

giebt das rohe Bromproduct mit Kali geschmolzen anfangs Pyrrol, später viel Ammoniak, und aus der mit Essigsäure angesäuerten Schmelze entweicht Schwefelwasserstoff und Methylmercaptan, sodann gehen beim Destilliren in reichlichen Mengen Skatol und Indol über. In einem Versuche, wo ich 3 g des Bromkörpers mit 30 g Kalihydrat 5 Minuten lang geschmolzen habe, erhielt ich das Skatol in reinem Zustande als pikrinsaures Salz.

Gelegentlich meiner Untersuchungen über die Zersetzung des Eiweisses durch die anaëroben Spaltpilze habe ich in Uebereinstimmung mit E. Salkowski gezeigt, dass in dem Eiweissmolekül 3 aromatische Gruppen, nämlich: das Tyrosin, die Phenylamidopropionsäure und die Skatolelessigsäure enthalten sind¹⁾. Leim unterscheidet sich unter anderem dadurch von Eiweiss, dass er nur eine aromatische Gruppe, d. h. die Phenylamidopropionsäure in seinem Molekül enthält. Aus der Skatolelessigsäure können durch Oxydation Skatolcarbonsäure, Skatol und Indol entstehen und es ist interessant, dass die Muttersubstanz der Indigogruppe, wahrscheinlich auch die Muttersubstanz vieler thierischer Farbstoffe ist. Selbstverständlich bedarf es noch weiterer Beweise für diese Hypothese. Die Hauptschwierigkeit bildet die Isolirung des Proteïnochromogens in reinem Zustande. Ich setze jedoch diese Untersuchungen fort und habe Grund zu hoffen, dass meine Bemühungen nicht erfolglos sein werden. Die Spaltung des Eiweiss durch das Pancreas hätte dann nicht als ausschliesslichen Zweck die Verdauung, d. h. die Auflösung des Eiweissmoleküls in einfachere Verbindungen, die dann in den Geweben bis zu den Endproducten des Stoffwechsels verbrannt werden. Es würden vielmehr dabei auch Producte gebildet, wie speciell das Proteïnochromogen, das zum Aufbau der Gewebestheile, wie des Blutfarbstoffes und der anderen thierischen Pigmente direct verwendet wird.

Petersburg, im März 1895.

126. F. Röhmann und W. Spitzer: Ueber Oxydationswirkungen thierischer Gewebe.

(Eingegangen am 23. März.)

Neben leicht verbrennlichen »autoxydablen« Körpern werden im Thierkörper bei Körpertemperatur durch molecularen Sauerstoff schwer verbrennliche »dysoxydable« Körper (Fette, Kohlehydrate, Eiweisskörper) oxydirt, die man bisher ausserhalb des Körpers nur durch energischere Oxydationsmittel zu zerstören vermag. Zur Erklärung

¹⁾ Vgl. hierüber M. Nencki u. L. Selitrenny im Monatsh. f. Chem. 1889, 10, 506 u. 908.

dieser Thatsache ist man — wenn man von den geistvollen aber nur auf Hypothesen aufgebauten Erklärungsversuchen Pflüger's absieht — ausgegangen von einigen Reactionen, bei denen durch die Wirkung gewisser anorganischer Körper, ähnlich wie im Organismus, schwer oxydirbare Körper bei Körpertemperatur durch molecularen Sauerstoff oxydirt werden.

So hatte Hoppe-Seyler¹⁾ beobachtet, dass Palladiumwasserstoff bei Anwesenheit von molecularem Sauerstoff Jodkalium, Indigolösung, angeblich auch Ammoniak oxydirt und hieraus geschlossen, dass der aus dem Palladiumwasserstoffblech entweichende »nascirende« Wasserstoff im Stande sei, ein Sauerstoffmolekül in der Weise zu zerlegen, dass zwei Wasserstoffatome sich mit einem Sauerstoffatome vereinigen, während gleichzeitig das andere, weil in atomistischem Zustande befindlich, die etwa vorhandenen schwer verbrennlichen Körper oxydirt. Hiernach erklärt Hoppe-Seyler auch die Oxydation im Thierkörper durch die Entstehung von Wasserstoff oder stark reducirenden organischen Verbindungen.

Gegen diese Hypothese und ihre Begründung hat M. Traube²⁾ wichtige Bedenken erhoben.

M. Traube selbst stützt sich zur Erklärung der oxydativen Wirkung des Organismus auf die sogenannten katalytischen Oxydationen.

Durch gewisse, an sich schwer oxydirbare Metalle, besonders in fein vertheiltem Zustande, oder durch gewisse Metallsalzlösungen werden bekanntlich die Sauerstoffatome des Sauerstoffmoleküls oder gewisser sauerstoffhaltiger Verbindungen, wie Wasserstoffsperoxyd, chlorsaures Kalium u. a. »erregt«, d. h. befähigt, bei gewöhnlicher Temperatur schwer oxydirbare Körper zu oxydiren. Der »Sauerstoff-erreger« erleidet hierbei keine Veränderung; er befindet sich zu Beginn und zu Ende der Reaction in demselben Zustande.

Man hat sich — wie beiläufig bemerkt sein mag — diesen Vorgang der Sauerstofferregung so vorgestellt, dass der Erreger reducirend auf den Sauerstoff abgebenden Körper, »den Sauerstoffgeber«, wirke, es bilde sich hierbei vorübergehend ein Oxyd, das von dem zu oxydiren Körper, »dem Sauerstoffnehmer«, wieder reducirt werde. So einleuchtend diese Erklärung im ersten Augenblick erscheint, so ist sie doch vielleicht nicht richtig. Es ist wahrscheinlicher, dass der Sauerstoff in einer anderen, uns zur Zeit allerdings noch nicht verständlichen Weise bei Gegenwart von Wasser lockernd auf die Atome des Sauerstoffgebers wirkt. Aus dieser Lockerung wird ein Abreißen der Sauerstoffatome durch die Zugwirkung, welche gleichzeitig der Sauerstoffnehmer vermöge seiner Affinität zum Sauerstoff und

¹⁾ Diese Berichte 16, 117, 1917.

²⁾ Diese Berichte 15, etc.

seiner Masse auf die Sauerstoffatome im Sauerstoffgeber ausübt. Die Sauerstoffaffinität des Sauerstoffnehmers ist selbstverständlich geringer als die Affinität der Sauerstoffatome im Sauerstoffmoleküle zu einander, beziehentlich die Bindung der abspaltbaren Sauerstoffatome in anderen Sauerstoffspendern; anderenfalls würde ja die Wirkung des Sauerstofferregers für die Oxydation des Sauerstoffnehmers überflüssig sein.

Eine analoge Sauerstofferregung und zwar durch die als »Oxydationsfermente« wirkenden thierischen Gewebe fände nun nach M. Traube auch bei der Verbrennung im thierischen Organismus statt. Diese Hypothese hat bisher in der Physiologie nur wenig Beachtung gefunden, einerseits wohl deswegen, weil M. Traube alle Verbrennungen in dieser Weise erklären wollte und andererseits, weil er selbst keine ausreichenden experimentellen Beweise für dieselbe erbrachte.

Die Anwesenheit von Sauerstofferregern im Organismus war allerdings durch Schoenbein, Alex. Schmidt u. A. bewiesen worden, welche zeigten, dass die verschiedensten thierischen und pflanzlichen Gewebe Wasserstoffsperoxyd mit grosser Energie zu zersetzen und die Oxydation neben dem Wasserstoffsperoxyd vorhandener, schwer oxydirbarer Körper, wie Guajactinctur u. s. w., zu veranlassen im Stande sind.

Hieraus folgt aber noch nicht, dass diese Sauerstofferreger auch molecularen Sauerstoff zu activiren vermögen. Denn im Wasserstoffsperoxyd ist der Sauerstoff lockerer gebunden als im Sauerstoffmolekül. Einige Beobachtungen, wie die Bläuung der Guajactinctur durch Eiter bei Zutritt der atmosphärischen Luft, wurden wenig beachtet.

Der Nachweis, dass thierische Gewebe molecularen Sauerstoff erregen, lässt sich in sehr einfacher und schlagender Weise mit Hilfe gewisser Farbstoffsynthesen liefern.

Bereits P. Ehrlich¹⁾ hatte gefunden, dass sich nach intravenöser Einspritzung von Paraphenylendiamin und α -Naphtol im Organismus Indophenol bildet. Er hatte aber diese Beobachtung nicht weiter verfolgt.

An diese Thatsache knüpften wir an. Waren im Organismus Sauerstofferreger vorhanden, so musste die Oxydation der Farbstoffcomponenten, welche von selbst an der atmosphärischen Luft nur ganz allmählich erfolgt, durch thierische Gewebe beschleunigt werden. Und dies war in ausgesprochenstem Maasse der Fall.

Mischt man α -Naphtol, Paraphenylendiamin und Soda in stark verdünnten Lösungen so, dass die Flüssigkeit von den beiden ersten

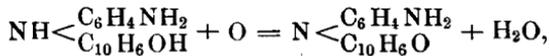
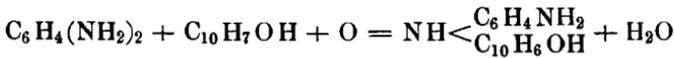
¹⁾ Das Sauerstoffbedürfniss des Organismus. Berlin 1885.

Stoffen je 1 Molekül, von letzterem 3 Moleküle enthält, so wird die Lösung beim Stehen an der Luft allmählich violett und dann blau; versetzt man aber eine Probe derselben Lösung mit einer geringen Menge frischen Organbreies, z. B. von einer Leber, die dem Thiere bald nach dem Tode entnommen und zur Entfernung des Blutes mit Wasser gründlich ausgewaschen worden war, so tritt die Verbläuung in wenigen Minuten ein.

Anstatt Paraphenylendiamin kann man Dimethylparaphenylendiamin anwenden. Ebenso gelingt mit Leichtigkeit die Bildung der Indamine, z. B. des Toluylenblaus aus Metatoluylendiamin und Paraphenylendiamin, bezw. Dimethylparaphenylendiamin, Bindschedler's Grün aus Dimethylparaphenylendiamin und Dimethylanilin. Auch die Eurhodine lassen sich in derselben Weise erhalten.

Man kann in zweckmässiger Weise die Reaction auch so anstellen, dass man ein Papier mit der Lösung der Farbstoffcomponenten tränkt und dann z. B. mit einem Stück ausgewaschener Leber über dasselbe hinfährt. Die geringen Mengen der Organsubstanz, die hierbei auf dem Papier haften bleiben, genügen, um an den Stellen der Berührung in kurzer Zeit starke Verfärbung zu bewirken, während sich die Umgebung nur schwach färbt.

Betrachten wir den Verlauf der Reaction z. B. an einem Indophenol,



so sehen wir, dass ein Sauerstoffatom die Synthese der Leukoverbindung und ein zweites Atom die Oxydation zum Farbstoff bewirkt. Beide Atome treten an verschiedenen Stellen der Moleküle ein. Wenn diese Oxydation durch molecularen Sauerstoff erfolgt, so muss derselben eine Spaltung des Sauerstoffmoleküls in seine beiden Atome vorhergehen. Dieselbe erfolgt, wenn das Gemisch der Farbstoffcomponenten an der atmosphärischen Luft steht, unter Mitwirkung des Alkalis nur langsam; fügt man aber geringe Mengen thierischer Gewebe hinzu, so wirken diese als Erreger des molecularen Sauerstoffs und beschleunigend auf die Reaction.

Auf der Sauerstofferregung durch thierische Gewebe beruht unserer Meinung nach auch die zuerst von Schmiedeberg¹⁾ beobachtete Oxydation von Benzylalkohol zu Benzoëssäure und Salicylaldehyd zu Salicylsäure, welche man erhält, wenn man diese Körper bei genügendem Luftzutritt mit thierischen Geweben digerirt. Es wird ferner,

¹⁾ Arch. f. exper. Pathol. 14, 29.

wie der Eine¹⁾ von uns zeigte, Traubenzucker durch Oxydation nicht nur vom Blut, wie Cl. Bernard und Lépine gefunden haben, sondern auch von den wässrigen Extracten verschiedener Organe zerstört.

Alle diese Oxydationen werden nur vermittelt durch die Extracte von Zellen; die Körperflüssigkeiten sind mehr oder weniger unwirksam. So erfolgt die Zerstörung des Traubenzuckers durch die Lösungen von rothen und weissen Blutzellen oder aus ihnen bereiteten Chlornatriumextracten, aber nicht durch das Blutserum.

Wir würden hieraus schliessen, dass die Sauerstofferreger nur in den Zellen enthalten sind. Und in der That lässt sich dies auch mit Hilfe von Wasserstoffsperoxyd und Guajactinctur leicht nachweisen. Die rothen Blutkörperchen bewirken unter stürmischer Sauerstoffentwicklung momentan Bläuung der Guajactinctur, das Blutserum wirkt gar nicht oder, da es ja geringe Mengen von Zellen und Zelltrümmern enthält, nur sehr schwach auf Wasserstoffsperoxyd und Guajactinctur ein.

Welche Zellbestandtheile es sind, die als Sauerstofferreger wirken, wissen wir nicht. Wir haben aber bisher keinen Grund anzunehmen, dass in den verschiedenen Zellen immer nur dieselbe Substanz als Sauerstofferreger wirke, dass es also ein einheitliches »Oxydationsferment« gebe.

Fällt man den Brei frischer Organe mit Alkohol und verdrängt dann den Alkohol mit Aether, so erhält man trockene Pulver, welche die Fähigkeit, Sauerstoff zu erregen, Jahre lang behalten. Die Alkoholextracte sind unwirksam.

Ein Vergleich der Wirkung verschiedener Organe zeigt, dass dieselben den Sauerstoff mit sehr verschiedener Intensität erregen. Im Allgemeinen sind die Gewebe sehr energische Sauerstofferreger; sie wirken erheblich stärker als z. B. Palladiumblech oder ein mit Wasserstoff beladenes Palladiumblech; mit letzterem gelang es uns nicht, bei Gegenwart von molecularem Sauerstoff oder auch Wasserstoffsperoxyd eine Oxydation von Traubenzucker nachzuweisen.

Die Wirkung der anorganischen Erreger wird, wie bereits Schönbein fand, durch Blausäure gehemmt, durch Kochen völlig aufgehoben. Neben den Sauerstofferregern finden sich in den Geweben stets auch reducirende Substanzen. Wenn die Organe nicht bald nach dem Tode untersucht werden, sondern erst nachdem sie einige Zeit gelegen haben, so nimmt die Menge der letzteren zu. Es erfolgt dann die Bildung der oben erwähnten Farbstoffe nicht mehr, auch trotz der Anwesenheit der Sauerstofferreger. Diese autoxydablen Stoffe werden durch Kochen nicht zerstört, wie man leicht daran erkennt, dass die gekochten Extracte Indophenolblau u. s. w. ent-

¹⁾ W. Spitzer, Berl. klin. Woch. 1894, No. 42.

färben. Die autoxydablen Körper sind also nicht identisch mit den Sauerstofferregern, sie sind nicht wie dies Hoppe-Seyler annimmt, die Ursache der Oxydation, sondern wirken stets nur reducirend. Auch in den Organen des lebenden Organismus sind Sauerstofferreger und reducirende Substanzen neben einander enthalten. Mit der Wirkung der letzteren hat sich P. Ehrlich eingehend beschäftigt. Er zeigte, dass in verschiedenen Organen Alizarinblau beziehentlich Indophenolblau mit verschiedener Stärke reducirt wird.

Die Anwesenheit der ersteren ergibt sich aus den Versuchen von Wurster ¹⁾, welcher fand, dass das nur durch activen Sauerstoff angreifbare Di- und Tetraparaphenylendiamin im thierischen Organismus in blaue Farbstoffe übergeführt wird. Auch die oben erwähnten Farbstoffsynthesen geschehen im lebenden Thiere unter dem Einfluss der Gewebe mit grösserer Schnelligkeit als ausserhalb derselben bei alleiniger Einwirkung von molecularem Sauerstoff.

Als eine den Farbstoffsynthesen vergleichbare Synthese ist auch die von E. Baumann beobachtete Bildung von Bromphenylcystein nach Eingabe von Brombenzol beim Hunde aufzufassen. Aehnlich wie die Bildung des Leucoindophenols erfolgt, indem ein Wasserstoffatom der Amidogruppe des Paraphenylendiamins und ein Wasserstoffatom aus dem Benzolkern des Phenols unter Bildung von Wasser austreten, so vereinigt sich hier das Brombenzol mit dem Cystein unter Austritt eines Wasserstoffatoms aus der SH-Gruppe des Cysteins und eines Wasserstoffatoms des Brombenzols. Die Synthese erfolgt durch die Oxydation des »erregten« molecularen Sauerstoffs.

Es scheint uns somit erwiesen, dass in den thierischen Zellen Substanzen enthalten sind, welche molecularen Sauerstoff erregen können und hierdurch im Stande sind, die Oxydation dysoxydabler Stoffe zu vermitteln.

Wir verwehren uns aber ausdrücklich gegen die Annahme, als ob nun alle Oxydationen schwer verbrennlicher Stoffe im Organismus auf Wirkung von Sauerstofferregern beruhen.

Breslau. Physiologisches Institut.

¹⁾ Arch. f. Physiol. 1887.