt umgekehrt von der Wachstums- zur Reifeperiode hin ab, später aber wieder zu.

Kolloid der
Schilddrüse.

Ad S. 203—205. R. HUTSCHINSON (Journ. of Physiology Bd. 23) hat den Jodgehalt der von ihm aus den wässerigen, salzhaltigen oder schwach alkalischen Extrakten der Thyreoidea (von Schaf und Kalb) dargestellten, durch Essigsäure fällbaren, von ihm als Kolloid bezeichneten Proteïds substanz bestimmt und dabei 0,309 p. c. Jod in der getrockneten Substanz gefunden. Bei der Pepsinverdauung des Kolloids erhielt er einen proteïnfreien Rückstand mit 3,69 p. c. Jod, aus dem durch Sieden mit Alkohol Jodothyrim extrahirt werden konnte. Ausserdem erhielt er in Lösung Albumose mit 0,138 p. c. Jod und Pepton, welches fast jodfrei war. Nur die jodhaltige Albumose, nicht aber das Pepton, erwies sich in einem Falle von Myxoedema als wirksam.

Protein-
stoffe der
Schilddrüse.

OSWALD (Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 27) konnte dagegen aus der Schilddrüse zwei Proteïnsubstanzen isoliren, von denen die eine, welche die äusseren Charaktere eines Globulins hat und von ihm „Thyreoglobulin“ genannt wird, die folgende Zusammensetzung hatte: C 52,21; H 6,83; N 16,59; J 1,66; S 1,86 p. c. Dieses Globulin ist nach ihm die jodhaltige Substanz der Schilddrüse und es hat die spezifische Wirkung des Jodothyrim auf den Eiweissstoffwechsel. Aus diesem Globulin lässt sich durch Pepsinverdauung eine Substanz mit 5,27 p. c. Jod abspalten. Durch Sieden mit 10prozentiger Schwefelsäure konnte OSWALD ferner eine Substanz abspalten, welche das Verhalten des Jodothyrim zeigte und 14,39 p. c. Jod (als Mittel) enthielt. Diese Substanz soll ein reineres Jodothyrim als das von BAUMANN isolirte darstellen. Die zweite, weniger reichlich vorkommende Proteïnsubstanz der Schilddrüse ist ein jodfreies Nukleoproteïd (mit 0,16 p. c. Phosphor), welches nicht wie das Globulin auf den Eiweissstoffwechsel wirkt. Das Schilddrüsenkolloid der Anatomen ist ein Gemenge von Thyreoglobulin und Nukleoproteïd.

Fett in der
Leber.

Ad S. 209. Bei Kindern hat THEMICH (Zeitschrift f. physiol. Chem. Bd. 26) regelmässig für die Fettsäuren des Leberfettes eine höhere Jodzahl als für die Fettsäuren des Unterhautfettgewebes gefunden, was also einen grösseren Gehalt des Leberfettes an Oelsäure anzeigt. Aus seinen Untersuchungen wie aus einem Vergleiche des Nahrungsfettes und des Unterhautbindegewebefettes mit dem Fette aus den Fettlebern von magendarmkranken Säuglingen hat er ferner den Schluss gezogen, dass in der Leber der letzteren nicht Nahrungsfett, sondern Unterhautgewebefett abgelagert ist.

Fettleber.

Von G. ROSENFELD (Zeitschrift f. klinische Medizin Bd. 36) liegt eine

neue Untersuchungsreihe über die Fettleber bei Phlorhizindiabetes vor. Zu den Versuchen dienten Hunde, deren Fettdepots nach anhaltender Fütterung mit einem Fremdfette (Hammelfett) dieses fremde Fett enthielten, und die darauf mit Phlorhizin vergiftet wurden. Es konnte hier in schlagender Weise bewiesen werden, dass das in der Leber nach der Vergiftung sich anhäufende Fett aus den Fettdepots eingewandertes Fett war.

Ad S. 215. Nach SEEGEN (Centralbl. f. Physiologie Bd. 12) findet sich in der Leber neben dem Glykogen ein anderes, in Wasser lösliches, nicht reduzierendes Kohlehydrat, welches er als „Leberdextrin“ bezeichnet. Durch Erhitzen mit verdünnter Salzsäure im geschlossenen Rohre wird es in Glukose umgewandelt. Bei Behandlung der Leber nach dem Verfahren von BRÜCKE-KÜLZ geht es in Lösung, wird aber nur zum kleinsten Theil zusammen mit dem Glykogen ausgefällt. Vollständige Ausfällung desselben findet erst bei Gegenwart von 90 p. c. Alkohol oder darüber statt.

Leber-
dextrin.

Ad S. 219. Die Angaben SEEGEN's über eine Zuckerbildung aus Eiweiss oder Fett in der Leber sind von ZUNTZ und CAVAZZANI (Archiv f. Anat. u. Physiol., physiol. Abth. 1898) nachgeprüft worden. Sie konnten aber in keinem einzigen Falle eine Zuckerbildung, die grösser als der entsprechende Glykogenverbrauch war, konstatiren. Die Annahme einer anderen Muttersubstanz der Glukose war also überflüssig.

Zuckerbildung
in der
Leber.

BING (vergl. die oben S. 621 citirte Arbeit) hat bei vergleichenden Untersuchungen von Lebervenen- und Pfortaderblut die Erfahrung gemacht, dass, wenn man nur bei dem Aufsammeln des Blutes vollständig jede Stase vermeidet, kein nachweisbarer Unterschied in dem Gehalte des Pfortader- und Lebervenenblutes an reduzierender Substanz sich vorfindet.

Pfortader-
und Leber-
venenblut.

Ad S. 223. Nach A. BIEDL (Centralbl. f. Physiologie Bd. 12) kann man beim Hunde einen experimentellen Diabetes durch Ausschaltung des Chylus- und Lymphstromes, durch Unterbindung des Ductus thoracicus oder durch Ableitung der Ductuslymphe nach aussen, erzeugen.

Diabetes.

Ad S. 231. Durch Oxydation der Cholsäure mit Kaliumpermanganat erhielt LASSAR-COHN (Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. Bd. 32) erst Dehydrocholsäure, Isobilian- und Biliansäure und dann durch fortgesetzte Oxydation der letzteren mit Permanganat eine neue Säure, Ciliansäure, von der Formel $C_{20}H_{28}O_9$ oder $C_{20}H_{30}O_{10}$.

Ciliansäure.

Ad S. 236. Ein gutes Lösungsmittel für Bilirubin ist nach KÜSTER (Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 26) das Dimethylanilin, von dem 100 Theile bei Zimmertemperatur 0,89, im Sieden aber 2,6 g Bilirubin lösen.

Bilirubin.

Ad S. 238. Die fortgesetzten Untersuchungen von KÜSTER (Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 26) über die Biliverdinsäure und ihre Salze haben zu dem Resultate geführt, dass die fragliche Säure, $C_8H_9NO_4$, durch Kochen mit Natronlauge, aber auch durch andere basische Stoffe, leicht unter Abspaltung von Ammoniak in das Lakton der dreibasischen Hämatinsäure, $C_8H_8O_5$, übergeht und dass sie demnach als das Amid der letzteren aufzufassen ist. Mit

Biliverdin-
säure.

der Biliverdinsäure ist nach den neuesten Untersuchungen von KÜSTER (Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. Bd. 32) seine zweibasische Hämatinsäure, die also stickstoffhaltig ist, identisch.

Ad S. 246. Nach den Untersuchungen von PUGLIESE (Arch. f. Anat. u. Physiol., physiol. Abth. 1899) hat die Milz die Funktion, gewisse bei der Gallenfarbstoffbereitung in der Leber nöthigen Stoffe zurückzuhalten und durch die Pfortader allmählich in die Leber zu führen. Nach Exstirpation der Milz muss dieses Material in anderen Organen, namentlich im Knochenmarke deponirt werden, und es geht nun durch den grossen Kreislauf in die Leber über. Nach Entfernung der Milz tritt deshalb auch eine Herabsetzung der Gallenpigmentabsonderung bis auf sogar weniger als die Hälfte ein. Auf das spez. Gewicht und den Prozentgehalt der Galle an festen und in Alkohol löslichen Stoffen übt die Milzexstirpation sonst keinen Einfluss aus.

Milz und
Gallenfarbstoffberei-
tung.

Ad S. 254. KRÜGER (Zeitschr. f. Biologie Bd. 37) hat neuerdings gezeigt, dass in dem Speichel von Rauchern mehr Sulfoeyansäure als in demjenigen von Nichtrauchern sich vorfindet.

Rhoda- in
Speichel.

Ad S. 270. *Parachymosin* nennt J. BANG (Deutsch. Med. Wochenschr. 1899 Nr. 3) ein in mehreren Beziehungen von dem gewöhnlichen Labfermente verschiedenes Chymosin. Er fand es zuerst in käuflichen Pepsinpräparaten, dann im Schweine- und endlich auch im Menschenmagen, wo er kein gewöhnliches Labferment, sondern überhaupt nur Parachymosin finden konnte.

Parachy-
mosin.

Ad S. 283. In einem Aufsätze (Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 32) tritt LEO sehr scharf gegen die Brauchbarkeit der Methode von MÖRNER-SJÖQVIST auf. Er bestreitet die Richtigkeit der Angaben von SJÖQVIST über den Umfang der Dissociation in verschiedenen Gemengen von Salzsäure und Phosphat und er erzieht bei direkten Bestimmungen nach der Methode von SJÖQVIST eine so grosse Regellosigkeit der gefundenen Werthe und so grosse Abweichungen von den theoretisch berechneten Salzsäuremengen, dass er die Methode als unbrauchbar betrachtet.

Salzsäure-
bestimmung
im Magen-
saft.

Ad S. 285. Durch Versuche mit Chloroformwasserextrakten der Dünndarmschleimhaut wie mit aus solchen Extrakten durch Alkoholzusatz erzeugten Fällungen hat F. KRÜGER (Zeitschr. f. Biologie Bd. 37) die gang und gäbe Ansicht bestätigt, der zufolge die Darmschleimhaut weder proteolytisches noch steatolytisches, sondern nur amylolytisches und invertirendes Enzym enthält.

Enzyme der
Darm-
schleim-
haut.

Ad S. 294. In dem mit Ammoniumsulfat von Albumosen befreiten Verdauungsgemische kann man nach KURAJEFF (Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 26) mindestens drei Proteinochromogene, einen blavioletten Körper mit mindestens 35 p. c., einen rothen mit 27 p. c. Brom und einen braunen oder schwarzen Körper nachweisen.

Proteino-
chromo-
gene.

Ad S. 303. In einer Arbeit (Zeitschrift f. klin. Medic. Bd. 36) hat MOSSE weitere Beweise für die schon längst bekannte Unfähigkeit der neutralen Galle, die Fäulniss zu hemmen geliefert. Dagegen soll sie im Stande sein, die Entwickelung der Bakterien selbst zeitlich zu hemmen.

Galle und
Fäulniss.

Ad S. 304. Ueber den Einfluss der Galle auf den Stoffwechsel hat A. LANDAUER (Math. u. Naturw. Bericht aus Ungarn Bd. 15) eine Untersuchung ausgeführt. Diese Arbeit bestätigt die früheren Beobachtungen, denen zufolge bei Gallenfistelhunden das Fett schlechter, die Kohlehydrate aber mindestens ebenso gut wie bei normalen Thieren resorbirt werden. Bei Ernährung mit mittleren Eiweissmengen, grösseren Kohlehydratmengen und nur sehr wenig Fett fand Eiweissansatz ebenso gut wie bei normalen Thieren statt. Bei Ernährung mit genügend Eiweiss und wenig Fett stellte sich auch bei einem Fistelhunde Stickstoffgleichgewicht ein, jedoch erst bei einem Körpergewichte, welches kleiner als bei dem normalen Thiere war. Bei Ernährung mit mittleren Eiweissmengen und mehr Fett, wodurch beim normalen Thiere Eiweissansatz bewirkt wurde, kam es beim Fistelhunde zu Eiweissverlust.

Galle und
Stoff-
wechsel.

Ad S. 319. R. H. CUNNINGHAM (Journal of Physiology Bd. 23) hat weitere Beweise dafür geliefert, dass bei vollständigem Ausschluss sowohl der Galle wie des Pankreassaftes vom Darne noch eine geringe Resorption von Fett (selbst wenn es als Oel und nicht als Milch eingeführt wird) stattfinden kann.

Fettresorp-
tion.

Ad S. 319. V. HARLEY (Proceed. Roy. Soc. 64) hat an Hunden theils eine partielle und theils eine totale Exstirpation des Dickdarmes ausgeführt. Die vollständige Exstirpation hatte zur Folge eine bedeutende Vermehrung der Exkremente, hauptsächlich wegen der etwa fünffachen Vermehrung des Wassers. Fette und Kohlehydrate wurden ebenso vollständig wie normal resorbirt. Die Resorption der Eiweissstoffe war dagegen bedeutend herabgesetzt, auf nur 84 p. c. gegenüber 93—98 p. c. bei normalen Hunden. In den Fäces fanden sich nach der Exstirpation bisweilen kein Urobilin oder nur Spuren davon, während Gallenfarbstoff in reichlicher Menge vorhanden war.

Exstirpa-
tion des
Dickdarmes.

Ad S. 345. In einem neuen Aufsätze (Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 27) zeigt WÖRNER, der Behauptung von ST. JOHNSON gegenüber, dass im Muskel normalerweise Kreatin neben nur wenig Kreatinin vorkommt. Er sucht ferner zu zeigen, dass die von JOHNSON erhobenen Zweifel an der Identität des aus Harn und Muskel erhaltenen Kreatinins unberechtigt sind.

Kreatin im
Muskel.

SCHÖNDORFF (PFLÜGER'S Archiv Bd. 74) hat nunmehr aus Muskeln von Hunden und Katzen Harnstoff in Substanz dargestellt und durch die Elementaranalyse als solches indentifizirt. Die Menge des Harnstoffes im Muskel war als Mittel 0,884 p. m.

Harnstoff
im Muskel.

Ad S. 347. Das Carniferrin kann nach KUTSCHER (Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 26) infolge der Darstellungsmethode desselben kein einheitlicher Körper sein. Nach ihm ist es ein Gemenge von Eisenverbindungen heterogener Körper.

Carniferrin.

Ad S. 367. Nach den Untersuchungen von GULEWITSCH (Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 27) kommt im frischen Ochsengehirn kein Neurin vor, und ebenso wenig entsteht solches bei der Spaltung des Protogons. Die abweichenden Befunde LIEBREICH'S rühren wahrscheinlich daher, dass er ein nicht ganz

Leukomaine
im Gehirne.

reines Präparat von Cholinplatinachlorid analysirt hat. GULEWITSCH fand im Wasserextrakte des Gehirnes Harnstoff und zwei noch nicht näher charakterisirte Leukomaine.

Ovomucin. Ad S. 387. „Ovomucin“ nennt EICHHOLZ (Journal of Physiology Bd. 23) eine der Mucingruppe angehörige Substanz, die im Hühnereiweiss vorkommt und nach Verdünnung desselben mit 4 Vol. Wasser ausfällt. Durch Auflösung mit Soda und Ausfällung mit Essigsäure kann sie gereinigt werden.

Milch und Säugling. Ad S. 410. Von ABERHALDEN (Zeitschrift f. physiol. Chem. Bd. 26) liegen neue Untersuchungen vor, welche in besonders deutlicher Weise die übereinstimmende Zusammensetzung der Asche des säugenden Thieres (Kaninchen) und der entsprechenden Milch zeigen. Er hat auch weitere, interessante Beweise für die Beziehungen der Wachstumsgeschwindigkeit des Säuglings zum Gehalte der Milch an Eiweiss, Kalk und Phosphorsäure geliefert.

Harnstoffgehalt der Gewebe und Säfte. Ad S. 420. In einer wichtigen Arbeit, die auch ein sehr vollständiges Litteraturverzeichniss enthält (PFLÜGER'S Archiv Bd. 74), hat SCHÖNDORFF seine Untersuchungen über den Harnstoffgehalt verschiedener Organe und thierischer Flüssigkeiten mitgetheilt. Der Harnstoffgehalt der einzelnen Organe bei dem mit Fleisch gefütterten Hunde ist — mit Ausnahme des Muskels (0,884 p. m.), des Herzens (1,734 p. m.) und der Niere (6,695 p. m.) — ungefähr derselbe wie des Blutes, im Mittel gleich 1,2 p. m. Im Menschenblute war der Harnstoffgehalt bei gemischter Nahrung 0,611 p. m., und etwa ebenso gross war der Gehalt daran in Frauenmilch und Fruchtwasser.

Allantoïnausscheidung. Ad S. 440 und 450. Unabhängig von COHN hatte MINKOWSKI (Centralbl. f. innere Mediz. 1898) das reichliche Auftreten von Allantoïn im Harne bei Hunden nach Thymusfütterung beobachtet. Aehnliche Beobachtungen hat SALKOWSKI (Centralbl. f. die mediz. Wissensch. 1898 S. 929) an Hunden nach Verfütterung von Pankreas gemacht.

Harnsäurebildung und Nukleïne. Ad S. 440 und 441. Durch neue, sehr wichtige Untersuchungen über die Physiologie und Pathologie der Harnsäure bei Säugethieren hat MINKOWSKI (Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 41) noch weiter gezeigt, dass eine synthetische Bildung von Harnsäure aus Ammoniakverbindungen beim Hunde sehr unwahrscheinlich ist. Er zeigte ferner, dass beim Hunde der grösste Theil des verfütterten Allantoïns im Harne wieder unverändert erscheint, während beim Menschen kaum $\frac{1}{5}$ desselben im Harne sich wiederfindet. Nach Nukleïn-fütterung beim Hunde muss also sowohl die Menge des Allantoïns wie die der Harnsäure berücksichtigt werden. Während nun die Thymusnukleïne die Menge des Allantoïns und der Harnsäure bedeutend vermehren, sind dagegen die aus denselben Nukleïnen abgespaltenen Nukleïnbasen, mit Ausnahme des Hypoxanthins, unwirksam. Ebenso bewirkt die Salmonukleïn-säure eine vermehrte Harnsäureausscheidung, nicht aber das aus ihr abgespaltene oder das synthetisch dargestellte Adenin. Die organische Bindung der Nukleïnbasen in den Nukleïnen scheint also für das Auftreten von Allantoïn und Harnsäure im Harne wesentlich zu sein. Das Hypoxanthin, per os ge-

nommen, wird beim Menschen in Harnsäure, beim Hunde in Harnsäure und Allantoin umgesetzt. Das Adenin, welches beim Hunde keine vermehrte Ausscheidung der genannten Stoffe verursacht, wirkt giftig und führte zu einer reichlichen Ablagerung in den Nieren von Sphärolithen, welche Harnsäure enthielten. Es kann also, unabhängig von der Grösse der Harnsäureausscheidung durch den Harn, eine Ablagerung von Harnsäure in den Nieren vorkommen.

Mit diesen Untersuchungen von MINKOWSKI sind die folgenden Beobachtungen von HOPKINS und HOPE (Journ. of Physiology Bd. 23) etwas schwer zu vereinbaren. Abgesehen von einigen anderen Beobachtungen, welche nicht für die gewöhnliche Ansicht von der Entstehung der Harnsäure aus den Nukleinen der Nahrung sprechen, fanden nämlich die genannten Forscher in Versuchen an Menschen Folgendes. Wenn sie die Thymusdrüsen mit Magensaft verdauten, wirkte das neutralisirte Extrakt, welches höchstens Spuren von Nuklein oder Nukleinsäuren enthielt, stark vermehrend auf die Harnsäureausscheidung, während das zurückgebliebene Nuklein selbst nur wenig wirksam war.

Harnsäure-
bildung und
Nukleine.

Ad S. 449. Nach einer Mittheilung von Fr. VOIT (Sitzungsber. d. Gesellsch. f. Morph. u. Physiol. in München 1899) hat LOMMEL bei oxalsäurefreier Nahrung an 3 aufeinander folgenden Tagen je 0,671 g Oxalsäure als Natriumsalz eingenommen und davon im Harn und Koth nur 10,3 p. c. wiedergefunden, was also für eine Verbrennung der Oxalsäure im Thierkörper spricht. Wenn nach Thymusfütterung eine vermehrte Harnsäureausscheidung stattfand, war gleichzeitig auch die Oxalsäureausscheidung vermehrt. Endlich hat LOMMEL auch gefunden, dass verfütterte Gelatine die Oxalsäureausscheidung deutlich steigert.

Oxalsäure-
ausscheid-
ung.

Ad S. 457. Die sonst gute Methode von KOSSLER und PENNY giebt, wie SALKOWSKI und NEUBERG (Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 27) gezeigt haben, bei Gegenwart von Glukose zu hohe Werthe für die Phenole, indem nämlich aus den Kohlehydraten bei der Destillation jodbindende Produkte entstehen. Die Methode muss deshalb in der von NEUBERG angegebenen Weise modifiziert werden.

Phenolbe-
stimmung.

Ad S. 459. Unabhängig von E. WANG hatte OBERMAYER (Wiener klin. Rundschau 1898) dieselbe Methode zur quantitativen Indikanbestimmung im Harne ausgearbeitet. Zum Unterschied von WANG entfernte aber OBERMAYER vor der Titration andere von dem Chloroform aufgenommene Farbstoffe durch Waschen mit 45 procentigem Alkohol (vergl. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 26). In einem späteren Aufsätze (ebenda Bd. 27) empfiehlt WANG dasselbe Verfahren, wobei er mit Aether-Alkoholwasser wäscht.

Indikanbe-
stimmung.

Ad S. 472. HARNACK und KLEINE (Zeitschr. f. Biologie, Bd. 37) sind durch zahlreiche Bestimmungen des Harnschwefels zu der Erfahrung gelangt, dass nicht nur der Gesamtschwefel dem Gesamtstickstoff im Allgemeinen proportional ist, sondern dass sich das Verhältniss des oxydirten Schwefels zum Gesamtschwefel stets in gleichem Sinne verändert wie das des Harnstoffes

Neutraler
Harn-
schwefel.

zum Gesamtstickstoff im Harn. Je mehr unoxydirter Schwefel ausgeschieden wird, um so reichlicher erscheinen also im Harn auch Stickstoffverbindungen, die nicht Harnstoff sind. Bei gesunden Menschen fanden sie bei gemischter Nahrung 19—24 p. c. des Gesamtschwefels als organischen Schwefel. Bei Kranken ist die Prozentzahl zum Theil von der Quantität der Nahrung abhängig, wogegen man im Allgemeinen keinen Einfluss der Art und Schwere der Krankheit erkennen kann. Bei anhaltender schwerer Dyspnoë steigt jedoch die Prozentzahl des organischen Schwefels ganz erheblich, bis auf 44 p. c.

Nach H. BENEDIKT (Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 36) sollen die absoluten Werthe des nicht oxydirten Schwefels nur innerhalb enger Grenzen schwanken und sie sollen von der Grösse des Eiweisszerfalles viel weniger als die Schwefelsäurewerthe abhängig sein. Die Grösse der relativen Werthe hängt in erster Linie von der Grösse der Schwefelsäureausscheidung ab, und dementsprechend können sie, bei unveränderter absoluter Grösse, kleiner mit einem stärkeren und grösser mit einem schwächeren Eiweissumsatze sein. BENEDIKT ist der Ansicht, dass die neutralen Schwefelverbindungen vielleicht — den Alloxurkörperchen analog — ihren Ursprung in dem spezifischen Zerfalle gewisser, stets in ziemlich gleichmässiger Menge in Zersetzung gehender Gewebsbestandtheile haben.

Neutraler Schwefel.

Ad S. 521. Bei Hunden mit Phlorhizindiabetes fand GEELMUYDEN (Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 26) beim Hungern starke, bei Eiweissnahrung geringe und bei Kohlehydratfütterung noch geringere Acetonurie. Buttersaures Natron, in den Magen hineingebracht, vermehrte die Acetonurie; unter die Haut gebracht, dagegen nicht oder nur in geringem Grade. Seine Versuche sprechen nicht für eine Zuckerbildung aus Fett bei dem Phlorhizindiabetes.

Aceton und Phlorhizindiabetes.

KUMAGAWA und MIURA (Arch. f. Anat. u. Physiol., physiol. Abth. 1898) haben in zwei Versuchsreihen an hungernden Hunden nach Phlorhizinvergiftung die Grösse der Eiweisszersetzung und die Zuckerbildung mit einander verglichen und sie konnten dabei eine Zuckerbildung aus Fett ausschliessen. In beiden Versuchsreihen blieb nämlich die ausgeschiedene Zuckermenge hinter derjenigen zurück, welche sich aus dem in Folge der Phlorhizinvergiftung gesteigerten Eiweisszerfalle berechnen lässt.

Phlorhizindiabetes.

Ad S. 538. Durch Sieden mit verdünnter Schwefelsäure haben CHITTENDEN und ALBRO (Americ. Journ. of Physiology, Vol. 2) theils aus Antialbumid und theils aus Hemipecton melaninähnliche Pigmente dargestellt, die in Wasser, Alkohol und Aether unlöslich, in verdünntem Alkali dagegen löslich waren. Je nach der Dauer des Siedens war die Zusammensetzung eine etwas verschiedene. Das Melanin aus Antialbumid war ärmer an Kohlenstoff (54 bis 58 p. c.) und reicher an Schwefel (4,35—7,7 p. c.) als das Melanin aus Hemipecton mit 61,5 p. c. Kohlenstoff und 2,98 p. c. Schwefel.

Melanine.

Ad S. 577. Ebenso wie BÖHTLING an weissen Mäusen, so hat auch KATSUYAMA (Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 26) bei hungernden Kaninchen eine andere Relation zwischen Kalium und Natrium im Harn als die von MUNK bei hungernden Menschen beobachtete gefunden. Die Relation der beiden

Alkalienausscheidung beim Hungern.

Basen im Harn änderte sich nämlich in den ersten 3—8 Tagen und in zwei von drei Versuchen auch in den folgenden Tagen — den zwei ersten Hungertagen gegenüber — zu Gunsten der Natronausscheidung.

SEDLMAIR (Zeitschr. f. Biologie, Bd. 37) hat an Katzen die Abnahme der Organe, insbesondere der Knochen, beim Hungern studirt. Bei einer 36 Tage hungernden Katze fand er einen Verlust an Knochensubstanz von etwa 1 p. c. Die Knochen werden beim Hungern meistens etwas reicher an Wasser, der Gehalt an Trockensubstanz nimmt aber auch, absolut genommen, ab. Der Verlust an Trockensubstanz besteht zum grössten Theil, und zwar zu $\frac{3}{4}$ — $\frac{3}{5}$, aus Fett; aber auch die übrigen Bestandtheile nehmen daran Theil, das Ossein mit $\frac{1}{34}$ — $\frac{1}{7}$ und die Knochenerde mit $\frac{1}{40}$ — $\frac{1}{9}$.

Knochen
beim
Hungern.

Ad S. 594. Nach den Untersuchungen von STRAUB (Zeitschr. f. Biologie, Bd. 37) soll die reine Wirkung des Kochsalzes (wobei also der durch die Kochsalzdiurese erzeugte Wasserverlust gleich von Anfang an durch Wasserzufuhr gedeckt wird) eine geringe Herabsetzung der Eiweisszersetzung sein.

Kochsalz
und Eiweiss-
umsatz.

Sach-Register.

- Aal**; Fleisch 363.
Abrassamen 14.
Absorptionsverhältniss 154, der Blutfarbstoffe 155.
Acetessigsäure 522, im Harn 520, 521.
Aceton 521, im Blute 181, im Harn 520, 521.
Acetonurie 520, 521.
Acetophenon: Verhalten im Thierkörper 493.
Acetylamidobenzoesäuren 492.
Acetylen; Verbindung mit Hämoglobin 148.
Acetylsäurezahl 98.
Acetylzahl 97.
Achole, pigmentäre 243.
Achromatin 108.
Achroodextrin 88, 255.
Acidalbuminate 17, Eigenschaften 31, 32, Entstehung bei der Pepsinverdauung 268, 270, Resorption 309.
Acidität; des Harnes 417, 418, 479, des Mageninhaltes 280, der Muskeln 338, 353.
Actinochrom 539.
ADAMKIEWICZ' Eiweissreaktion 26.
Adenin 116: Eigenschaften, Verhalten und Vorkommen 121; im Harn 446.
Adeylsäure 111.
Aderlässe; Wirkung auf das Blut 181, 220.
Adhäsion; Bedeutung für die Blutgerinnung 162, 163.
Adipoëire 333.
Aegagropilae 308.
Aepfelsäure; Verhalten im Thierkörper 487.
Acrotonometrie 557.
Aethyl 99.
Aether; Wirkung auf Blut 138, 160, auf Magensaftabsonderung 261, auf Muskeln 353.
Aetherische Oele; Wirkung auf Muskeln 353.
Aetherschwefelsäuren; in der Galle 228, 241, im Harn 299, 454—461, 489, 493, im Schweisse 542, 543.
Aethylalkohol; Entstehung im Darne 298, Uebergang in die Milch 413, Verhalten im Thierkörper 594, Wirkung auf Magensaftabsonderung 261, auf Muskeln 353, auf den Stoffwechsel 595, auf die Verdauung 268, 277.
Aethylamin; Lösungsmittel für Harnsäure 443.
Aethylbenzol; Verhalten im Thierkörper 490.
Aethylenimin, s. Spermün.
Aethylenglykol; Beziehung zur Glykogenbildung 215.
Aethylidenmilchsäure 349; s. im Uebrigen die Milchsäuren.
Aethylmercaptan; Verhalten im Thierkörper 488.
Aethylschwefelsäure; Verhalten im Thierkörper 488.
Aethylsulfid; Entstehung aus Eiweiss 19, Verhalten im Thierkörper 488.
Akrit 77.
Akrolein 93.
Akroleinprobe 93, 96.
Akrosen 77.
Akrylsäureäureid s. Harnsäure.
Alanin 65.
Albumin; Nachweis im Harn 495, quant. Bestimmung 500, s. im Uebrigen die Eiweissstoffe.
Albuminate 17, Eigenschaften und Verhalten 31, 32, eisenhaltige Albuminate in der Milz 201.
Albumine 17, allgemeines Verhalten 29; s. im Uebrigen die verschiedenen Albumine.
Albuminoide 17, 50.
Albuminose; im Sperma 379.
Albumoide 17, 50; im Knorpel 51, 325, in den Linsenfasern 375.
Albumosen 17, allgemeines Verhalten 33—41, Entstehung bei der Eiweissfäulniss 298, bei der Pepsinverdauung 269, bei der Trypsinverdauung 293, Beziehung zu der Blutgerinnung 167, 168, Nährwerth 588, 589, Resorption 309—311, Umwandlung in Eiweiss 311. Vorkommen im Harn 499.
Aldehyde; Verhalten im Thierkörper 488.
Aldosen 70, 72.
Aluronkrystalle 384.
Alexine 15, 182.
Alimentäre Glykosurie 222, 313.
Alizarinblau; Verhalten in den Geweben 5.
Alkalialbuminat 17, Eigenschaften und Verhalten 31, 32, Vorkommen im Eidotter 385, im Gehirn 365, in glatten Muskeln 364, Resorption 309, LIEBERKÜHN'S Alkalialbuminat 31.
Alkalien; Beziehung zum Gaswechsel 160, diffusible und nicht diffusible im Blute 136,

- 159, Vertheilung auf Blutkörperchen und Plasma 159, 172, s. im Uebrigen die verschiedenen Säfte und Gewebe.
- Alkalikarbonate**; physiol. Bedeutung 581, 582, für den Gaswechsel 547—550; Einwirkung auf Magensaftabsonderung 262, auf Pankreassaftabsonderung 288, s. die verschiedenen Gewebe und Säfte.
- Alkaliphosphate**, im Harn 417, 418, 443, 476, Vorkommen, s. die verschiedenen Gewebe und Organe.
- Alkalische Erden**; Ausscheidung durch den Darm 477, 483, im Harne 483, in den Knochen 327, unzureichende Zufuhr 329, 582.
- Alkalische Harnsäure** 527.
- Alkaliurats** 416, 443, in Konkrementen 531, 532, in Sedimenten 416, 443, 527, 528.
- Alkalöide**; Einwirkung auf Muskeln 353, Uebergang in den Harn 494, Zurückhaltung von der Leber 207.
- Alkaptan** und **Alkaptourie** 457, 461, 463.
- Alkohol** s. **Aethylalkohol**.
- Alkohole**; Verhalten im Thierkörper 488.
- Alkoholgährung** 10, 74, im Darne 298, in der Milch 401.
- Alkylsulfide**; bei Stinkthieren 541.
- Allantoin**; Eigenschaften und Vorkommen 450, in Transsudaten 195, 392, Entstehung aus Harnsäure 437, 450.
- Allantoisflüssigkeit** 392.
- Alloxan** 437, 443.
- Alloxurbasen** 115, 446.
- Alloxurkörper** 115, 440.
- ALMÉN-BÖTTGER-NYLANDER'sche Zuckerprobe** 80, 510.
- Alter**; Einfluss auf Stoffwechsel 597.
- Amanitin** 105.
- Ambra** 309.
- Ambraïn** 309.
- Ameisensäurer Kalk**; enzymatische Zersetzung 10.
- Ameisensäure**; in Butter 396, im Mageninhalt 283, Uebergang in den Harn 469, 487.
- Amidoäthansulfonsäure**, s. **Taurin**.
- Amidoäthylennilchsäure**, s. **Serin**.
- Amidobenzoësäuren**; Verhalten im Thierkörper 491, 492.
- Amidobersteinsäure**, s. **Asparaginsäure**.
- Amidoessigsäure**, s. **Glykokoll**.
- Amidokapronsäure**, s. **Leucin**.
- Amidophenyllessigsäure**; Verhalten im Organismus 491.
- Amidophenylpropionsäure**; Entstehung bei der Eiweissfäulnis 21, 452, Verhalten im Organismus 489, 491.
- Amidosäuren**; Beziehung zur Harnsäurebildung 440, zur Harnstoffbildung 422, 484; Entstehung bei der Fäulnis 29, 299, aus Proteinstoffen 16, 19—21, 60—66, 299, bei der Trypsinverdauung 293.
- Amidothiomilchsäure**; Verhalten im Thierkörper 488.
- Amidozimmtsäure**; Verhalten im Organismus 489.
- Amidulin** 86, 255.
- 6-Amino-2-Oxypurin** 119.
- Ammoniak**; Entstehung bei der Eiweissfäulnis 299, aus Proteinstoffen 19, 20, 293, 299, bei der Trypsinverdauung 293, Vorkommen im Blute 173, 423, 481, im Harne 418, 419, 424, 425, 440, 481.
- Ammoniakausscheidung**; nach Eingabe von Mineralsäuren 418, 482, bei Leberkrankheiten 422, 425, nach Leberexstirpation oder Leberverödung 425.
- Ammoniakbestimmung** im Harne 482.
- Ammoniaksalze**; Beziehung zur Glykogenbildung 215, zur Harnsäurebildung 440, zur Harnstoffbildung 423, 424, zur Permeabilität der Blutkörperchen 160.
- Ammoniummagnesiumphosphat**; in Harnkonkrementen 530, 531, in Harnsedimenten 527, 529.
- Ammoniumsulfat**; Trennungsmittel für Albumosen 36, 39, für Kohlehydrate 37, 89, 213.
- Ammoniumurat**; in Harnkonkrementen 531, in Sedimenten 527, 528.
- Amiosflüssigkeit** 391.
- Amphikreatin** 347.
- Amphopepton** 35.
- Amylnitritvergiftung** 181.
- Amylodextrin** 86.
- Amyloid** 47, 323, vegetabilisches 90.
- Amyloiddegeneration**; Galle dabei 243, Chondroitinschwefelsäure in der Leber 323.
- Amylolytische Enzyme** 12, 255, 289.
- Amylum** s. **Stärke**.
- Anämie**, perniciöse 178.
- Anasarkallösigkeit** 197.
- Anhydridtheorie der Glykogenbildung** 216.
- Anilin**; Verhalten im Organismus 490.
- Anisotrope Substanz** 339.
- Antedonin** 539.
- Anthraxprotein** 18.
- Antialbumat** 269.
- Antialbumid** 269.
- Antialbumose** 36.
- Antifebrin**; Beziehung zur Urobilinausscheidung 466.
- Antimon**; Uebergang in die Milch 413, Wirkung auf Stickstoffausscheidung 421.
- Antipepton** 35—38, 42.
- Antipyrin**; Beziehung zur Glykogenbildung 215, Einwirkung auf Harn 466, 494, Beziehung zur Permeabilität der Blutkörperchen 160.
- Anurie**, bei Cholera 542.
- Apatit**, in Knochen 327.
- Approximative Eiweissbestimmung** im Harne 500.
- Arabinose** 76, 90, Beziehung zur Glykogenbildung 76, 215.
- Arabit** 71.
- Arachinsäure** 92, 396.
- Arachnoidealflüssigkeit** 191.
- Arbacia** 379.
- Arbacia** 60, 379.

- Arbeit; Einwirkung auf Chlorausscheidung 474, Phosphorsäure-Ausscheidung 477, Schwefelcianscheidung 358, 472, auf das Nahrungsbedürfnis 606, 607, auf den Stoffwechsel 355—359, 597—600.
- Arbeiter, Kostmass 602—606.
- Arbutin; Beziehung zur Glykogenbildung 215, Verhalten im Thierkörper 457.
- Arginin 20, 23, 51, 54, 58, 67, 293.
- Argoo; im Blute 546.
- Aromatische Verbindungen; Verhalten im Thierkörper 489—494.
- Arsen; Uebergang in die Milch 413, in Schweiß 543, Wirkung auf die Stickstoffausscheidung 421.
- Arsenige Säure; Einwirkung auf Pepsinverdauung 268.
- Arsenwasserstoff; Vergiftung damit 245, 247, 502.
- Arterin 139.
- Asitesflüssigkeiten 194
- Asparagin 65, Beziehung zur Eiweissynthese 23, zur Glykogenbildung 215, Nährwerth 589.
- Asparaginsäure 65, Beziehung zur Harnsäurebildung 440, zur Harnstoffbildung 422, Entstehung aus Eiweiss 20, 65, Verhalten im Organismus 422, 440, 487.
- Assimilationsgrenze 221, 314.
- Athmung; äussere 545, 552—558, innere 545, 558, s. im Febrigen den Gaswechsel unter verschiedenen Verhältnissen.
- Atmidalbumin 36.
- Atmidalbumose 35.
- Atropin; Wirkung auf Harnsäureausscheidung 439, auf Speichelabsonderung 258.
- Aufsaugung, s. Resorption.
- Auge 372—376.
- Ausgaben des Organismus 563—567, Vertheilung auf die Exkretionswege 564.
- Ausnutzung der Nahrungsmittel 312, 315, 317, 318, 602, 604.
- Auswurf 561.
- Autointoxikation 14.
- Autoxydable Stoffe 3.
- Autoxydation 3, 6.
- B**acterium ureae 527.
- Baktericide Stoffe 15, 182.
- BASTING-Kur 608.
- Baryumsalze; Verhalten zur Blutgerinnung 125.
- Basen; stickstoffhaltige aus Eiweiss 66—68, in der Thyreoidca 204.
- Bauchspeichel, s. Pankreassaft.
- Bebrütung des Eies 390, 391.
- BÉLA, Acetonreaktion 522.
- Belegzellen 260, 271, 273.
- Benzaldehyd; Oxydation 4, substituirte Aldehyde, Verhalten im Thierkörper 492.
- Benzoesäure; Entstehung aus Proteinsubstanzen 22, 55, 452, Uebergang in den Schweiß 543; Verhalten im Thierkörper 67, 452, 491, Vorkommen im Harn 453; substituirte, Verhalten im Thierkörper 491.
- Benzol; Verhalten im Thierkörper 489, 490.
- Benzoylamidoessigsäure, s. Hippursäure.
- Benzoylchlorid; Verhalten zu Kohlehydraten 80, 213, 512, zu Cystin 526.
- Benzoylcystin 526.
- Bernsteinsäure; bei der Fäulnis 20, bei Milchgährung 394, im Darne 298, in der Milz 201, in Transsudaten 192, 196, in der Thyreoidca 203, Uebergang in den Harn 470, in den Schweiß 543.
- Bezoarsteine 308.
- Bibergeil 540.
- Bienenwachs 99.
- Bifurcaturluft 555.
- Biliaosäure 231.
- Bilicyanin 237, 239, 508.
- Bilifulvin 239.
- Bilifuscin 235, 239, 247.
- Bilihumin 235, 239.
- Biliphänin 235.
- Biliprasin 235, 239.
- Bilirubin 235, Beziehung zu dem Blutfarbstoffe 153, 245, 246, zu dem Hämatoidin 153, 235, 245, zu dem Proteinochrom 294; Eigenschaften 236, Vorkommen 235, in den Corp. lutea 380, im Harne 507, in der Placenta 391.
- Biliverdin 238, in Eierschalen 389, in Exkrementen 306, im Harne 507, in der Placenta 391.
- Bindegewebe 321.
- Birotation 74.
- Biuret 426.
- Biuretreaktion 26, 27, 426.
- Blasensteine 530—535.
- Blaues Stentorio 539.
- Blei; im Blute 172, in der Leber 212; Uebergang in die Milch 413.
- Bleikolik; Urobilinausscheidung 466.
- Blondinen; Milch 409.
- Blut 124—183, allgemeines Verhalten 124, 158—161, Analysen, quantitative 168—173, arterielles und venöses 139, 173, 546, defibrirtes 125, Erstickungsblut 5, 139, 161, 546, Menge im Körper 181, Nachweis, gerichtlich chemischer 153, Verhalten beim Hungern 176, 577, Zusammensetzung unter verschiedenen Verhältnissen 173—181, Blut im Harne 502—504, im Mageninhalt 280.
- Blutanalyse, methodisches 154, 169, 170.
- Blutcylinder 503.
- Blutfarbstoffe 139—155, in der Galle 243, im Harne 502.
- Blutflecken 153.
- Blutgase 545—550, 553—559.
- Blutgerinnung 124, 125, 128—130, 161—168, 174, 175, 179.
- Blutkörperchen; farblose 156, 157, 179, Verhalten bei der Blutgerinnung 157, 163—165, 166, Beziehung zur Harnsäurebildung 441, rothe 137—139, Anzahl 137, 177, Beziehung zum Höhenklima 177, Uebergang in den Harn 502, 503. Permeabilität 160, Zusammensetzung 155, 171, 178.
- Blutkueho 125, 161.

- Blutplasma 126—133, Zusammensetzung 136, 172.
 Blutplättchen 156, 158, Beziehung zur Blutgerinnung 163.
 Blutschwitz 543.
 Blutsrum 125, 133—137, globulicide Wirkung 182, Wirkung auf Enzyme 135, 183, Zusammensetzung 136, 171.
 Bluttransfusion 177, 182.
 Blutverluste 181.
 Blutverteilung der Organe 183.
 BOAS' Reaktion auf Salzsäure 281.
 Bonellin 539.
 Borax; Wirkung auf Stoffwechsel 594, auf Trypsinverdauung 293.
 Borneol; Verhalten im Thierkörper 493.
 BÖTTCHER'sche Sperrmakrystalle 378.
 BÖTTGER-ALMÉNS' Zuckerprobe 80, 510.
 BOWMAN's Discs 339.
 Brenzkatechin 457, Vorkommen im Harne 457, in Transsudaten 192, 196.
 Breuzkatechinschwefelsäure 454, 457.
 Brod; Verhalten im Magen 274, Wirkung auf Magensaftabsonderung 262, auf Pankreassaftabsonderung 288, Exkremente nach Brodnahrung 305, 312.
 Brom; Wirkung auf Eiweiss 23, auf Proteinchromogen 294.
 Bromadenin 117.
 Bromamil 22.
 Bromide; Verhalten bei der Magensaftabsonderung 271.
 Bromoform 22, Verhalten im Thierkörper 488.
 Bromhypoxanthin 117.
 Bromverbindungen; Uebergang in den Speichel 258.
 Brünetten; Milch 409.
 BRUNNER'sche Drüsen 284.
 Bufidin 541.
 Bursae mucosae; Inhalt 198.
 Burzeldrüse 541.
 Butalanin 65.
 Butterfett 396, 406, Kalorienwerth 571, Resorption 317.
 Buttermilch 405.
 Buttersäure; im Mageninhalt 280, 283, im Magensaft 263, im Milchfett 396, 406.
 Buttersäuregärung 4, 5, 395, im Darne 301.
 Butylalkohol; Verhalten im Organismus 489.
 Butylchlorhydrat; Verhalten im Organismus 489.
 Byssus 17, 57.
- Calcium; Mangel daran in der Nahrung 330, 582, Vorkommen, s. die verschiedenen Gewebe und Säfte.
 Calciumkarbonat; im Harne 417, 529, in Harnkonkrementen 532, in Harnsedimenten 529, in Knochen 327, 329, 330, in Zahnstein 259.
 Calciumoxalat; im Harne 449, in Harnsedimenten 528, in Harnsteinen 531.
 Calciumphosphat; Beziehung zur Fibrinogen-gerinnung 165, zur Kaseingerinnung 398, Vorkommen in Darmsteinen 308, im Harne 417, 477, 479, 483, in Harnsedimenten 529, in Harnsteinen 531, in Speichelsteinen 259.
 Calciumsulfat; in Harnsedimenten 529.
 CAPRANICA; Guaninreaktionen 120.
 Carcinom; Milebsäure im Magen 280.
 Carniferrin 347.
 Castoreum 540.
 Castorin 540.
 Cellulose 90, Gärung derselben 296, 301, Vorkommen bei Tuberkulose 561, Wirkung auf Resorption der Nährstoffe 312.
 Cement 331.
 Cerebrin 82, 199, 366, 368, Eigenschaften und Verhalten 368, im Eiter 199.
 Cerebroside 199, 367, 369.
 Cerebrospinalflüssigkeit 196.
 Cerolein 99.
 Cerotinsäure 99.
 Cerumen 540.
 Cetin 98.
 Cetylalkohol 99.
 Chalazae 386.
 CHARCOT'sche Krystalle 179, 378.
 Chenoauracholsäure 230.
 Chinasäure; Verhalten im Thierkörper 451.
 Chinin; Uebergang in Haru 494, in Schweiss 543, Wirkung auf Harnsäureausscheidung 439, auf die Milz 202.
 Chitin 57, 536, Verhalten bei der Trypsinverdauung 295.
 Chitosamin 73, 537.
 Chloralhydrat; Verhalten im Thierkörper 471, 488.
 Chlorate; Vergiftung damit 181, 502.
 Chlorazol 22.
 Chlorbenzol; Verhalten im Thierkörper 494.
 Chloride; Ausscheidung durch Haru 137, 474, 475, durch Schweiss 542. Einwirkung auf den Eiweissumsatz 594, ungenügende Zufuhr 581, s. im Uebrigen die verschiedenen Säfte und Gewebe.
 Chlornatrium; Ausscheidung durch Haru 137, 474, 475, durch Schweiss 542; Bedeutung, physiologische 581, Bestimmung, quantitative 475, 476, Einfluss auf Harnmenge 594, auf Harnstoffausscheidung 594, auf Magensaftabsonderung 271, Verhalten bei kalireicher Nahrung 581, bei unzureichender Zufuhr 137, 271, 581. Wirkung auf die Pepsinverdauung 268, auf die Trypsinverdauung 293.
 Chloroform; Wirkung auf Chlorauscheidung 474, auf Muskeln 353, Verhalten im Thierkörper 488.
 Chlorokruarin 155.
 Chlorophan 374.
 Chlorophyll 2, Bez. zu dem Blutfarbstoffe 140.
 Chloroproteinochrom 294.
 Chlorphenylcystein 494.
 Chlorphenylmercaptursäure 494.
 Chlorrhodinsäure 200.
 Chlorose 178.
 Chlorwasserstoffsäure; Absonderung im Magen 262, 271, 272, 279, antifermentative Wir-

- kung 278, Einwirkung auf Pankreassaftabsonderung 288, auf Pylorus 275, Menge im Magensaft 263, quant. Bestimmung im Mageninhalt 282, 283, Reagenzien auf freie Chlorwasserstoffsäure in demselben 281.
- Cholagoga 226, 227.
- Cholalsäure 231, Bez. zu Cholesterin 248.
- Cholansäure 232.
- Cholecyanin 237, 238.
- Choleinsäure 232.
- Cholepyrrhin 235.
- Cholera; Blut 178, 179, 180, Schweiß 542, Ptomäne 13.
- Cholera bacillen; Verhalten zum Magensaft 278.
- Cholesterilene 248.
- Cholesteriline 248.
- Cholesterin 248, im Auswurf 561, in der Galle 227, 239, 241, 242, in Gallensteinen 248, im Gehirn 366, 371, im Harne 524, Bedeutung für die Lebensvorgänge der Zellen 101, 107.
- Cholesterinester im Blutserum 133.
- Cholesterinfette als Schutzmittel 540.
- Cholesterinpropionsäureester 249.
- Cholesterinsäure 231.
- Cholesterinsteine 248.
- Cholestin 238, Beziehung zum Urobilin 465.
- Cholin 14, 104, 239.
- Cholohämatin 239.
- Choloidinsäure 233.
- Cholsäure s. Cholalsäure.
- Cholylsäure 231.
- Chondrigen 322.
- Chondrin 56, 322, im Eiter 200.
- Chondrinballen 325.
- Chondroitin 323.
- Chondroitinschwefelsäure 47, 323, in dem Harne 472, 501, in den Nieren 416.
- Chondroitinsäure 323.
- Chondromukoid 47, 323.
- Chondroproteide 43, 47, im Harne 472, 501.
- Chondrosin; aus Chondroitinschwefelsäure 323, 471, aus Gallertschwämmen 47.
- Chordaspeichel 252.
- Chorioiden 376, Pigment darin 538.
- CRUSTACEEN und MYGGE, Approximative Eiweißbestimmung 501.
- Chromatin 108.
- Chromhidrose 543.
- Chromogene; im Harne 463, in den Nieren 206.
- Chrysophansäure; Einwirkung auf Harn 494.
- Chyloperikardium 193.
- Chylurie 524.
- Chylus 184—186.
- Chymosin 12, 270, 398, im Harne 473.
- Chymus 273, Untersuchung 280—284.
- Citronensäure; in der Milch 397, 404, 408.
- Clupein 58.
- Cocinsäure 539.
- Cochennille 539.
- Cochennillesäure 539.
- Colla s. Leim.
- Colostrum; der Frauenmilch 409, der Kuhmilch 404.
- Colostrumkörperchen 404.
- Conchiolin 17, 57.
- Conglutin; Kalorienwerth 571.
- Corpora lutea 380.
- Corpuseula amyloacea 370, 377.
- Cruor 125.
- Crusokreatinin 347.
- Crusta inflammatoria s. phlogistica 161, 179.
- Crustaceorubin 539.
- Curarevergiftung; Einwirkung auf Muskeltonus 354, auf Zuckerausscheidung 222.
- Cyan; im Eiweißmoleküle 4.
- Cyanhydrine der Zuckerarten 71.
- Cyanmethämoglobin 148.
- Cyanokrystallin 390, 539.
- Cyanurin 463.
- Cyanursäure 426, 437.
- Cyanwasserstoffsäure; Einwirkung auf Pepsinverdauung 268, auf Trypsinverdauung 293.
- Cymol; Verhalten im Thierkörper 491.
- Cystin 494, 525, Paarung im Thierkörper 494.
- Cysten; Echinokokkuscysten 197, Cysten der Ovarien 380—383, der Schilddrüse 205.
- Cystin 51, 65, Eigenschaften 525, 526, Vorkommen im Harne 472, 473, 525, in Harnkonkrementen 532, in Harnsedimenten 529, im Schweiß 543.
- Cystinurie 13, 473, 525.
- Cylin 114.
- Cytoglobin 17, 103, 114, 164.
- Cytosin 112.
- Damalursäure** 474.
- Damolsäure 474.
- Darm; Fäulnisvorgänge 298—305, Reaktion darin 298, 304, 305, Resorption 303, 304, 309—321, Verdauungsvorgänge 295—298.
- Darmansamungen s. Ekremente.
- Darmfistel 284, 298.
- Darngase 299—301.
- Darminhalt 295—307.
- Darmkonkremente 307.
- Darmsaft 284—286.
- Darmschleimbautdrüsen 284.
- Dehydrocholalsäure 231.
- Dehydrocholsäure 232.
- Denaturite Eiweißkörper 29.
- DENIGES, Reaktion auf Harnsäure 443.
- Densimetrische Eiweißbestimmung 501.
- Dentin 328, 331.
- Dermoidzystenfett 99.
- Desamidalbuminsäure 33.
- DESCMET'sche Haut 46, 326.
- Desoxycholalsäure 231, 232.
- Deuteroalbumose 37, 499.
- Deutergelatose 56.
- DEVOTO's Eiweißbestimmungsmethode 499.
- Dextrine 88; Entstehung aus Stärke 88, 255, 259, Ladung des Magens durch Dextrin 272, Vorkommen im Mageninhalt 274, in Muskeln 349, im Pfortaderblute 174, 313.
- Dextrinähnliche Substanz im Harne 470.
- Dextrose s. Glukose.

- Diabetes mellitus** 220—225, 508, Ammoniak-
ausscheidung durch den Harn 482, Be-
ziehung der Leber 222—224 und des Pan-
kreas 223, 224 zur Zuckerausscheidung;
Blut im Diabetes 180, 223, Zuckergehalt
desselben 180, 221, Harn im Diabetes 417,
485, 509, Kohlensäure im Blute 550, Oxy-
buttersäure im Blute 550, im Harn 482,
523.
- Diacetsäure** s. Acetessigsäure.
- Diätikuren** gegen Korpalenz 608, 609.
- Diamid**; Vergiftung damit 450.
- Diamidoessigsäure** 20, 67.
- Diamidokapronsäure** s. Lysin.
- Diamidovaleriansäure** s. Ornithin.
- Diamine**; im Harn 13, 473, 525, im Darm-
inhalte 13, 525.
- Diarrhoeen**; Einwirkung auf das Blut 177,
179, auf Harnmenge 485.
- Diastatisches Enzym** 12, 134, 218, 255, 289;
s. übrigens die Enzyme.
- Dicalciumkasein** 397.
- Dichlorpurin** 116.
- Dimethylketon** s. Aceton.
- Dioxyacetone** 77.
- Dioxybenzole** 490.
- Dioxynaphthalin** 490.
- Dioxypyridin** 206.
- Disaccharide** 83, im Harn 314, 518, Inver-
tierung 285, 296, 313.
- Distearyllecithin** 104.
- Döglingsäure** 96.
- DOXNE'sche Eiterprobe** 506.
- Dotter des Hühnereies** 384.
- Dotterplättchen** 24, 384.
- Drehung**, spezifische 74.
- Duleit**; Beziehung zur Glykogenbildung 71,
215.
- Dysalbumose** 35.
- Dyslysine** 233.
- Dysoxydable Stoffe** 3.
- Dyspepton** 268.
- Dyspnoe**; Einwirkung auf den Eiweissumsatz
358, 421, 598.
- Eber**; Sperma 379.
- EBSTEIN'sche Diätkur** 608.
- Echinochrom** 155.
- Echinokokkuseysten**; Cystenwand 537, In-
halt 197.
- ECK'sche Fistel** 424.
- ERLICH'sche Gallenfarbstoffprobe** 508, Harn-
probe 524.
- Ei** 383, Hühnerei 384—391, Ausnützung im
Darme 312, Bebrütung 390.
- Eialbumin**, s. Ovalbumin.
- Eidotter** 384.
- Eierschalen** 50, 389.
- Eierstücke** 380.
- Eierweiss**, s. Eiweiss des Hühnereies 386,
Kalorienwerth 571, Resorption 309.
- Eigelb**, s. Eidotter.
- Eiglobulin** 387.
- EISELT'sche Reaktion** 505.
- Eisen**; im Blute 135, 171, 172, in Blutfarb-
stoffen 140, 149, 151, 154, 246, in der
Galle 240, 246, im Harn 483, in der Leber
210, 211, 246, in der Milch 404, 408, 410,
413, der Milz 201, 202, den Muskeln 352,
362, bei Neugeborenen 201, 211, 410, in
Proteinsubstanzen 7, 16, 30, 114, 201, 208,
246, in Zellen überhaupt 123, Ausscheidung
des Eisens 240, 246, 259, 483, Eisen und
Blutbildung 177, 384, Resorption des Eisens
177.
- Eisenhunger** 582.
- Eisenreiche Körnchen** der Milz 201.
- Eisensalze**; Ausscheidung durch Harn 483,
Einwirkung auf Blut 177, auf die Trypsin-
verdauung 293, Resorption 177.
- Eiter** 198—200, blauer Eiter 200, Eiter im
Harn 506.
- Eiterserum** 198.
- Eiterzellen** 199, 200.
- Eiweiss**; Abscheidung aus Flüssigkeiten 28,
approximative Bestimmung im Harn 500,
circulirendes und Organeiweiss 585, Ein-
wirkung auf Glykogenbildung 216, 217,
aktives 4, lebendiges und todttes 4, Nach-
weis 25—27, im Harn 495—502, quant.
Bestimmung 27, im Harn 500—501, in
der Milch 402, 403, Resorption 309—313,
Uebergang in den Harn 350, 472, 495,
Verbrennungswärme 571, 572, Verdanlich-
keit in Magensaft 267, 268, 276—278, in
Pankreassaft 292, 293.
- Eiweiss des Hühnereies** 386.
- Eiweissähnliche Stoffe**; Synthese derselben 24,
Wirkung auf Blutgerinnung 167.
- Eiweissstoffe**; Allgemeines darüber 16—29,
giftige Eiweissstoffe 14, 41, Uebersicht der
verschiedenen Eiweissstoffe 17, 29—42,
Vegetabilische Eiweissstoffe 41, s. im Uebrigen
die verschiedenen Eiweisskörper der Gewebe
und Säfte.
- Eiweissdrüsen** 251.
- Eiweissfaulniß** 13, 20, 298—304, 452, 454—461.
- Eiweissmätung** 592, 593.
- Eiweissumsatz**; bei Arbeit und Ruhe 357—361,
598, beim Hungern 574, 575, in verschie-
denen Altern 597, bei verschiedener Nahrung
583—594, nach Verfütterung von Thyroidea-
präparaten 204.
- Elaidin** 95.
- Elaidinsäure** 96.
- Elastin** 17, 52, Verhalten zu Magensaft 269,
zu Trypsin 294.
- Elastinalbumosen** 53.
- Elastinpepton** 53.
- Elendin** 535.
- Elephant**; Knochen 327, Milch 406, Zähne
331.
- Elfenbein** 331.
- Ellagsäure** 308.
- Emulsin** 11.
- Emydin** 390.
- Endolympe** 376.
- Energie**, potentielle der Nahrungsstoffe 570
bis 574.

- Enkephalin 367, 369.
 Enzyme; Allgemeines 9—12; diastatische, im Bauchspeichel 288, 289, Blut 134, 218, Galle 239, 295, Harn 473, Leber 218, Lymphe 185, Muskel 344, Sekret der Darmschleimhaut 284, 285, Speichel 255; eiweißlösende Enzyme, in der Darmschleimhaut 285, im Harn 473, im Magen 260, 263, im Pankreas 288, 291, im Pflanzenreiche 264, bei niederen Thieren 263; fettspaltendes Enzym 12, 288, 290, Gerinnung erzeugende Enzyme, s. Fibrinferment und Lab; Harnstoff bildendes Enzym in der Leber 422, spaltendes Enzym 10, 527.
 Epiguanin 116, 446, 447.
 Episkarkin 116, 446, 447.
 Erbsen, Ausnutzung im Darne 315.
 Erbsenlegumin 41.
 Erdphosphate; Ausscheidung durch den Harn 477, 483, Löslichkeit in eiweißreichen Flüssigkeiten 330; Vorkommen, in Knochenerde 327—331, in Konkrementen 247, 308, 531, in Sedimenten 527, 529, s. im Uebrigen die verschiedenen Erdphosphate.
 Ersparnisstheorie 217.
 Eruksäure 92; Resorption 317.
 Erythrit, Beziehung zur Glykogenbildung 215.
 Erythroextrin 88, 255.
 Erythropsin s. Selpurpur.
 ESBACH Eiweißbestimmung 500, Harnstoffbestimmung 433.
 Eselinnenmilch 405, 406.
 Essigsäure; im Darminhalte 298, im Magensaft 262, im Mageninhalt 262, 280, 283, Uebergang in den Harn 469, 487.
 Ester, Verhalten zu Pankreassaft 290.
 Euxanthon 471, 493.
 Euxanthonsäure 471, 493.
 Exkremente 305, 307; bei Gallenfestelhunden 303, beim Hungern 564, 565.
 Exkretin 307.
 Exkretolinsäure 307.
 Exostosen 329.
 Exsudate 189—197.
 Extinktionskoeffizient 154.
 Extrazelluläre Enzymwirkung 10.
Fäces s. Exkremente.
 Farbstoffe; des Auges 372—374, des Blutes 139—155, des Bluteserums 135, 385, der Corp. lutea 153, 380, der Eierschalen 389, der Fettzellen 332, der Galle 235—239, 242, 244, des Harnes 463—469, der Hautbildungen 538—541, der Hummerschalen 390, 539, der Leber 209, der Muskeln 344, niederer Thiere 539; medikamentöse Farbstoffe im Harn 494, 508.
 Fasern; elastische im Auswurf 561, retikulirte 321.
 Faserstoff s. Fibrin.
 Faserstoffgerinnung 128—130, 164—168.
 Fäulnisvorgänge 5, 13, 20, im Darne 298—305, 452, 454—461.
 Federn 50, 535, Farbstoffe derselben 539.
 FEHLING'sche Lösung 80, 513—516.
 Fellinsäure 232.
 Fermente; Allgemeines 9, 10, s. im Uebrigen die verschiedenen Enzyme.
 Fette; Abstammung im Thierkörper 332—337, 584, 585, allgemeine Eigenschaften, Nachweis und Vorkommen 92—99, Emulgirung 93, 285, 291, 296, 315—319; Fett im Blutserum 133, 135, 171, 176, 180, im Chylus 185, 186, im Eidotter 385, im Eiter 198—200, in Exkrementen 306, 317, 318, im Fettgewebe 332, Galle 241, Gehirn 366, bei Hausthieren und wilden Thieren 332, im Harn 524, in Knochen 328, 331, in der Leber 209, in der Milch 396, 406, 411, 412; im Muskel, Beziehung zur Arbeit 352; bei Neugeborenen und Kindern 332, im Unterhautbindegewebe 209, Kalorienwerth 571, 572, Nährwerth 570—573, 583, 589—593, Ranzigwerden 94, Resorption 315—319, Verhalten zu Darmsaft 285, zu Magensaft 269, Pankreassaft 290, 318, Verseifung 94, 97, 290, 296, 319; Wirkung auf Gallenabsonderung 226, auf Magensaftabsonderung 262, auf Pankreassaftabsonderung 288; Fette, jodirte; Verhalten im Thierkörper 333, 412.
 Fettbestimmung 98.
 Fettdegeneration 209, 334.
 Fettfiltration 209.
 Fettgewebe 332, Verhalten zu Magensaft 269, 274.
 Fettreihe; Verhalten der hierher gehörenden Stoffe im Thierkörper 487.
 Fettsäuren; allgemeine Eigenschaften, Nachweis und Vorkommen 93—99, 332, Löslichkeit in Galle 296, 316, Resorption 315, 316, Synthese zu Neutralfett 315, 333.
 Fettschweiss 541.
 Fettsatz; bei Arbeit und Ruhe 359, 360, beim Hungern 575, 576, bei verschiedener Nahrung 584, 589—593.
 Fettzellen 332.
 Fibrin 17, 125, 127, Vorkommen in Transsudaten 190, 192—197; HENLE's Fibrin 377.
 Fibrinbildung, s. Faserstoffgerinnung 128—130, 161—168.
 Fibrine soluble s. Serumglobulin.
 Fibrinferment 12, 128, 129, 164—168.
 Fibringlobulin 130, 133.
 Fibrinkonkremente 308.
 Fibrinozen 17, 126—130, 165, 166, 184, 191.
 Fibrinolyse 128.
 Fibrinoplastische Substanz s. Serumglobulin.
 Fibrinverdauung 266, 280, 292.
 Fibrin 17, 58.
 Fieber; Ausscheidung von Ammoniak 482, von Harnsäure 439, von Harnstoff 421, von Kalisalzen 481, Eiweißumsatz 421.
 Filtration; Beziehung zur Resorption 320, zur Lympfbildung 189.
 Fische; Eier 24, 385, 390, Knochen 329, Schuppen 57, Schwimmbläse 119, 559.
 FISCHER-WEIDEL'sche Reaktion 118.

- Fleisch; Ausnutzung im Darne 312, Kalorienwerth 571, 572, Verdaulichkeit 276, Zusammensetzung 335, 361—363, siehe im Uebrigen die Muskeln.
- Fleischansatz bei verschiedener Nahrung 584, 586, 588, 589—593.
- Fleischextrakt; Wirkung auf Magensaftabsonderung 262.
- Fleischmilchsäure 349, im Blute 135, 173, 350, Beziehung zur Harnsäurebildung 440, Eigenschaften und Vorkommen 349, 351, Entstehung, aus Glykogen 350, 353, in osteomalacischen Knochen 330, im Muskel bei der Arbeit 356, 359 und bei der Starre 353, bei Sauerstoffmangel 350, 356, 470, bei entlebten Thiereu 350, 470, Uebergang in den Harn 440, 470.
- Fleischsäure 38, 42, 347.
- Fleischquotient 363.
- Fleischutsatz; beim Hungern 575, bei verschiedener Nahrung 583—593.
- Fliegenmaden, Fettbildung 334.
- Fluor; in Knochen 327, im Schmelze 331.
- Fonction martiale 211.
- Formaldehyd; Entstehung in Pflanzen 1, 78, Verbindung mit Eiweiss 33, mit Harnstoff 427, Beziehung zur Zuckerbildung 77.
- Formanilid; Verhalten im Thierkörper 490 (Fussnote).
- Fortpflanzungsorgane 377—393.
- Frauenmilch s. Menschenmilch.
- Froscheier; Hülle derselben 44.
- Fruchtzucker 71, 72, 73, 77, 82, 83, im Harn 518.
- Fruktose s. Fruchtzucker.
- Fruktosamin 537.
- Fumarsäure 22.
- Fundusdrüse 260, 273.
- FÜRRINGEE'S Eiweissreagenz 498.
- Furfurakrylsäure 493.
- Furfuröl; aus Glukuronsäure 471, aus Pentosen 76, Bez. zu Eiweissreaktionen 27, zu PETTENKOFER'S Gallensäureprobe 229, Reagenz auf Harnstoff 426, Verhalten im Thierkörper 492.
- Fuscin 373, 374.
- Gährung 5, 10, 74, 75, 79, im Darne 298, im Harn 470, 527, im Mageninhalt 274, 278, 279, s. im Uebrigen die verschiedenen Gährungen, Alkoholgährung etc.
- Gährungsmilchsäure; Eigenschaften, Vorkommen etc. 349, 350, im Gehirne 367, im Mageninhalt 274, im Magensaft 262, Entstehung beim Sauerwerden der Milch 394, Nachweis im Mageninhalt 281.
- Gährungsprobe im Harn 510, 517.
- Gänsefett; Resorption 317.
- Galaktosäure 83.
- Galaktose 71, 82, 83, 88, 400, aus Cerebrin 369, Beziehung zur Glykogenbildung 217.
- Gallacetophenon; Verhalten im Thierkörper 493.
- Galle 225—247, allgemeines chemisches Verhalten 227, Analysen derselben 241, 242, antiseptische Wirkung 303, 304, Bestandtheile 227, 239, in Krankheiten 243, diastatische Wirkung 239, 295, Einwirkung auf Eiweissverdaunung 297, auf Emulgierung der Fette 296, 319, auf Gallenabsonderung 227, auf Resorption des Fettes 303, 316, 319, auf Spaltung des Neutralfettes 296, 319, auf Trypsinverdaunung 293, 297, Menge der Galle 225, Lösungsmittel für Fettsäuren 296, 316, Resorption derselben 320, Uebergang fremder Stoffe in die Galle 243, Vorkommen von Galle im Harn 320, 506—508, im Mageninhalt 280, 297, in Mekonium 307, Zusammensetzung 241, 242.
- Gallenabsonderung 225, 226.
- Gallenbereitung; Chemismus 243—247.
- Gallenfarbstoffe 235—239, Abstammung und Entstehung 244—247, Reaktionen 236, 237, 507, 508, Uebergang in den Harn 507, Vorkommen im Blutsrum, 135, 181, in Eierschalen 389.
- Gallenfisteln 225, Einfluss auf die Darmfäulniss 304, auf das Nahrungsbedürfniss 304.
- Gallenkonkremente 247.
- Gallensaure Alkalien 228.
- Gallensäuren 229—233, in Blut 181, 243, in Eiter 200, in Harn 320, 506, Resorption 320.
- Gallensäureprobe von PETTENKOFER 228.
- Gallenschleim 227.
- Gallertgewebe 322.
- GALLOIS' Inositprobe 348.
- Gallussäure; Verhalten im Thierkörper 493.
- Galtose 73.
- Gase; des Blutes 545—550, des Darminhaltes 300, der Galle 242, 551, des Harnes 483, 551, des Hühnerries 389, 390, der Lymphe 185, 550, der Milch 404, 409, 551, der Muskeln 352, 355, 359, der Transsudate 192, 551, bei der Pankreasverdaunung 291.
- Gaswechsel; in verschiedenen Altern 596, 597, durch die Haut 543, beim Hungern 569, 574, 576, bei verschiedenen Körperzuständen 359, 576, 578, 595, 597, 598, in den Muskeln 355, 359, bei verschiedener Nahrung 595, Nüchternwerth des Gaswechsels 578, 595.
- Gefangene; Kestsätze derselben 607.
- Gehirn 365—372.
- Gelatine und Trypsinnachweis 292.
- Gelatinpepton 56.
- Gelatosen und Blutgerinnung 125.
- Genitalaldehyd 462.
- Genitissäure 462, Verhalten im Thierkörper 493.
- Gerbsäure; Verhalten im Thierkörper 493.
- GERHARDT, Acetessigsäurereaktion 522.
- Gerinnung; des Blutes 124, 125, 130, 161—168, 179, intravaskuläre 167; der Milch 394, 395, 398, 407, des Muskelplasmas 339, 343, 353.
- Geschlecht; Einfluss auf Stoffwechsel 596.
- Gewebeförderung 103, 114, 167.

- Gicht; Harnsäureausscheidung 438, 439
 Giftfestigkeit 15.
 Glaskörper 322, 374.
 Glatte Muskeln 364.
 Glaubersalz; Wirkung auf den Eiweißumsatz 594.
 Globin 60, 148.
 Globulide Stoffe im Serum 182.
 Globuline 17, allgemeine Charaktere 29, im Harne 498, im Protoplasma 102, s. im Uebrigen die verschiedenen Globuline.
 Globulosen 35.
 Glukase 134, 254, 256, 257.
 Glukoeyanhydrin 71.
 Glukoheptose 71.
 Glukonsäure 71, 470.
 Glukoproteine 19.
 Glukosamin; ans Chitin 537, aus Knorpel 324, aus Ovomukoid 389.
 Glukosan 78.
 Glukose s. Traubenzucker.
 Glukoside 73, 75.
 Glukosoxim 71.
 Glukuron 471.
 Glukuronsäure; Beziehung zur Glykogenbildung 215, Eigenschaften 471, gepaarte Glukuronsäuren 455, 459, 460, 471, Paarungen im Thierkörper 488, 493, Vorkommen im Knorpel 324, 471.
 Glutaminsäure 66.
 Glutin s. Leim.
 Glutose 73.
 Glycerin; Beziehung zur Glykogenbildung 215, Lösungsmittel für Enzyme 11.
 Glycerinaldehyd 77.
 Glycerinphosphorsäure 104, 179, 201, 239, im Harne 470, 473.
 Glycin s. Glykokoll.
 Glykoeholensäure 228, 229, 241, Eigenschaften 229, Vorkommen in Exkrementen 301, in verschiedenen Thiergallen 242, Resorption 320, Verhalten bei der Darmpfählis 301.
 Glykogen 101, 212—219, Abstammung 215—218, allgemeines chemisches Verhalten 213; Beziehung zur Muskelarbeit 355, 359, zur Muskelstarre 353, zur Zuckerbildung 218—222, 256; Vorkommen, im Answurf 561, in Muskeln 349, in der Lunge 560, in der Lymphe 185, im Protoplasma 101, 107, 157, 199.
 Glykokoll 65, Eigenschaften 233, Entstehung aus Leim 54, 299, aus anderen Proteinstoffen 52, 57, 58, Verhalten zur Harnsäurebildung 437, 440, zur Harnstoffbildung 422, 442, 487, Synthesen mit Glykokoll 2, 451, 491, 492.
 Glykolyse 134, 225.
 Glykolytisches Enzym 134, 225.
 Glykokukleoproteide 49.
 Glykoproteide 17, 43—48, 104, 388.
 Glykosurie 221—224, 508, alimentäre 222, 313.
 Glykoursäure 462.
 Glyoxyldiureid, s. Allantoin.
 GMELIN'sche Gallenfarbstoffprobe 236, im Harne 507.
 Gorgonin 57.
 GRAAF'scher Follikel 380.
 Guajakblutprobe 503.
 Guanin 116, Eigenschaften und Vorkommen 119, im Harne 446.
 Guaninzieht 119.
 Guaninkalk 119.
 Guano 119, 438.
 Guanogallensäure 230.
 Guanovulit 390.
 Guanylsäure 111, 112.
 Gulonsäurelaktone 470.
 Gulose 77, 81.
 Gummi; thierisches 44, im Harne 470.
 Gummiarten 88, 89.
 GUNNING-LIEBEN Acetonreaktion 521.
 GÜNZBURG, Reagens auf freie Salzsäure 281.
Haarballen 308.
 Haare 50, 535, Asche 535, Pigmente 538, 539.
 Hämatocrometer 555.
 Hämatin 149, Beziehung zu Bilirubin 246, zu Urobilin 245, 465, Eigenschaften 150.
 Hämatinometer 154.
 Hämatinsäuren 149.
 Hämatoblasten 158.
 Hämatochlorin 391.
 Hämatogen 384, 390.
 Hämatoglobulin; s. Oxyhämoglobin.
 Hämatoidin 153, Beziehung zu Bilirubin 153, 235, 245, Eigenschaften 153; Vorkommen, im Answurf 561, in Corp. lutea 380, in Exkrementen 306, in Sedimenten 529.
 Hämatokrit 169.
 Hämatokrystallin; s. Oxyhämoglobin.
 Hämatolin 151.
 Hämatoporphyrin; Beziehung zu Bilirubin 152, 245, zu Urobilin 152, 465, zu Proteinochromogen 294, Eigenschaften 152; Vorkommen, im Harne 465, 504, bei niederen Thieren 539.
 Hämatoskop 155.
 Hämaturie 502.
 Hämerithrin 155.
 Hämin 150.
 Hämiokrystalle 150, 151, 504.
 Hämochromogen 148, Eigenschaften 149, Vorkommen in Muskeln 344.
 Hämoeyanin 155.
 Hämoglobin 43, 144, Eigenschaften und Verhalten 144, Menge im Blute 140, 171, 173 bis 179, quantitative Bestimmung 154, 155, Verhalten bei der Trypsinverdauung 295, s. im Uebrigen Oxyhämoglobin und die Verbindungen des Hämoglobins mit anderen Gasen.
 Hämoglobinurie 502.
 Hänometer 155.
 HÄSESE'scher Koeffizient 485.
 Haifische; Galle 228, 242, Harnstoff bei ihnen 420.
 Halbrotonation 14.
 Halogene; Wirkung auf Eiweißstoffe 23.

- HAMMARSTEN**, Reaktion auf Gallenfarbstoff 237, 507.
Hammelfett; Fütterung damit 333; Resorption 317, 318.
Hansamensteine 531.
Haptogenmembran 395.
Harn 415—535, Absonderung 484, Bestandtheile, anorganische 474—483, giftige 473, 474, organische pathologische 495—526, physiologische 420—474, zufällige 486—495, Farbe 417, 463, 486, 494, 502, 504, 506, 508, feste Stoffe, Berechnung deren Menge 485, Gehalt an solchen 486, Gährung, alkalische 426, 470, 527, saure 527, Gase 483, Menge 483—485, physikalische Eigenschaften 416—420, Reaktion 417—419, 527, Säuregrad 417, Bestimmung desselben 418, 479, spezifisches Gewicht 419, 485, 486, Bestimmung desselben 419, Uebergang fremder Stoffe 487—495, Zusammensetzung 486.
Harnfarbstoffe 463—469, 505, medikamentöse 494, 508.
Harngifte 473, 474.
Harngries 530.
Harnindigo 458, 460, 463, 524, 529.
Harnindikan 458.
Harukonkremente 530—535.
Harnsäure 437, Ausscheidung in Krankheiten 438, 439, nach Nukleinfütterung 440, Beziehung zum Harnstoff 437, 442, Eigenschaften und Reaktionen 442—444, Entstehung im Thierkörper 440—442, aus Ammoniak 440, Beziehung zur Leukoeytose 441, zu der Milz 202, 440, 441, quantitative Bestimmung 444—446, Synthesen der Harnsäure 437, Verhalten im Thierkörper 442, Vorkommen 438, im Blute bei Pneumonie 181, bei Schmetterlingen 438, 539, im Schweiße 543, in Sedimenten 417, 443, 527, 528.
Harnsäuresteine 531.
Harnsedimente 417, 526—530.
Harnsteine s. Harnkonkremente.
Harnstoff 420, Ausscheidung beim Hungern 421, 571, bei Kindern 421, 597, in Krankheiten 421 425, 426, 482, nach verschiedener Nahrung 421, 582, 583, 584, 587 bis 593, 594, Verlauf der Ausscheidung nach einer Mahlzeit 587, Eigenschaften und Reaktionen 426, Entstehung und Ursprung 422—426, 481, 482, quantitative Bestimmung 428—433, Spaltung durch Fermente 10, 426, 527, Synthesen 420, 423—525, Vorkommen im Blute 135, 173, 180, 425, in der Galle 239, 420, im Glaskörper 374, in der Leber 420, 442, in Muskeln 345.
Harnzucker s. Traubenzucker.
Harzsäuren; Uebergang in den Harn 494, 497.
Hauptzellen 260, 271, 273.
Haut 535—544, Ausscheidungen durch dieselbe 540, 541—544.
Hautblasenflüssigkeit 196.
Hauttalg 540.
Hecht; Fleisch 363, Magen 265.
Hefezellen; Beziehung zur Gährung 9, 10.
Hefenukleinsäure 111.
Heidelbeeren; Farbstoff, Uebergang in den Harn 494.
Helicoproteid 17, 48.
HELLER'sche Eiweisprobe 25, im Harn 496.
HELLER-TEICHMANN'sche Blutprobe 504.
Hemialbumose 34.
Hemicellulosen 90.
Hemielastin 53.
Hemikollin 56.
Hemipeptone 35.
Hering, Sperma 58.
Heteroalbumose 35, 37, 500.
Heteroxanthin 116, im Harn 446.
Hexenmilch 410.
Hexonbasen 66.
Hexosen 77—83, aus Nukleoproteiden 49, aus Nukleinsäure 112, s. im Uebrigen die verschiedenen Hexosen.
Hippokoprosterin 250.
Hippomelanin 538.
Hippursäure 451, Eigenschaften und Reaktionen 452, Entstehung im Thierkörper 2, 451, 452, 491, Spaltungen 451, 453, Vorkommen 451, als Sediment 529.
Histidin 20, 23, 58, 59, 68.
Histon 60, 113, 148, 167, 203, im Harn 502.
Histozyin 454.
Hoden 377.
Höhenklima; Einwirkung auf das Blut 177.
HOFMANN'sche Tyrosinprobe 63.
Holothurin, Mucin 47.
Homoceerbrin 367, 369.
Homogentisinsäure 457, 461.
HOPKIN's Methode der Harnsäurebestimmung 445.
HOPPE-SEYLER'sche Kohlenoxydprobe 147; Xanthinprobe 118.
Horn 50, 535, 540.
Hornsubstanz des Muskelmagens 51; s. im Uebrigen Keratin.
Hühnerci 384—391; Brütung 390, 391.
Hühnereweiss 386.
Huminstanzen, im Harn 463.
Humor aquosus 196.
Hundemilch 406, 410.
Hunger; Einwirkung auf Blut 176, 181, auf Gallenabsonderung 226, auf den Harn 302, 421, 438, 451, 458, auf Indikanausscheidung 302, 458, auf Oxalsäureausscheidung 449, Pankreassaftabsonderung 287, Phenol-ausscheidung 302, auf Stoffwechsl 569, 573—578; Stickstoffgehalt der Exkremente 565.
Hungerkuren 608, 609.
Hungertal 573.
HUPPERT, Gallenfarbstoffreaktion 237, im Harn 507.
Hyaline 46, der Echinokokkencystenstücke 537; hyaline Substanz von ROVIDA 103, 138, 157, 199.
Hyalogene 46.
Hyalomukoid 374.
Hydroplasma 108.
Hydrämie 178.

- Hydrakrylsäure 349.
 Hydramnion 392.
 Hydrazone 72
 Hydrobilirubin 235; Beziehung zu Urobilin 465.
 Hydroceleftlüssigkeiten 195.
 Hydrochinon 457, 494.
 Hydrochinonschwefelsäure 454, 457.
 Hydrolytische Spaltungen: Allgemeines 8, s im Uebrigen die verschiedenen Spaltungen.
 Hydronephroseflüssigkeit 416.
 Hydroparakumarsäure, bei der Darmfaulniß 299.
 Hydrozimmtsäure, Verhalten im Thierkörper 451.
 Hyoglykocholsäure 230.
 Hypalbuminose 179.
 Hyperalbuminose 179.
 Hyperglykämie 221.
 Hyperinose 179.
 Hyperisotonische Lösungen 160.
 Hypinose 179.
 Hypisotonische Lösungen 160.
 Hypnotica; Beziehung zur Glykogenbildung 215.
 Hypogäasäure 99.
 Hypophysis cerebri; Jodothyryn darin 205.
 Hyposulfite im Harn 473.
 Hypoxanthin 116; Beziehung zur Harnsäurebildung 440; Eigenschaften 120; Uebergang in Harn 446.
- I**
 Ichthidin 385, 390.
 Ichthin 390.
 Ichthulin 17, 48, 385, 390.
 Ichthylopidin 57.
 Iktern 225, 246, 247; Blut 181, Harn 506, 507.
 Immunität 15.
 Indigblau 459, 463.
 Indigo 459; im Schweisse 543; in Sedimenten 529.
 Indikan, Harnindikan 458—460.
 Indikanausscheidung; beim Hungern 302, 458; in Krankheiten 458.
 Indikanprobe, nach JAFFÉ 459, nach OBERMAYER 459.
 Indol; Eigenschaften 300; Entstehung aus Eiweiss 19, 21, bei der Fäulniß 299, 302, 454, 458.
 Indophenolblau, 5. 7.
 Indoxyl 454, 459.
 Indoxylglukuronsäure 458, 459, 494.
 Indoxylroth 459
 Indoxylschwefelsäure 454, 458—460.
 Inosinsäure 345, 347.
 Inosit, Eigenschaften und Vorkommen 347, im Harn 519; Verhalten zur Glykogenbildung 215.
 Inulin 82, 87; Beziehung zur Glykogenbildung 215.
 Intra-uterine Enzymwirkung 10.
 Inversion 83, 217, 269, 285, 296 313.
 Invertin 12, 84, 285, 313.
- Invertzucker 83.
 Isocholesterin 250; in Vernix caseosa 540.
 Isodulcit 76.
 Isodynamie 572.
 Isoglukosamin 73.
 Isokreatinin 345, 346.
 Isonaltose 85, 88, 256, 289, im Harn 470.
 Isosaccharin; Beziehung zur Glykogenbildung 215.
 Isotonie 160.
 Isotrope Substanz 339.
- J**
 JAFFÉ'S Indikanprobe 459, Kreatinureaktion 435.
 Janthinin 539.
 Japaner, Ernährung 603, 604.
 Jaune indien 471.
 Jekirin 107, 173, 201; Eigenschaften und Vorkommen 210.
 Jodcholalsäureverbindung 231.
 Jodfette 333, 412.
 Jodgorgosäure 57.
 Jodhaltige Albuminate 23, 57.
 Jodide und Magensaftabsonderung 271.
 Jodoform, Verhalten im Thierkörper 488.
 Jodoformprobe; nach GUNNING 521, nach LIEBEN 521.
 Jodospongion 57.
 Jodothyryn 203, 204.
 Jodverbindungen, Uebergang in die Milch 413, in Schweiss 543, in Speichel 258.
 Jodzahl 97.
 Jonen; Beziehung zur Fermentwirkung 12.
 JOLLES Gallenfarbstoffreaktion 507.
- K**
 Kachexia thyreoipriva 204.
 Kadaverin 13, im Darne 525, im Harn 473, 525.
 Kaffee; Einwirkung auf Stoffwechsel 595.
 Kaffein s. Koffein.
 Kairin; Einwirkung auf den Harn 494.
 Kaliumchlorat; Vergiftung damit 145, 181.
 Kaliumphosphat; im Eidotter 386, in Muskeln 352, in Zellen 123.
 Kaliumverbindungen; Ausscheidung beim Fieber 481, beim Hungern 481, 577, durch Speichel 258, Vertheilung auf Formelemente und Säfte 123.
 Kalkmangel in der Nahrung 330.
 Kalksalze; Ausscheidung 477, 483, Bedeutung für die Gerinnung des Blutes 125, 129, 165, der Milch 398, s. im Uebrigen die Calciumsalze.
 Kalorien, der Nährstoffe 570—573, verschiedener Kostsätze 602—608.
 Kampher, Verhalten im Thierkörper 471, 493.
 Kampherol 493.
 Kamphoglukuronsäure 471, 493.
 Kapillarendothel; sekretorische Bedeutung 189, 190, 191.
 Kaprinsäure 92, 396, 406.
 Kapronsäure 92, 396, 406.
 Kaprylsäure 92, 396.

- Karamel 78, 84.
 Karbaminsäure 433, im Harn 135, 423, im Harn 423, 424. 433; Giftwirkung 424.
 Karbaminsäureäthylester s. Urethan 433.
 Karbazol; Verhalten im Thierkörper 490.
 Karbohämo-globine 147.
 Karbolharn 457.
 Karbolsäure; Wirkung auf Pepsinverdauung 268, s. im Uebrigen Phenol.
 Karmisäure 539.
 Karnin 116, 346, im Harn 446.
 Karpfpermä 379.
 Kartoffeln; Ausanzung im Darne 315.
 Kasein; Abstammung 412, Frauenmilchka-sein 407, Kuhmilchka-sein 397, quantitative Bestimmung 402, 403, Resorption 309, Verhalten zu Lab 271, 398, 407, zu Magen-saft 268, 274, 399, 407, Verbrennungs-wärme 571.
 Kaseosen 35, Beziehung zur Blutgerinnung 125.
 Katarakt 376.
 Katheterisirung der Lungen 554, 557.
 Katzenmilch 406.
 KAUFMANN, Methode zum Studium des Stoff-wechsels 570.
 Keimscheibe 384.
 Kephale 366, 369.
 Kephir 403; fähnißshemmende Wirkung 303.
 Kerasin 367, 369.
 Keratine 17, 50—52, Eigenschaften 50—52, Verhalten zu Magensaft 269, zu Pankreas-saft 295.
 Keratinose 51.
 Ketosen 70, 72.
 Kieselsäure; in Federn 535, im Harn 483, im Hühnerrei 386, 389, 390.
 Kieselsäureester; in Federn 535.
 Kinderharn 417, 421, 450.
 Kindspech s. Mekonium.
 KJELDAHL'sche Stickstoffbestimmungsmethode 428.
 Kleberprotein 41.
 KNAPP's Titrimngsmethode 516.
 Kniegelknorpel 325.
 Knochen- und Knochengewebe 326—331, beim Hungern 477, 577.
 Knochenerde 327, 328.
 Knochenweichung 329.
 Knochenlein s. Ossein.
 KNOP-HÜFNER'sche Methode zur Harnstoffbestimmung 432
 Knorpel 322—326, Aschengehalt 325, Verhalten zu Magensaft 269, 274, zu Pankreas-saft 294.
 Koerpellein 56.
 Kochsalz s. Chlornatrium.
 Koeffizient; HÄSER'scher 485, respiratorischer 336, 359, 569, 576, 599, urotoxischer 473.
 Koffein; Verhalten im Thierkörper 446, Wirkung auf Muskeln 353.
 Kohlehydrate 69—91; Bedeutung für Fettbildung 336, für Glykogenbildung 215, 217, für Muskelarbeit 355, 356, 359—361, Einwirkung auf Eiweissumsatz 582, 590—593, auf die Darmfäulniß 303, 304, 454, Entstehung aus Fett 219, 221, Resorption 313—315, unzureichende Zufuhr 583; s. im Uebrigen die verschiedenen Kohlehydrate.
 Kohlenoxydblutprobe, HOPPE-SEYLER's 147.
 Kohlenoxydhämoglobin 146, 147, 148.
 Kohlenoxydmethämoglobin 147.
 Kohlenoxydvergiftung 146, 222, 350, Wirkung auf Milchsäurebildung 350, auf Stickstoffausscheidung 421, auf Zuckerausscheidung 222, 350.
 Kohlensäure; im Blute 546—550, 557—559, bei Diabetes 550, bei Vergiftung mit Mineralsäuren 550, im Darne 299, 301, in der Lymphe 185, 550, im Magen 275, in Muskeln bei Arbeit und Ruhe 355, 359, bei der Starre 553, in Sekreten 551, in Transsudaten 551, Bindungsweise der Kohlensäure im Blute 547—550, Einwirkung auf Magensaftabsonderung 261, Tension im Blute 557, 558, in den Geweben 559, in der Lymphe 185, in Transsudaten 551.
 Kohlensäureausscheidung; Abhängigkeit von der Aussentemperatur 600, 601, bei Arbeit und Ruhe 355, 359, 598, 599, durch die Haut 543, Ausscheidung in verschiedenen Altern 596, 597.
 Kohlensäurehämoglobin 147.
 Kohlensaurer Kalk s. Calciumkarbonat.
 Kohlenstoff; Relation zu Stickstoff im Harn 567, Kalorienwerth 570.
 KOLISCH; Methode der Kreatininbestimmung 436.
 Kollagen 17, 54, 321, 322, 325, 326.
 Kollidien 13.
 Kolloid 381.
 Kolloideysten 381.
 Kolloidkörperchen 381.
 Kolorimetrische Doppelpipette 154.
 Kommabacillen; Verhalten zu Magensaft 278.
 Koniferensamen; Eiweiss 68.
 Konkremente, s. die verschiedenen Konkremente.
 Kontaktwirkungen 12.
 Kopaivabalsam; Einwirkung auf den Harn 494.
 Koprosterin 250, 305.
 Kornea 326, 376.
 Korncin 17, 57.
 Kornkrystallin 57.
 Korpulenz; Diätikuren 608, 609.
 Kostmasse verschiedener Volksklassen 602, 603.
 Krappfarbstoff; im Harn 494, Fütterung damit 329.
 Kreatin; Beziehung zur Harnstoffbildung 345, 420, zur Muskelarbeit 357, 359, Eigenschaften und Vorkommen 345.
 Kreatinin; Beziehung zur Muskelarbeit 357, 359, 434, Eigenschaften und Vorkommen 433, 434, Kreatininchlorzink 434.
 Kresol 21, 299, 455, 456.
 Kresolschwefelsäure 454, 455.
 Krotousäure 524.
 Krystalbumin 375.
 Krystallfibrin 375.
 Krystalline 17, 375, 376.

- Krystalllinse 374—376.
 Kuhmilch 393—405, allgemeines Verhalten 394, 395, Analyse 402—404, Bestandtheile; anorganische 404, organische 396—401, fäulnisbehemmende Wirkung 303, 454, Gerinnung mit Lab 271, 395, 407, Verhalten im Magen 274, 278, Zusammensetzung 404, 405.
 Kuminsäure; Verhalten im Körper 491.
 Kuminursäure 491.
 Kumys 405.
 Kupfer; im Blute 135, 172, in der Galle 240, in Gallensteinen 248, in Hämoeyanin 155, in Proteinsubstanzen 16, in Turacin 539.
 Kvestein 529.
 Kynurensäure 461, 463, 474.
- Lab** 270, 274, 398, Nachweis im Mageninhalte 280, im Pankreas 294, Uebergang in den Harn 473.
 Labdrüsen 260.
 Labzellen 260.
 Labzymogen 260.
 Laehs; Fleisch 344. Sperma 58, 379
 Ladung des Magens mit Pepsin 272, Ladung des Pankreas 202.
 Lävulose 77, 111.
 Lävulose; Beziehung zur Glykogenbildung 217, 223, Resorption 313, Verhalten beim Diabetiker 223, Vorkommen im Harn 518, in Transsudaten 192, s. im Uebrigen Fruchtzucker.
 Laktose 518.
 Laktalbumin 17, 400.
 Laktase; im Darne 285.
 Laktate, s. Milchsäuren.
 Laktoglobulin 399.
 Laktokaramel 400.
 Laktone der Zuckerarten 71.
 Laktoprotein 400.
 Laktose; s. Milchzucker 400.
 Lamm; Darmsaft 284.
 Lanoerinsäure 541.
 Lanolin 250.
 Lanopalmitinsäure 541.
 Lat-bra 384.
 Laurinsäure 92, in Butter 396, in Wallrath 98.
 Laxantien; Einwirkung auf das Blut 179.
 Leber 207—212, Beziehung zur Blutgerinnung 168, zur Harnsäurebildung 440, 442, zur Harnstoffbildung 422, 423, 425, 442, Blut der Leber 174, 219, Eiweissstoffe 208, Fett 209, Zuckergehalt 219.
 Leberatrophie, akute, gelbe; Ausscheidung von Ammoniak 425, 426, von Harnstoff 425, 426, Leucin und Tyrosin 524, Milchsäure 350, 470.
 Lebercirrhose; Ascitesflüssigkeit dabei 195, Einwirkung auf Ammoniak- und Harnstoffausscheidung 425, 426.
 Leberexstirpation; Ausscheidung von Ammoniak 425, 440, von Harnsäure 440, von Milch-
- säuren 350, 440, 470, Einwirkung auf die Gallenbereitung 243, 245.
 Lecithalbumine 31, Beziehung zur Magensaftabsonderung 272, zur Harnabsonderung 416.
 Lecithin; Eigenschaften, Vorkommen etc. 104, in der Milch 408, Einwirkung auf Blutgerinnung 166, Fäulniß des Lecithins 106, 301, Verhalten bei der Muskelarbeit 357.
 LEGAL, Acetonreaktion 522.
 Leichenwachs 333.
 Leim 55, Beziehung zur Glykogenbildung 215, Fäulniß 54, 299, Nährwerth 588, Verhalten zu Magensaft 269, zu Pankreassaft 294.
 Leimgebendes Gewebe; s. Kollagen.
 Leimpepton 56, 294.
 Leimzucker, s. Glykokoll.
 Leinöl, Fütterung damit 333.
 Leinölsäure 92.
 LEO's Methode zur Bestimmung der Acidität 283.
 LEO's Zucker 518.
 Lepidoporphyrin 539.
 Lepidotsäure 539.
 Lethal 98.
 Leuceine 19.
 Leucin 19, 60—63, Beziehung zur Harnsäurebildung 440, zur Harnstoffbildung 422, 487, Darstellung 64, Eigenschaften 62, Uebergang in den Harn 524, Verhalten im Thierkörper 422, 487.
 Leucinäthylester 62.
 Leucinimid 19.
 Leucinsäure 62.
 Leukämie; Blut 117, 179, Harnsäureausscheidung 202, 438, 439, Xanthinstoffe 117, 179, 446.
 Leukocyten; Beziehung zur Resorption 311, zur Harnsäurebildung 441, in der Thymusdrüse 203, s. im Uebrigen die farblosen Blutkörperchen.
 Leukomaie 14, im Harn 473, im Muskel 347.
 Lenkonuklein 164, 165, 167, 203.
 Lichenin 87.
 LIEBEN, Acetonreaktion 521.
 LIEBERKÜHN's Alkalialbuminat 19, 31, Drüsen 284.
 LIEBERMANN, Eiweissreaktion 27.
 LIEBERMANN-BUCHARD's Cholesterinreaktion 249.
 LIEBIG's Harnstofftitrirung 429.
 Ligamentum nuchae 52, 53.
 Lignin 90.
 Linksmilchsäure 349.
 Linse s. Krystalllinse.
 Linsenfaser 375.
 Linsenkapsel 374.
 Lipacidämie 180.
 Lipämie 180.
 Lipanin; Resorption 317.
 Lipochrome 135, 385.
 Lipolytisches Enzym; im Blute 134, 135.
 Lipurie 524.
 Lithium; im Blute 172.
 Lithiumlaktate 351.
 Lithiumurat 443.

- Lithobilisäure 308.
 Lithofellinsäure 233, 305.
 Lithursäure 474.
 Löwenbarn 437.
 Lungen 560, Antheil an der Oxydation 552.
 Lungenkatheter 554.
 Luteine 385, in Corp. lutea 380, im Eidotter 385, im Serum 135, Beziehung zu Hämatoidin 153, 380.
 Lymphagoga 188, 189.
 Lymph 184—189.
 Lymphdrüsen 200.
 Lymphfibrinogen s. Gewebefibrinogen.
 Lymphzellen; quantitative Zusammensetzung 203, s. im Uebrigen die farblosen Blutkörperchen.
 Lysatin 20, 67, 422.
 Lysatinin 20, 67, 293.
 Lysin 20, 23, 58, 66, 293.
 Lysursäure 67.

Magen; Bedeutung für die Verdauung 277, 278, Beziehung zur Darmfäulnis 279, 304, Selbstverdauung 279, Verdauung im Magen 273—279.
 Magendrüsen 260, 273.
 Magenfistel 260.
 Mageninhalt s. Chymus.
 Magenkatarrh 280.
 Magensaft 260, Absonderung 261, 262, Bestimmung des Säuregrades 280, 282, 283, Beziehung zur Darmfäulnis 304, künstlicher Magensaft 265, Wirkung 266—271, 273—279, 399, 407.
 Magenschleimhaut 260.
 Magnesiaseifen; in Exkrementen 305.
 Magnesium; im Harne 477, 483, 486, in Knochen 327, 331, in Muskeln 352, 363, s. im Uebrigen die verschiedenen Gewebe und Säfte.
 Magnesiumphosphat; in Darmkonkrementen 308, im Harne 447, 483, in Harnkonkrementen 530, 531, in Harnsedimenten 527, 529, in Knochen 327.
 Makrele; Fleisch 362.
 Malaria 181.
 Maltase 84, 134.
 Maltodextrin 88.
 Maltose 84, Entstehung aus Stärke 88, 256, 289, Resorption 313, 314, Verhalten bei der Glykogenbildung 217, zu Darmsaft 285, 296, 313.
 Malzdiastase 256.
 Mandelsäure 491.
 Mannit 77; Beziehung zur Glykogenbildung 215, Einwirkung auf Blutkörperchen 160.
 Mannose 73, 77, 81, 90.
 Mannosaccharose 90, 91.
 Margarin und Margarinsäure 95.
 MASCHKE, Kreatinreaktion 435.
 Maulbeersteine 531.
 Mehrdrehung 74.
 Meconium 307.
 Melanämie 181.
 Melanin 538, Beziehung zum Blutfarbstoffe 538, zum Proteinochromogen 294, Eigenschaften und Vorkommen 538—539, im Auge 376, im Harne 505.
 Melanogen, im Harne 505.
 Melanoidinsäure 538.
 Melanotische Geschwülste; Farbstoffe darin 538.
 Melcibiose 86.
 Melissylalkohol 99.
 Mellitämie 180.
 Membranine 46, 326, 374.
 Menschenmilch 406—410; Verhalten im Magen 274, 407, Zusammensetzung 407.
 Menstrualblut 175.
 Menthol; Verhalten im Thierkörper 493.
 Merkaptoisäuren 494.
 Mesitylen; Verhalten im Thierkörper 491.
 Mesitylensäure 491.
 Mesitylenursäure 491.
 Metallumin 381, 382.
 Metaphosphorsäure; Bestandtheil der Nukleine 30, 109, 114, Eiweisssreagenz 25, 497.
 Methal 98.
 Methan; Entstehung bei der Fäulnis 20, 299, 301.
 Methämoglobin 145; im Blute bei Vergiftungen 181, im Harne 502.
 Methose 77.
 Methylenitan 77.
 Methylglykokoll s. Sarkosin.
 Methylguanidin 346, 435.
 Methylguanidmethylsäure s. Kreatin.
 Methylhydantoinensäure 487.
 Methylindol s. Skatol.
 Methylmercaptan; bei der Eiweisssäurefäulnis 20, 53, 299, 301, im Harne 495.
 Methylpyridin; Verhalten im Thierkörper 490.
 Methylpyridylammoniumhydroxyd 494.
 Methyluramin 346, 435.
 Methylxanthin 116, 446, 447.
 METT, Pepsinbestimmungsmethode 267.
 Micrococcus reititicus 311.
 Micrococcus uræe 10, 527.
 Mikroorganismen im Darmkanale 12, 278, 298, 302, 305.
 Milch 393—415, Absonderung 412—413, Ausnutzung im Darne 312, 318, 319, blane oder rothe Milch 414, fäulnisshemmende Wirkung 303, 454, Milch in Krankheiten 414, Uebergang fremder Stoffe 413, Verhalten im Magen 274, 278, 407, Wirkung auf Magensaftabsonderung 262, auf Pankreassaftabsonderung 288, s. im Uebrigen die verschiedenen Milchsorten.
 Milchdrüsen 393, 412, 413.
 Milchfett 396, 406, Analyse 403, Entstehung 412.
 Milchkügelchen, der Kuhmilch 395, 396, der Menschenmilch 406.
 Milchplasma 396.
 Milchsäuregährung 74, 79, 274, 278, 280, 349, 394, 401, im Darne 296, 313, im Magen 278, 280, in der Milch 394, 405.
 Milchsäuren 349, im Darne 298, im Harne 350, 440, 470, in Knochen 330, im Magen

- 262, 274, 278, Beziehung zur Harnsäurebildung 440. Siehe im Uebrigen Fleischmilchsäure und Gährungsmilchsäure.
- Milchsafft, s. Chylus.
- Milchsäure Salze 351.
- Milchzucker 85, 400; Beziehung zur Glykogenbildung 217; Eigenschaften 400, 401; Gährung 394, 401, 405; Inversion 285, 296, 313, 401; Kalorienwerth 517, quantitative Bestimmung 403, Resorption 313, Uebergang in den Harn 217, 400, 518, Ursprung 393, 413.
- MILTON's Reagenz 26, 27.
- Milz 201—203; Beziehung zur Blutbildung 202, zur Harnsäurebildung 202, 440, 441, zur Verdauung 202; Blut der Milz 174.
- Milzpulpe 201.
- Mineralsäuren, Alkalientziehende Wirkung 418, 482, 550, 580, antifermentative Wirkung 278, Wirkung auf Ammoniakausscheidung 481, 482, 582.
- Mineralstoffe, Ausscheidung beim Hungern 577, unzureichende Zufuhr 579—582, Verhalten im Organismus 580. Siehe im Uebrigen die verschiedenen Flüssigkeiten, Gewebe und Säfte.
- Mischung der Stickstoffsubstanzen im Harn 421, 438, 439.
- Mitoplasma 108.
- MÖRNER, Reaktion auf Acetessigsäure 523.
- MÖRNER und SJÖQVIST, Harnstoffbestimmungsmethode 432; Säurebestimmungsmethode 282.
- MOHR, Titrimethode zur Chlorbestimmung 475.
- MOLISCH, Zuckerprobe 81.
- Molken 394, 405.
- Molkeneiweiss 398.
- Monosaccharide 70.
- MOORE'sche Zuckerprobe 79
- Morphin; Uebergang im Harn 494, in Milch 413.
- Mucin 17, 44, im Auswurf 561, im Bindegewebe 321, im Harn 473, 501, in Speicheldrüsen 44, 251, Nachweis im Harn 502.
- Mucinähnliche Substanzen; in Galle 227, Harn 473, 501, Nieren 416, Schilddrüse 203, Synovia 197.
- Mucinogen 44, 252.
- Mucinöide 17, 46.
- Mucinpepton 45, 269.
- Mukoide 17, 46, in Ascitesflüssigkeiten 191, 194, im Glaskörper 322, 374, in Kernea 326.
- Mukosamin 45.
- Mukose 45.
- Mundschleim 253.
- Murexidprobe 443.
- Muscheln, Glykogen 212; Muskeln 364.
- Muskelarheit, chemische Prozesse im Muskel 355—361; Einwirkung auf den Harn 418, 434, 436, 472, auf den Stoffwechsel 355—361.
- Muskelfarbstoffe 344.
- Muskelfasern 338.
- Muskelkraft, Ursprung 359—361.
- Muskeln, glatte 363, quergestreifte 338—363, Blut derselben 175, 355, 356, chemische Vorgänge bei Arbeit und Ruhe 355—361, bei der Starre 353, Eiweissstoffe 339—344, Extraktivstoffe 344—352, Farbstoffe 344, Fett 352, 359, 362, Gase 352, 355, 359, Kalorienwerth 571, 572, Mineralstoffe 352, 363, Wassergehalt 362, Zusammensetzung 361.
- Muskelplasma 339, 340, Gerinnung desselben 340, 343, 353, 364.
- Muskelerum 339.
- Muskelstroma 342.
- Muskelsyntonin 342.
- Milchzucker 349.
- Muskulin 17, 341, 343.
- Myeline 366.
- Myelinformen 106, 366.
- MYGGE und CHRISTENSEN, Eiweissbestimmung 501.
- Mykoprotein 18.
- Myoalbumin 342.
- Myoalbumose 342.
- Myogen 343.
- Myogenfibrin 340, 343.
- Myoglobulin 342.
- Myohämatin 344.
- Myoproteid 344.
- Myosin 340, 341, 343, in farblosen Blutkörperchen 157, Resorption 309.
- Myosinfernent 343.
- Myosinfibrin 340, 343.
- Myosinogen 343.
- Myosinosen 35.
- Myricin 99.
- Myricylalkohol 99.
- Myristinsäure, im Thierfett 92, in Butter 396, 406, in der Galle 239, in Wollfett 541.
- Nyxoedem 204, 205, 322.
- Nabelstrang:** Mucin desselben 44, 46, 322.
- Nägel 50, 535.
- Nager; Gallensäuren 233, 242.
- Nahrung; Einfluss auf die Absonderung von Darmsaft 284, Galle 226, Magensaft 262, Pankreassaft 287, 288, auf die Ausscheidung von Ammoniak 481, Harnsäure 438, Harnstoff 421, Kohlensäure 569, 576, 578, Mineralstoffen 474, 477, 480, 481, 483, Nanthinstoffen 446, auf Faeces 305, 312, 565, auf den Stoffwechsel 578—593; verschiedene Nahrung, eiweissreiche 583—589, genährte Nahrung 589—593, unvollständige 578—583.
- Nahrungsbedürfniss 585, des Menschen 601—608.
- Nahrungsstoffe, nothwendige 562; Verbrennungswärme 570—573.
- Naphtalio, Einwirkung auf Harn 494; Verhalten im Thierkörper 490.
- Naphthol, Reagenz auf Zucker 81, 513; Verhalten im Thierkörper 493, 494.

- Naphtolglukuronsäure 493, 494.
 Narcotica, Beziehung zur Glykogenbildung 215.
 Native Eiweisskörper 29.
 Natriumalkoholat als Verseifungsmittel 94, 97.
 Natriumphosphat, im Harn 417, 477, 527, Einwirkung auf den Stoffwechsel.
 Natriumsdicylat als Chologogum 227.
 Natriumverbindungen, Ausscheidung durch den Harn 481, Vertheilung auf Formelelemente und Säfte 122. Siehe im Uebrigen die verschiedenen Gewebe und Säfte.
 Nebennieren 206.
 Neosin 46.
 Nerven 365, 371.
 Neuridin 367, 370, 384.
 Naurin 105, in Nebennieren 206, in Protagon 367.
 Neurochitin 371.
 Neurokeratin 50, 365, 371.
 Neutralfette s. Fette.
 Nickelsalze; Verhalten zu Amidosauren 66.
 Nieren 416; Beziehung zur Bildung der Harnsäure 441, des Harnstoffes 425, der Hippursäure 452.
 Nikotin; Wirkung auf den Kohlensäuregehalt des Magens 275.
 Nitrate; im Harn 480.
 Nitrobenzaldehyd; Verhalten im Thierkörper 492.
 Nitrobenzoësäure 22, 492.
 Nitrobenzylalkohol 493.
 Nitrocellulose 90.
 Nitrohippursäure 492.
 Nitrophenylpropionsäure; Reagenz auf Zucker 81, 513, Verhalten im Thierkörper 458, 459.
 Nitrosoindolnitrat 300.
 Nitrotoluol; Verhalten im Thierkörper 493
 Nitrotyrosinnitrat 64.
 Nubecula 416, 473.
 Nukleinbasen 48, 49, 108, 111, 115 - 122, im Harn 446.
 Nukleine 48, 108, 110, 114; Beziehung zur Alloxurbasenausscheidung 446, zur Harnsäurebildung 440, 441, zur Phosphorsäureausscheidung 477, Resorption und Ausnutzung 566, Verhalten zu Magensaft 269, zu Pankreassaft 294.
 Nukleinplättchen 158.
 Nukleinsäure 49, 109, 111—113, 114, im Harn 501, Verbindung mit Protamin 379.
 Nuklealbumine 17, 30, in der Galle 227, im Harn 473, 501, in Nieren 416, im Protoplasma 30, 103, in Synovia 197, in Transsudaten 190, 191, 193, Verhalten bei der Pepsinverdauung 30, 268, 399, 407.
 Nukleohiston 17, 103, 113; Beziehung zur Blutgerinnung 164, 167; im Harn 502.
 Nukleon 347, in der Milch 400, 408.
 Nukleosin 112.
 Nukleoproteide 17, 31, 48, 110, 113, in der Leber 208, im Magensaft 263, 264, in der Milchdrüse 393, in Muskeln 342, 344, 364, in Nieren 416, im Pankreas 76, 287, im Protoplasma 103, im Zellkerne 108, 113, Sauerstoffüberträger 7, Verhalten zur Pepsinverdauung 48, 114, 269.
 NYLANDER's Reagenz, s. ALMÉN-BÖTTGER'sche Zuckerprobe.
 OBERMAYER's Indikanprobe 459.
 OBERMÜLLER's Cholesterinreaktion 250.
 Oelsäure 95.
 OERTEL, Diätkur gegen Korpulenz 608.
 Oesophagusfistel 261.
 Olein 93, 95.
 Oligämie 178.
 Oligocythämie 178.
 Oligurie 486.
 Olivenöl; Resorption 317, Wirkung auf Gallenabsonderung 226.
 Onuphin 47.
 Oocyan 389.
 Oorolein 389.
 Opalin 396, 407.
 Opium; Uebergang in die Milch 413.
 Optogramme 373.
 Organe; Gewichtsverlust beim Hungern 577.
 Organcisweiss 585, 586.
 Organische Säuren; Verhalten im Thierkörper 418, 469, 487.
 Ornithin 20, 66, 67, 68, 491.
 Ornithursäure 67, 491.
 Orthoanthrophenylpropionsäure, s. Nitrophenylpropionsäure.
 Osamine der Zuckerarten 73.
 Osazone 72.
 Osmose; Beziehung zur Lymphbildung 189, zur Resorption 320.
 Osmotische Spannung im Blute 160.
 Osone 72.
 Ossein 54, 326, 329.
 Osteomalacie 330, 331.
 Osteosklerose 329.
 Otholithen 376.
 Ovalbumin 17, 21, 22, 387, Verhalten im Thierkörper 132, 388.
 Ovarialcysten 380—383.
 Ovomukoid 46, 388.
 Ovovitellin 17, 384.
 Oxäthylsulfonsäure; Verhalten im Thierkörper 488.
 Oxalat; Wirkung auf Blutgerinnung 125.
 Oxalatsteine 531.
 Oxalsäure; Abstammung 449, im Blute 180, im Harn 449, 528, Verhalten im Thierkörper 449, 487.
 Oxalsäurediathese 449.
 Oxalsaurer Kalk s. Calciumoxalat
 Oxalurie 449.
 Oxalursäure 437, 448.
 Oxamid 19.
 Oxime der Zuckerarten 71.
 Oxonsäure 437.
 Oxybenzoësäure; Verhalten im Thierkörper 491.
 Oxybenzole 490.
 Oxybuttersäure; im Blute 550 Uebergang in den Harn 482, 523.

- Oxydasen 7.
 Oxydationen 1—8, 143, 223, 299, 336, 423, 424, 440, 454, 458, 463, 487, 488—490, 552.
 Oxydationsfermente 6, 134.
 Oxyfettsäuren, im Thierfett 92.
 Oxyfleisssäure 42.
 Oxyhämatin 149.
 Oxyhämocyanin 155.
 Oxyhämoglobin 141; Dissociation 142, 553, Eigenschaften und Verhalten 141—143, Menge im Blute 140, 171, 173—178. in Muskeln 344, Uebergang in den Harn 502, Verhalten zu Magensaft 269, zu Trypsin 295.
 Oxyhydroparakumarsäure 461.
 Oxymandelsäure 463.
 Oxynaphthalin 490.
 Oxynitroalbumin 22.
 Oxyphenylamidopropionsäure, s. Tyrosin.
 Oxyphenyllessigsäure 63, 299, 461.
 Oxyphenylpropionsäure 21, 299, 461.
 Oxyproteinsäure 472, 473.
 Oxyprotosulfonsäure 22, 23.
 Oxyssäuren, Entstehung bei der Fäulnis 299; Uebergang in den Harn 299, 461, in Schweiß 542.
 Ozon im Organismus 3.
 Ozonerreger 143.
 Ozonüberträger 143.
- Palmitin** 95.
 Palmitinsäure 95.
 Palmitinsäureäther 98.
 Pancreatic Casein 294.
 Pankreas 286, 287, Beziehung zur Glykolyse 134, 225, 287, Exstirpation, Wirkung auf Resorption 312, 315, 317—319, auf Zuckerausscheidung 223—225, Ladung 202, Veränderungen während der Sekretion 286, 295.
 Pankreasdiabetes 223, 224.
 Pankreaslab 294.
 Pankreasprotein 76, 287
 Pankreasstoff 287, Absonderung 287, 288, 295, Enzyme 288—292, 294, Wirkung auf Nährstoffe 289—295, 296, 297, 319.
 Parabansäure 117, 437.
 Paraglobulin, s. Serumglobulin.
 Parahämoglobin 142.
 Parakasein 398.
 Parakresol, Entstehung bei der Fäulnis 299, 454, 455.
 Paralbumin 381, 382.
 Paramidophenol 490.
 Paramilchsäure, s. Fleischmilchsäure.
 Paranonin 382.
 Paramyosinogen 341, 343, 344.
 Paranklein, s. Pseudonukleine
 Paraoxyphenyllessigsäure 63, 299, 461.
 Paraoxyphenylpropionsäure 21, 299, 461.
 Paraoxypropylphenon; Verhalten im Thierkörper 493.
 Parapepton 269.
 Paraxanthin 116, 446, 447, im Harn 446, 447.
- Parotis 251.
 Parotisspeichel 253.
 Parovarialeysten 353.
 Pemphigus chronicus 196.
 Penicillium glaucum 61.
 Pentacriuin 539.
 Pentamethylen-diamin, s. Kadaverin.
 Pentosane 75.
 Pentosen 75, Beziehung zur Glykogenbildung 76, 215, im Harn 75, 519, in Pankreas 76, in Nukleinsäuren 111, in Nukleoproteiden 49, 76, 208, 393, Beziehung zur Hippursäureausscheidung 452.
 PENZOLDT, Acetonreaktion 522
 Pepsin 260, 263—266, Eigenschaften 264, Nachweis im Mageninhalt 280, Quantitative Bestimmung 266, 267, Vorkommen im Harn 319, 473, in Muskeln 344, Wirkung auf Eiweiß 266, auf andere Stoffe 269.
 Pepsinähnliche Enzyme 263, 264.
 Pepsinchlorwasserstoffsäure 270.
 Pepsindrüsen 260.
 Pepsinogen 260, 272.
 Pepsinprobe 266, 280.
 Pepsinverdauung 266, 267—270, 276, Produkte derselben 33—39, 268—270.
 Peptochondrin 324.
 Peptone 33—40, bei der Eiweißfäulnis 20, 298, bei der Pepsinverdauung 33—39, 269, bei der Trypsinverdauung 33—39, 293, 294, Assimilation 309—312, Beziehung zur Amylolyse 257, Darstellung 39, 40, Nährwerth 311, 588, Resorption 309—311, Uebergang in den Harn 310, 499, Wirkung auf Magensaftabsonderung 262.
 Peptonplasma 125, 163, Kohlensäurespannung 558.
 Peptonurie 499.
 Perikardialflüssigkeit 191, 192.
 Perilymphe 376
 Peritonealflüssigkeit 191, 194, 195.
 Permeabilität der Blutkörperchen 160.
 Peroxyprotsäure 23.
 Perspiration insensibilis 564.
 PETTENKOFER'sche Gallensäureprobe 228, Respirationsapparat 559, 560
 Pferdemilch 405, 406.
 Pflanzen; chemische Vorgänge in denselben 1, 2.
 Pflanzenzungenmilch 88, 89.
 Pflanzenmyosin 41.
 Pflanzen-saurer Alkalien; Verhalten im Organismus 418, 487.
 Pflanzenschleim 88, 89.
 Pflanzliche Eiweißstoffe 41.
 Pflaumen; Einfluss auf Hippursäureausscheidung 451.
 Pfortaderblut 174, 219, 313
 Pfründner; Kestsätze 607.
 Phaeozymase 375.
 Phascomannit 348.
 Phenactursäure 453, 490.
 Phenole; Ausscheidung durch den Harn 299, 454—461, 490, 493, beim Hungern 302,

- Bestimmung im Harn 456, 459, Einwirkung auf den Harn 457, 494, Entstehung bei der Fäulniss 21, 299, 454, 455, Verhalten im Thierkörper 299, 454, 493.
- Phenolglukuronsäure 455, 493.
- Phenolschwefelsäure; im Harn 454—457, 493, im Schweisse 542.
- Phenylalanin 65, s. Phenylamidpropionsäure.
- Phenylamidoessigsäure; Verhalten im Thierkörper 491.
- Phenylamidopropionsäure 21, Verhalten im Thierkörper 489, 491.
- Phenyllessigsäure; Entstehung bei der Fäulniss 21, 299, Verhalten im Thierkörper 453, 490, 491.
- Phenylglukosazon 72, 80.
- Phenylhydrazinprobe 72, 80, im Harn 511.
- Phenylaktosazon 401.
- Phenylpropionsäure; Entstehung bei der Fäulniss 21, 299, 452, Verhalten im Thierkörper 452, 490.
- Philothion 5.
- Phlebin 139.
- Phlorhizin 221, 521.
- Phlorhizindiabetes 221.
- Phloroglucin als Reagenz 76, 281, 519.
- Phosphatdiabetes 478.
- Phosphate; im Harn 417, 476—479, 495, 527—529. Siehe im Uebrigen die verschiedenen Phosphate.
- Phosphatsteine 531.
- Phosphoglykoproteide 48.
- Phosphorfleischsäure 347, 354, in der Milch 400, im Harn 473, Beziehung zur Kohlensäure und Milchsäurebildung 354, zur Muskelarbeit 359, 361.
- Phosphorhaltige Verbindungen im Harn 473.
- Phosphorsäure; Ausscheidung durch den Harn 476—478, 483, Entstehung bei Muskelarbeit 357, physiologische Bedeutung 123.
- Phosphorvergiftung; Einwirkung auf Ammoniakausscheidung 425, Harnstoffausscheidung 425, Milchsäureausscheidung 350, 470, Fettdegeneration als Folge davon 209, 334, Veränderungen des Harnes 350, 425, 524.
- Photomethämoglobin 146.
- Phrenosin 368.
- Phtalsäure; aus Cholalsäure 231, Verhalten im Thierkörper 489.
- Phylloporphyrin 140.
- Phymatorlusin 538, im Harn 505.
- Physetolsäure 99.
- Phytosterine 249.
- Phytovitellin 41.
- α -Picolin; Verhalten im Thierkörper 492.
- Pikrinsäure; Reagenz auf Eiweiss 26, 500, auf Kreatin 435, auf Zucker 81, 513.
- Pilokarpin; Einwirkung auf Absonderung von Darmsaft 284, auf Kohlensäureausscheidung im Magen 275, auf Absonderung von Schweiss 542, von Speichel 258, Wirkung auf Harnsäureausscheidung 439.
- Pilze, Glykogen darin 212.
- Piperazin; Lösungsmittel für Harnsäure 443.
- Piperidin 443.
- PIRRA's Tyrosinprobe 63.
- Placenta 391.
- Plasma, s. Blutplasma.
- Plasmosehise 163.
- Platin 108, 115.
- PLATTNER; krystallisirte Galle 228.
- Plethora polyæthæmica 177.
- Pleuraflüssigkeit 191, 193.
- Poikilocytose 178.
- Polarisationsprobe 512.
- Polyæthämie 177, 182.
- Polyperrythrin 539.
- Polysaccharide 86.
- Polyurie 485.
- Pourple Cruorin 144.
- Präglobulin 103, 114, 164.
- Präputialsekret 540.
- Propepsin 272.
- Propylamin; Lösungsmittel für Harnsäure 443.
- Propylbenzol; Verhalten im Thierkörper 490.
- Propylenglykol; Beziehung zur Glykogenbildung 215.
- Prostatakonkremente 380.
- Prostatasekret 377, 378.
- Prostethische Gruppe 49.
- Protagon 107, 199, 366, 367, 371.
- Protamin 23, 58, 59, 68, 379.
- Proteide 17, 43, s. im Uebrigen die verschiedenen Proteingruppen.
- Protein; Beziehung zu den Albuminaten 32.
- Proteinchromogen 20, 293, 294.
- Proteinstoffe 16—60, s. die verschiedenen Proteinstoffe.
- Proteosen 35.
- Prothrombin 129, 164, 165, 166.
- Protogelatose 56.
- Protogen 33.
- Protokatechusäure; Verhalten im Thierkörper 457.
- Protone 59.
- Protoplasma 101.
- Protoplasmagifte und Eiweisszerfall 421.
- Prottsäure 345.
- Pseudofruktose 73.
- Pseudohämoglobin 139, 144.
- Pseudonucin 46, 382, in Ascitesflüssigkeit 194, in der Gallenblase 243.
- Pseudonukleine 30, 109, aus Kasein 268, 399, 407, aus Vitellin 384, Ausnutzung und Resorption 294, 566.
- Pseudonukleinsäure 169.
- Pseudotagatose 73.
- Pseudoxanthin 347.
- Psttaeocofulvin 539.
- Psychisches Moment der Absonderung 261, 288.
- Psyllosteryläther 540.
- Psyllosteryllalkohol 540.
- Ptyomaine 13, 20, im Harn 473, 525.
- Ptyalin 255, Verhalten zu Salzsäure 257, 274, 295, Wirkung auf Stärke 255—257.
- Pulmoweinsäure 560.
- Purin 115.
- Purinbasen 111, 115, s. auch Nukleinbasen.
- Purinkern 115, 116.
- Purpur 539.

- Putrescin 13, im Darne 525, im Harn 473, 525.
- Pyin 193, 198, 200.
- Pyinsäure 200.
- Pylorusdrüsen 260.
- Pylorussekret 273.
- Pyocyanin 200, im Schweisse 543.
- Pyogenin 199, 368.
- Pyosin 199, 368.
- Pyoxanthose 200.
- Pyridin; Verhalten im Thierkörper 494.
- α -Pyridinkarbonsäure 490, 492.
- α -Pyridinursäure 492.
- Pyromucinornithursäure 492.
- Pyromukursäure 492.
- Pyroschleimsäure 492.
- Q**
- Quadrirate 443, 527.
- Quecksilbersalze; Uebergang in Milch 413, in Schweiss 543. Wirkung auf Ptyalin 257, auf Trypsin 293.
- Quelle der Muskelkraft 359—361.
- Quercit 76, Beziehung zur Glykogenbildung 215, Querscheiben des Muskels 339.
- Quotient; respiratorischer 336, 359, 569, 599.
- R**
- Rachitis; Knochen 329, 330, 331.
- Rachen; Verhalten zu Speichel 257.
- Raffinose 86.
- Rahm 405.
- Reduktionsprozesse 1, 2, 5, 7, 235, 301, 336, 451, 465, 488.
- Reduzierende Substanzen; Entstehung bei Fäulniss und Gährung 5, 301. Vorkommen im Blute 5, 134, im Darne 301, 465, im Harn 470, in Transsudaten 192, 196.
- REICHERT MEISSL'S Zahl 97.
- Reis; Beziehung zu den Exkrementen 312.
- Reinthiermilch 405.
- Resacetophenon; Verhalten im Thierkörper 493.
- Reservecellulose 90.
- Resorption 309—320, Einwirkung auf Fäulnisvorgänge im Darne 303, 304.
- Respiration; des Hühneries 390, der Pflanzen 2, s. im Uebrigen die Chemie der Athmung, Kap. 17, und der Gaswechsel.
- Respiratorischer Quotient 336, 359, 569, 599.
- Retikulin 17, 56, 321.
- Retina 372.
- Rettig; Verhalten zu Speichel 257.
- Reversion 83.
- REYNOLD, Acetonreaktion 521.
- Rhamnose 69, 76; Beziehung zur Glykogenbildung 76, 215.
- Rheum; Einwirkung auf den Harn 494, 508.
- Rhodanalkali; im Harn 472, im Magensaft 263, im Speichel 253, 254.
- Rhodizonsäure 348.
- Rhodophan 374.
- Rhodopsin 372.
- Ribose 76.
- Ricinussamen 14.
- Riechstoffe im Harn 494.
- Rippenknorpel 325.
- ROBERT'S Methode zur Zuckerbestimmung 517.
- Roggenbrod; Ausnutzung im Darne 312, 315.
- Rohrzucker 83, 84; Inversion 217, 269, 296, 313, Kalorienwerth 571, Resorption 313, Verhalten zu Darmsaft 285, zu Magensaft 269.
- ROSENBACH'S Gallenfarbstoffprobe 507, Harnprobe 524.
- ROVIDA'S hyaline Substanz 103, 138, 157, 199.
- RUBNER, Zuckerprobe 80, 519.
- Rübel; Fütterung damit 333.
- Ruhe; Stoffwechsel 354, 355—359, 599.
- S**
- Saccharin; Beziehung zur Glykogenbildung 215.
- SACCHSE, Zuckerbestimmungsmethode 80.
- Saccharogen; in der Milchdrüse 413.
- Säureamide; Verhalten im Thierkörper 487.
- Säuren, organische; Verhalten im Thierkörper 418, 469, 487.
- Säurestarre 353.
- Säurezahl 97.
- Salicylsäure; Einwirkung auf Pepsinverdauung 268, auf Stoffwechsel 594, auf Trypsinverdauung 293, Verhalten im Thierkörper 491.
- Salicyl-saures Natrium; Wirkung auf Gallenabsonderung 227.
- Salicylsulfonsäure als Eiweissreagenz 26, 497.
- SALKOWSKI, Cholesterinreaktion 249.
- SALKOWSKI-LUDWIG, Harnsäurebestimmungsmethode 444.
- Salmiak; Wirkung auf Stoffwechsel 594.
- Salmün 58, 379.
- Salmonukleinsäure 111.
- Salpater; Einwirkung auf den Stoffwechsel 594.
- Salze; siehe die verschiedenen Salze.
- Salzplasma 125.
- Salzsäure, siehe Chlorwasserstoffsäure.
- Samandarin 541.
- Samen 377.
- Samenfäden 378, 379.
- Santonin, Einwirkung auf den Harn 494, 508.
- Saponifikation der Neutralfette 94, 97, 290, 296, 315, 316—319.
- Sarkin, siehe Hypoxanthin.
- Sarkolemma 338.
- Sarkomelocain 538.
- Sarkomelaminsäure 538.
- Sarkosin 345; Verhalten im Thierkörper 487.
- Sauerstoff; Aktivierung desselben 4—8, 143; im Blute 546, 552—556, im Darne 300, in der Lymphe 185, 550, im Magen 275, in der Schwimmblase der Fische 559, in Sekreten 550—551; in Transsudaten 551, Bindung des Sauerstoffes im Blute 141, 546, 553, 555—557, Tension desselben im Blute 553—557, in der Exspirationsluft 554—555, Wirkung auf die Tension der Kohlensäure 558, Kalorienwerth bei Verbrennung verschiedener Nährstoffe 570.

- Sauerstoffaufnahme; bei Arbeit und Ruhe 355, 359, beim Hungern 576, 578, durch die Haut 543.
- Sauerstoffmangel; Wirkung auf Eiweisszerfall 350, 357, 358, 421, auf Milchsäureausscheidung 350, 470, auf Zuckerausscheidung 350.
- Sauerstoffmenge, spezifische 556.
- Sauerstoffüberträger G, 7, 143.
- Sauerstoffzehrung im Blute 145, 547.
- Schafmilch 405, 406.
- Schalenhaut der Hühnereier 50, 389.
- Scheinfütterung 261.
- Schellfisch 363.
- SCHERER. Inositprobe 348, Reaktion auf Leucin 62, Tyrosin 64.
- SCHIFF, Reaktion auf Cholesterin 250, auf Harnsäure 444, auf Harnstoff 426.
- Schilddrüse 203—206.
- Schildkröte, Knochen 327.
- Schildplatt 50, 540.
- Schlaf, Stoffwechsel 597.
- Schlangengift 14; Beziehung zur Blutgerinnung 162, 167, 168.
- Schleim, der Galle 227, 241, des Harnes 416, 473, 501, der Synovia 197.
- Schleimdrüsen 44, 251.
- Schleimgewebe 322.
- Schleimsäure 83, 88, 400, Beziehung zur Glykogenbildung 215.
- Schleimstoff, siehe Mucin.
- Schmalz; Resorption 317.
- Schmelz 331.
- Schmetterlinge; Farbstoffe in den Flügeln 428, 539.
- Schneckenmucin 44.
- SCHREINER'sche Base 378.
- Schwefel; in Eiweissstoffen 18; s. im Uebrigen die verschiedenen Proteinstoffe; im Harn 358, 472; Ausscheidung von Schwefel bei der Arbeit 358, 472, bei Sauerstoffmangel 472, neutraler und saurer Schwefel im Harn 472, Verhalten im Organismus 473, 488.
- Schwefelmethämoglobin 147.
- Schwefelsäure; Aetherschwefelsäure und Sulfatschwefelsäure im Harn 451, 455, 480, Ausscheidung bei der Arbeit 358, durch den Harn 417, 480, durch den Schweiß 542, 543, Bestimmung 480, Verhalten zur Stickstoffausscheidung 358, 480, 566; Wirkung auf Pepsinverdauung 267.
- Schwefelwasserstoff; bei der Darmaffluiss 299, 301, im Harn 472.
- Schweinefett, Resorption 317.
- Schweinefleisch 363.
- Schweinemilch 406.
- Schweiß 541—543, Absonderung 541, Einwirkung auf den Harn 418, 419, 485.
- SCHWEITZER's Reagenz 90.
- Schwimmbase der Fische; Gase 559; Guanin 119.
- Sclerotica 376.
- Scyllit 201.
- Seymool 228.
- Seymolschwefelsäure 228.
- Sebacinsäure 95.
- Sedimente, siehe Harnsedimente.
- Sedimentum lateritium 417, 443, 527.
- Sedimentierung der Blutkörperchen 137.
- Seehundfett 99.
- Schnemucin 44, 321.
- Schnenscheidenflüssigkeit 197.
- Selbtpurpur 372.
- Schroth 372.
- Seidenleim 58.
- Seifen; im Blutserum 133, Chylus 185, 315. Eiter 199, Exkrementen 305, 306, Galle 227, 239, Bedeutung für die Emulgierung der Fette 291, 296, 316, 319.
- Selbstverdauung des Magens 279.
- SELWAXOFF; Reaktion auf Lävulose 82, 518.
- Semiglutin 56.
- Seminose, s. Mannose.
- Senfö; Wirkung auf Pankreassaftabsonderung 288.
- Senna, Einwirkung auf den Harn 494, 508.
- Serin 17, 58.
- Sericoïn 58.
- Serin 58.
- Serine 132.
- Serolin 133.
- Seröse Flüssigkeiten 189—197.
- Serum; s. Blutserum.
- Serumalbumin 17, 131, Nachweis im Harn 495; quantitative Bestimmung 133, 500, Resorption 309, Verhalten im Thierkörper 132, 388.
- Serumglobulin 17, 130, Beziehung zur Blutgerinnung 164, Nachweis im Harn 495, quantitative Bestimmung 131, 500.
- Serumkasein s. Serumglobulin.
- Sinistrin, thierisches 48.
- Sinkalin 105.
- Skatol 21, 299, 300, Entstehung bei der Faulnis 21, 299, 454, 460, Verhalten im Thierkörper 299, 454, 460, 490.
- Skatolamidessigsäure 21.
- Skatolessigsäure 21.
- Skatolfarbstoffe 460.
- Skatolkarbonsäure 460.
- Skatoxyl 299, 460.
- Skatoxyglukuronsäure 460, 494.
- Skatoxylschwefelsäure 454, 460, im Schweiß 542.
- Skeletine 57.
- Skelett, in verschiedenen Altern 329.
- Smegma præputii 540.
- SMITH, Gallenfarbstoffprobe 508.
- Soldaten; Verpflegung 606, 607.
- Spaltungsprozesse, Allgemeines 1, 2, 8; siehe die verschiedenen Enzyme und Fermente.
- Spargeln, Riechstoffe im Harn 494.
- Speckhaut 161.
- Speichel 252—260; Absonderung 258, 259, gemischter Speichel 254, physiologische Bedeutung 259, Verhalten im Magen 259, verschiedene Arten von Speichel 252, 253, Wirkung 257, Zusammensetzung 258.
- Speicheldiastase; s. Ptyalin.
- Speicheldrüsen 251.

- Speichelkonkremente 259.
 Spektrophotometrie 154, 155.
 Sperma 58, 377—379.
 Spermakristalle 378.
 Spermatin 379.
 Spermatoceleflüssigkeit 195.
 Spermatozoen 378, 379.
 Spermün 378.
 Sphygmogenin 206.
 SPIEGLER's Reagenz 497.
 Spinnengift 14.
 Spinnenekremente, Guanin darin 119.
 Spirographin 46.
 Spirogyra, Züchtungsversuche 123.
 Spongin 17, 57.
 Stäbchen der Retina, Farbstoffe 372, 373
 Stärke 86; hydrolytische Spaltung durch Darm-
 saft 285, durch Pankreassaft 289, durch
 Speichel 255, 256, Kalorienwerth 571.
 Resorption 313, 314, Verhalten im Magen
 374.
 Stärkecellulose 86.
 Stärkegranulose 86.
 Steapsin 290.
 Stearin 94, Resorption 317.
 Stearinsäure 94.
 Sterkobilin 235, 306, 465.
 Sterkorin 250.
 Stethal 98.
 Stickoxydhämoglobin 147.
 Stickstoff, freier im Blute 546, im Darne 301,
 im Magen 275, in Sekreten 551, in Trans-
 sudaten 551; gebundener Stickstoff, Menge
 desselben in Darmausleerungen 565, im
 Fleische 363, 567, im Harne 422, Bestimmung
 im Harne 428, 432.
 Stickstoffausscheidung, bei Arbeit und Ruhe
 577, 579, 598, beim Hungern 574, 575,
 bei verschiedener Nahrung 583—593, durch
 den Darm 312, 565, durch Harn 422, 477,
 480, 564—566, durch Harngebilde 565,
 durch Schweiß 542, 565, Beziehung zur
 Phosphorsäureausscheidung 477, zur Schwefel-
 säureausscheidung 480, 566, zur Ver-
 dauungsarbeit 481, 565, 587.
 Stickstoffleitzit 565.
 Stickstoffgleichgewicht 565, bei verschiedener
 Nahrung 584, 586, 590, 592.
 Stier; Spermatozoen 379.
 Stör; Sperma 58, 379.
 Stoffwechsel; Abhängigkeit von der Ausseu-
 temperatur 600, in verschiedenen Altern
 597, bei Arbeit und Ruhe 357—361, 598,
 599, bei verschiedenen Geschlechtern 596,
 beim Hungern 573—578, bei verschiedener
 Nahrung 583—598, im Schlafe und Wachen
 600, Berechnung der Grösse des Stoff-
 wechsels 566—570, 578.
 STOEK'S Reduktionsflüssigkeit 144.
 STORVIS' Gallenfarbstoffreaktion 508.
 Streptococcus, Verhalten zu Magensaft 278.
 Stroma der Blutkörperchen 138, des Mus-
 kels 342.
 Stromafibrin 139.
 Strontiumsalze und Blutgerinnung 125.
 Struma 205.
 Strychnin, Uebergang in den Harn 494.
 Sturin 58, 68, 379.
 Stutenmilch 405, 406.
 Sublingualdrüse 251, Speichel 253.
 Submaxillarisdrüse 251, Speichel 252.
 Submaxillarmucin 44—46.
 Sulfone; Verhalten im Thierkörper 488.
 Sulfonsäuren; Verhalten im Thierkörper 488.
 Sulfonalintoxikation; Harn dabei 504.
 Sumpfgas, im Darne 299, 301, bei der Fäul-
 niss 20, 53, 299, 301, bei Gährung der
 Cellulose 301, bei Zersetzung des Lecithius
 106, 301.
 Sympathieusspeichel 252.
 Synovia 197.
 Synovin 197.
 Synthesen 1, 2, von Aetherschweifelsäuren 299,
 454, 458, 460, 493, von Eiweiss 24, von
 gepaarten Glukuronsäuren 455, 460, 471,
 488, 493, von Harnsäure 437, 440, von
 Harnstoff 420, 423, 424, von Hippursäure
 2, 451, von Zuckerarten 73, 77.
 Syntonin 32, 342, Kalorienwerth 571, 572.
 Tagatose 73.
 Talonsäure 83.
 Talose 83.
 Tatarweiss 386.
 Taurin 233, 234, Verhalten im Thierkörper
 487.
 Taurocholsäure 230, Menge in verschiedenen
 Gallen 241, 242, Vorkommen in Mekonium
 307, Zersetzung im Darne 301, eiweiss-
 fällende Wirkung 26.
 Taurokarbaminsäure 487.
 TEICHMANN'sche Krystalle 150, 504.
 Tension der Kohlensäure; im Blute 555—558,
 in Geweben 559, in der Lymphe 185; des
 Sauerstoffes im Blute 552—557.
 Terpenglukuronsäure 493.
 Terpentinöl; Einwirkung auf Gallenabsouder-
 ung 226, auf den Harn 493—494, Ver-
 halten im Thierkörper 493.
 Tetain 14.
 Tetromerythrin 155, 539.
 Tätigkeitswechsel der Organe 183.
 Thallin, Einwirkung auf den Harn 494.
 Thee, Einwirkung auf den Stoffwechsel 595.
 Theobromin 116, Verhalten im Thierkörper
 446.
 Theophyllin 116, Verhalten im Thierkörper
 446.
 Thioalkohole, Verhalten im Thierkörper 488.
 Thioglykolsäure, Verhalten im Thierkörper 488.
 Thiomilchsäure 51.
 Thiophen; Verhalten im Thierkörper 492.
 Thiophensäure; Verhalten im Thierkörper 492.
 Thiophensäure 492.
 Thränen 376.
 Thrombin 128, 129, 164—167.
 Thrombosin 165.
 Thymin 112.
 Thyminsäure 112.

- Thymus 203, Beziehung zur Allantoinauscheidung 450.
 Thyrous-nukleinsäure 111.
 Thyreoantitoxin 204.
 Thyreoidea 203—206, Beziehung zum Eiweisszerfall 204.
 Thyreoprotein 204.
 Thyreoproteine 203.
 Tjufikose 400.
 Todtenstarre des Muskels 339, 352.
 TOLLENS', Reaktion auf Pentosen 519.
 Toluhydrochinon 462.
 Toluol; Verhalten im Thierkörper 451, 490.
 Tolursäure 491.
 Toluylendiaminvergiftung 247.
 Toluylsäure 491.
 Tonus, chemischer der Muskeln 354.
 Toxalbumin 15, Beziehung zur Blutgerinnung 162.
 Toxine 13, 207.
 Transsudate 189—197, 551.
 Traubenmole 391.
 Trauhensäuren; Verhalten im Thierkörper 487.
 Traubenzucker 78—82, im Blute 134, 174, 219, 220—224, im Harn 180, 221, 470, 508—518; in der Lymphe 185, in Muskeln 349, Darstellung 81, Kalorienwerth 571, Nachweis 81, 509—513; Reaktionen 79—81, Resorption 313, 314, quantitative Bestimmung im Harn 513—518.
 Trehalose 86.
 Tribromamidobenzoesäure 22.
 Tribomessigsäure 22.
 Tricalciumkasein 397.
 Trichloräthylglukuronsäure, s. Urochloral-säure.
 Trichlorbutylalkohol, Verhalten im Thierkörper 489.
 Trichlorbutylglukuronsäure 489.
 Trichloressigsäure, Reagenz 26, 28.
 Trichlorpurin 116.
 Trinitroalbumin 22.
 Triolein 95.
 Tripalmitin 95.
 Trippelphosphat; in Harnsedimenten 527, 529, in Harnsteinen 530, 531.
 Tristearin 94.
 Trocknendes Fett im Thierreich 96.
 TROMMER'sche Zuckerprobe 79, 509, Verhalten zu Glukuronsäure 471, zu Harnsäure 444, zu Kreatinin 435.
 Tropenbewohner; Stoffwechsel 601.
 Trypsin 288, 291, Einwirkung auf Eiweiss 292, auf andere Stoffe 294.
 Trypsinverdauung 292, Einwirkung verschiedener Umstände auf dieselbe 293, Produkte 20, 67, 68, 293.
 Trypsinzymogen 291, 295.
 Tryptophan 20, 293, 294.
 Tubo-ovariälestest 353.
 Tunicin 536.
 Turacin 539.
 Turaeoverdin 539.
 Typhlotoxii 14.
 Tyrosin 63, im Harn 524, in Sedimenten 524, 529, Nachweis 65, 524, Ursprung 20, 21, 63, 299, Verhalten bei der Fäulnis 299, 452, 454, Verhalten im Thierkörper 489, 491.
 Tyrosin-schwefelsäure 63.
 Ueberfärbissen der Haut 543, 544.
 UFFELMANN, Reagenz auf Milchsäure 281
 ULTMANN, Gallenfarbstoffprobe 508.
 Unterschweifige Säure im Harn 473, 488.
 Uramie; Galle 243, Mageninhalt 280, Schweiss 542.
 Uramidobenzoesäuren 492.
 Uramidosäuren 487.
 Urate 443, in Sedimenten 417, 527, 528.
 Uride 19, 437, 450.
 Urometer, nach ESBACH 433.
 Urethan, s. Karbaminsäureäthylester 433.
 Uricacidämie 181.
 Urobilin 463, 464—469; Beziehung zu Bilirubin 235, 245, 465, zu Choleletin 463, zu Hämatin 245, 465, zu Hämatoporphyrin 152, 465, zu Hydrobilirubin 235, 465.
 Urobilinkiterus 466.
 Urobilinogen 463, 467.
 Urobilinodin 465.
 Urocaninsäure 474.
 Urochloralsäure 471, 488.
 Urochrom 463, 464.
 Urocyain 463.
 Uroerythrin 463, 469.
 Urofuscolämatin 505.
 Uroglaucin 463.
 Urohämatin 464.
 Urolencinsäure 463.
 Uromelanin 463.
 Urometer 419.
 Uronitrotoluolsäure 494.
 Urophaein 463.
 Uroscin 464, 505.
 Urorubin 464.
 Urorubrohämatin 505.
 Urospektin 504.
 Urostalithe 532.
 Uroxonsäure 437.
 Uroxanthin 458.
 Urrhodin 464.
 Uterinmilch 391.
 Valeriansäure 19.
 Vegetarier; Ernährung 591, 604, Exkremente 305.
 Verbrennungswärme der Nährstoffe 571, 572.
 Verdaulichkeit der Nährstoffe 276, 277, 312, 315, 317.
 Verdauung 251—320.
 Verdauungslenkoeytose 179, 438.
 Vernix caseosa 540.
 Verseifung der Fette, s. Saponifikation.
 Verseifungszahl 97.
 Vesikatorblasen 196.
 VITALI; Eiter-Blutprobe 503.

- Vitellin 17, im Eidotter 384, im Protoplasma 103.
 Vitellolutein 386.
 Vitellorubin 386.
 Vitellosen 35.
- Wachs**; bei Pflanzen 99, 540.
 Wärme; Einwirkung auf den Stoffwechsel 596, 600.
 Wärmeentwicklung bei Pflanzen 2.
 Wärmeverluste durch die Haut 543, 596.
 Wallrath 98.
 Wallrathöl 98.
 Wasser; Ausscheidung durch den Harn 484 bis 486, 564, durch die Haut 541, 564, beim Hungern 576, Bedeutung für den Thierkörper 579, Gehalt der Organe an Wasser 579, Mangel daran in der Nahrung 579.
 Wasserstoff, bei Fäulnis- und Gärungsvorgängen 8, 299, 301.
 Wasserstoffhyperoxid, im Harn 483, bei Oxydationen 6, Zersetzung durch Enzyme 11.
 Wassertrinken, Einwirkung auf Ausscheidung von Chloriden 474, von Harnsäure 439, von Harnstoff 598, Wirkung auf Fettsatz 594, auf Harnabsonderung 484, 485.
 WEIDEL, Nanthinreaktion 118.
 Weinsäure, Beziehung zur Glykogenbildung 215, Uebergang in den Schweiß 543, Verhalten im Thierkörper 487.
 Weizenbrot, Resorption 312.
 Weingerdrehung 74.
 WEYL, Kreatininreaktion 435.
 Wisnuth, Uebergang in die Milch 413.
 Wollfett 250, 541.
 WORM-MÜLLER, Zuckerprobe 510.
- Xanthin** 116, 118, im Harn 446, in Harnkonkrementen 532, in Harnsedimenten 529, Nachweis und quantit. Bestimmung 121, 122, 448.
 Xanthinsteine 532.
 Xanthinstoffe s. Nukleinbasen.
 Xanthokreatinin 347, 357, 436.
 Xanthophan 374.
 Xanthoproteinsäure 26.
 Xanthoproteinsäurereaktion 26.
 Xanthorhamnin 76.
 Xylol, Verhalten im Thierkörper 491.
 Xylose 76, 90, Beziehung zur Glykogenbildung 76, 215.
- Zähne** 331.
 Zahngewebe 331.
 Zahnstein 259.
 Zapfen der Retina; Farbstoffe 374.
 Zelle, thierische 100—124.
 Zellbestandtheile; primäre und sekundäre 101.
 Zellfibrinogen 114.
 Zellglobuline 102, 138.
 Zellkern 108, Beziehung zur Faserstoffgerinnung 158, 163.
 Zellmembran 104.
 Ziegenmilch 405, 406.
 Zimmtsäure; Verhalten im Thierkörper 451.
 Zink; in der Galle 240, der Leber 212, Uebergang in die Milch 413.
 Zoonerythrin 539.
 Zoorubin 539.
 Zoofulvin 539.
 Zucker; Beziehung zur Arbeit 355, 359, 360, Entstehung aus Fett 219, 360, aus Pepton 219, Verhalten nach subkutaner Einverleibung 217, zu Blutkörperchen 160, s. im Uebrigen die verschiedenen Zuckerarten.
 Zuckerbildung; in der Leber 218—220, 222—224, nach Pankreusextirpation 223—224.
 Zuckerharnruhr, s. Diabetes.
 Zuckerproben im Harn 509—513.
 Zuckersäure 71, 470, Beziehung zur Glykogenbildung 215.
 Zuckerstich 222.
 Zwiebeln; Verhalten zu Speichel 257.
 Zymase, aus Hefe 10.
 Zymogene, s. die verschiedenen Enzyme.
 Zymoplastische Substanzen 164, 166, 167.

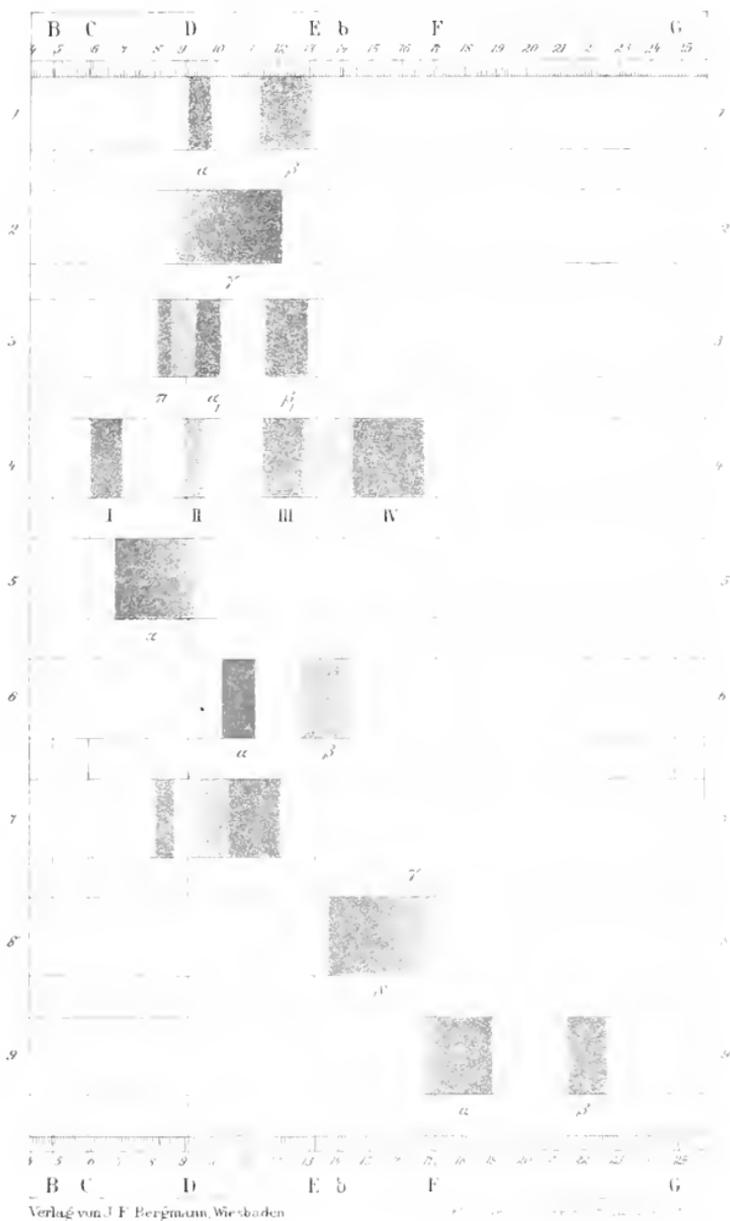
Erklärung der Spektraltafel.

Erklärung der Spektraltafel.

Fig. 1. Absorptionsspektrum einer Lösung von *Oxyhämoglobin*.

- | | | |
|------|---|--|
| - 2. | - | einer Lösung von <i>Hämoglobin</i> , durch Einwirkung einer ammoniakalischen Ferrotartratlösung auf eine Oxyhämoglobinlösung erhalten. |
| „ 3. | - | einer schwach alkalischen Lösung von <i>Methämoglobin</i> . |
| „ 4. | „ | einer Lösung von <i>Hämatin</i> in oxalsäurehaltigem Aether. |
| „ 5. | - | einer alkalischen Lösung von <i>Hämatin</i> . |
| „ 6. | - | einer alkalischen Lösung von <i>Hämochromogen</i> , durch Einwirkung einer ammoniakalischen Ferrotartratlösung auf eine alkalische Hämatinlösung erhalten. |
| „ 7. | - | einer sauren Lösung von <i>Hämatoporphyrin</i> . |
| „ 8. | - | einer ammoniakalischen Lösung von <i>Urobilin</i> nach Zusatz von Chlorzinklösung. |
| - 9. | „ | einer Lösung von <i>Lutein</i> (Eigelb, Aetherextrakt). |

HAMMARSTEN, PHYSIOLOGISCHE CHEMIE.





QP51A

H182

Hammarsten

1899

L. d. Physiologischen Chemie

QP51A

H182

1899

