

# **Archiv**

für

## **pathologische Anatomie und Physiologie**

und für

### **klinische Medicin.**

Bd. LXXVII. (Siebente Folge Bd. VII.) Hft. 3.

---

## **XXI.**

### **Ueber Protagon.**

Von

**Prof. Arthur Gamgee,**

Dr. med. F. R. S. Owens College Manchester,

und

**Ernst Blankenhorn,**

Dr. phil. zu Müllheim i. Brg. (Baden).

---

Im Jahre 1865 veröffentlichte Dr. Oscar Liebreich eine Abhandlung<sup>1)</sup> über eine von ihm in der Gehirnsubstanz entdeckte phosphorhaltige Verbindung. Im Gegensatz zu anderen, mit schlecht ausgeprägten Eigenschaften ausgestatteten Körpern, welche von verschiedenen Forschern die Namen Cerebrin, Cerebrinsäure, Lecithin und phosphorhaltige Fette erhalten hatten, lässt sich dieser neue Körper leicht rein darstellen. Demselben gab nun Liebreich, wahrscheinlich um ihn als diejenige der in der Gehirnsubstanz enthaltenen Verbindungen zu definiren, welche zuerst mit Bestimmtheit erforscht worden, den Namen Protagon.

Er stellte diesen Körper folgendermaassen dar: Einem Thiere wurde die Carotis geöffnet und das Blut entzogen, dann um letzteres vollständig zu entfernen, Wasser durch die Blutgefässe des

<sup>1)</sup> Oscar Liebreich, Ueber die chemische Beschaffenheit der Gehirnsubstanz. Annalen der Chemie und Pharmacie Bd. CXXXIV. S. 29—44.

Gehirns geleitet. Das von den Häuten befreite Gehirn wurde in einem Mörser zerrieben, mit Aether und Wasser bei 0° C. geschüttelt, die sich ausscheidende Flüssigkeit abgezogen und das Verfahren des Ausziehens mehrere Male wiederholt. Nachdem die Gehirnssubstanz durch Filtration von Aether und Wasser getrennt worden, wurde dieselbe mit 85 pCt. Alkohol bei 45° C. digerirt und heiss filtrirt. Beim Erkalten auf 0° C. schied sich aus der Lösung ein reichlicher flockiger Niederschlag aus, der auf einem Filter gesammelt und mit kaltem Aether so lange ausgewaschen wurde, bis im Filtrat kein Cholesterin mehr nachzuweisen war, worauf der unlösliche Rückstand im Vacuum getrocknet wurde. Zum Umkrystallisiren verwendete Liebreich Weingeist von 45° C., filtrirte und liess möglichst langsam erkalten. Hierbei schied sich das Protagon in mikroskopischen Nadeln ab, die je nach dem Concentrationsgrade der Flüssigkeit geringe Abweichungen in Anordnung und Form zeigen.

Liebreich führte eine Reihe von Analysen dieses Körpers aus und berechnete aus den Resultaten derselben für Protagon die Formel:



	Berechnet.	Mittel aus sämmtlichen Analysen.
$\text{C}_{116}$ ==	67,21	66,74
$\text{H}_{241}$ ==	11,59	11,74
$\text{N}_4$ ==	2,70	2,80
$\text{O}_{22}$ ==	17,00	17,49
P ==	1,50	1,23

Nach Liebreich ist Protagon schwer löslich in kaltem, leichter in warmem Alkohol und Aether. In alkoholischer Lösung scheint es bei höherer Temperatur als 45° C. zersetzt zu werden. Mit Wasser quillt es gelatinös auf und bildet schliesslich damit eine opake Lösung. Ferner fand Liebreich, dass es sich in warmem Eisessig ebenfalls löst und daraus beim Erkalten krystallinisch wieder ausscheidet.

Mit einer Barythydratlösung gekocht, zersetzt sich Protagon in Glycerinphosphorsäure, Fettsäuren, aus welchen Liebreich Stearinsäure abschied, und eine Base, von ihm Neurin genannt, deren Platinverbindung er die Formel  $\text{C}_5\text{H}_{14}\text{NCl}_3\text{Pt}$  gab. Diese Base wurde später als identisch mit jener befunden, welche Strecker aus der Galle abschied und Cholin nannte.

Trotz der grossen Genauigkeit von Liebreich's Untersuchungen wurde später von Diaconow, Hoppe-Seyler und Thudichum die Existenz des Protagons als chemische Verbindung angefochten. Fast allgemein wurde dasselbe in Folge dessen als die Mischung eines phosphorhaltigen Körpers, des sogenannten Lecithins, mit einem phosphorfreien, Cerebrin genannt, angesehen. Die Gegenwart des Phosphors wurde dem Gehalt an Lecithin zugeschrieben und als ein Beweis dieser Ansicht angeführt, dass der Phosphorgehalt des Protagons durch Behandeln desselben mit Aether sich verringert. Doch geben Hoppe-Seyler sowie Diaconow zu, dass der Phosphor sehr fest an der Substanz haftet und nur bis zu einem gewissen Grade derselben entzogen werden kann, wogegen indess Thudichum behauptet, durch sehr häufiges Ausziehen mit Aether ganz phosphorfrees Cerebrin erhalten zu haben.

Es ist nicht unsere Absicht, uns in dieser Abhandlung auf eine eingehende Kritik der bis jetzt veröffentlichten Untersuchungen über Protagon, sowie der hieraus gezogenen Schlüsse einzulassen, vielmehr wollen wir uns hier damit begnügen, einige Thatsachen anzuführen, die es uns unmöglich erscheinen lassen, den Ansichten Diaconow's und Hoppe-Seyler's über Protagon beizutreten.

Liebreich beschrieb das Protagon als einen weissen, nicht hygroskopischen Körper, welcher bei richtiger Behandlung krystallisiert erhalten werden kann, welche Beschreibung sich nach unseren Erfahrungen auch als vollständig richtig erwiesen hat.

Cerebrin ist ein höchst unvollkommen bekannter Körper, der von seinem Entdecker erhalten wurde, indem derselbe Gehirn mit Barytwasser zur Consistenz einer dünnen Milch zusammenrieb, kochte und den sich absetzenden Niederschlag mit Alkohol auszog, aus welchem sich beim Erkalten ein reichlich flockiger Niederschlag abschied, der, um das noch darin enthaltene Cholesterin, sowie die Fette zu entfernen, mit Aether behandelt wurde. Der aus kochendem Alkohol umkrystallisirte Körper besitzt nach Müller folgende Eigenschaften<sup>1)</sup>: „Weisses, lockeres, leichtes, sehr hygroskopisches Pulver, ohne Geruch und Geschmack, löslich in kochendem Weingeist und Aether, unlöslich in Wasser, kaltem Alkohol und Aether, mikroskopisch untersucht die Form kleiner rundlicher Kugeln darbietend.“

<sup>1)</sup> Dr. Wilhelm Müller, Ueber die chemischen Bestandtheile des Gehirns. Zweite Abhandlung. Annalen der Chemie und Pharmacie. Bd. CV. Jahrg. 1858. S. 361.

Mit welchem Recht lässt sich nun aber annehmen, dass eine durch Kochen von Barythdrat mit einem so sehr complicirten Körper wie Gehirn erhaltene Verbindung ein ursprünglicher Bestandtheil und nicht ein Zersetzungsproduct desselben sei? Diese Annahme scheint uns ebenso kühn als sie unwahrscheinlich ist.

Diaconow<sup>1)</sup> selbst beschreibt das Lecithin als eine gelblich weisse, wachsartige, in dünner Schicht ausgebreitet seidenglänzende, sehr hygroskopische Masse. Ist es nun nicht im höchsten Grade befremdend, dass ein Gemenge dieser zwei sehr hygroskopischen Körper eine krystallisirbare und absolut nicht hygroskopische Substanz sein soll, was genau der Fall sein müsste, wenn Diaconow's Hypothese richtig wäre!

Nach Diaconow ist der Phosphorgehalt des Protagons nach vollständiger Erschöpfung mit Aether nur noch 1 per cent, wogegen derselbe nach Liebreich's Formel 1,5 per cent betragen muss. Und wirklich fand auch Liebreich in drei Bestimmungen 1,1 pCt., 1,1 pCt. und 1,5 pCt. P., doch scheint derselbe das höchste Resultat irrthümlicher Weise für das beste gehalten zu haben, da er dieses seiner aus seinen Analysen berechneten Formel zu Grunde legte.

Es war im Sommer des Jahres 1877, als der eine von uns sich dazu entschloss, in Gemeinschaft mit Mr. Larmuth, Praktikanten am physiologischen Laboratorium von Owens College, die Frage von der Existenz von Liebreich's Protagon von Neuem zu bearbeiten. Diese vorläufigen Untersuchungen zeigten, dass der nach Liebreich's Methode dargestellte Körper jeweils genau die physikalischen Eigenschaften des Protagons besitzt und dass dessen Phosphorgehalt dem von Liebreich angegebenen sehr nahe kommt. Ferner stellte sich heraus, dass 4 oder 5 Mal aus Alkohol umkrystallisirtes Protagon nicht weniger Phosphor enthielt, als einmal umkrystallisirtes, trotzdem dass jeder Krystallisation ein gründliches Auswaschen der Substanz mit Aether vorausging.

Diese ersten im Jahre 1877 ausgeführten Untersuchungen fielen, soweit dieselben ausgedehnt wurden, demnach vollständig befriedigend aus. Trotzdem schien es uns, um eine bestimmte Ansicht über die Natur des Protagons zu bilden, geboten, dieselben noch bedeutend auszudehnen und hauptsächlich eine grössere Anzahl von

<sup>1)</sup> Diaconow, Ueber die chemische Constitution des Lecithins. Centralblatt für med. Wissenschaften 1868. Seite 2.

Bestimmungen sämmtlicher, im Protagon enthaltener Elemente auszuführen.

Diese Untersuchungen haben wir kürzlich beendet und erlauben uns nun, bevor wir die Zersetzungsproducte des genannten Körpers studiren, die erhaltenen Resultate zu veröffentlichen.

#### Darstellungsmethode für Protagon.

Anfangs befolgten wir zur Darstellung von Protagon genau Liebreich's Methode in all ihren Einzelheiten, bald fanden wir indess, dass ein Theil derselben, welcher uns immer erhebliche Schwierigkeiten bereitet hatte, ohne den Erfolg nur im Geringsten zu ändern, unterlassen werden konnte. Es ist dies das Auswaschen des frischen zerkleinerten Gehirns mit Wasser und Aether von  $0^{\circ}\text{C.}$ , so lange fortgesetzt, als letzterer noch erhebliche Mengen Substanz aufnimmt. Bei dieser Behandlung quillt nemlich die Gehirnssubstanz auf und der Aether scheidet sich nur sehr unvollständig ab, weshalb die Operation des Filtrirens nur sehr schwierig ausführbar ist. Wir suchten diesem Uebelstand abzuhelpen, indem wir eine kleine Centrifugalmaschine dazu benutzten, die in Wasser und Aether unlösliche Gehirnssubstanz von diesen Flüssigkeiten zu trennen. Dabei fiel es uns auf, dass auch bei längerem und öfterem Auswaschen die Gehirnssubstanz immer noch Cholesterin und andere in Aether lösliche Körper enthält und dass deshalb das Protagon durch einen späteren Prozess doch schliesslich noch von denselben befreit werden musste. Wir vereinfachten die Darstellungsmethode aus diesem Grunde folgendermaassen: —

Ganz frisches, von Blut und Häuten möglichst vollständig befreites und zerkleinertes Ochsengehirn wurde während etwa 10—12 Stunden in einem grossen Incubator, der beständig auf  $45^{\circ}\text{C.}$  erhalten wurde, mit 85 pCt. Alkohol digerirt, heiss filtrirt und die ungelöste Gehirnssubstanz mit neuen Mengen Alkohol behandelt. Das Verfahren wurde 4—5 Mal wiederholt, oder auch so lange, als sich beim Abkühlen des Filtrats auf  $0^{\circ}\text{C.}$  noch ein gelblich weisser flockiger Niederschlag abschied. Derselbe wurde auf einem Filter gesammelt und in einer Flasche mit Aether geschüttelt, um das Cholesterin und andere im Aether lösliche Körper zu entfernen. Die durch Decantiren und Filtriren von letzterem getrennte Substanz wurde zwischen Filtrirpapier an der Luft und dann über Schwefel-

säure oder Phosphorsäureanhydrid im Exsiccator getrocknet, der so erhaltene, schneeweiße Körper gepulvert, mit etwas Wasser angefeuchtet, in Alkohol suspendirt und langsam auf  $45^{\circ}$  erhitzt. Beim sehr allmählichen Erkalten scheidet sich aus der Lösung das Protagon genau nach Liebreich's Beschreibung in Form kleiner mikroskopischer Nadeln ab, die je nach dem Concentrationsgrade der Lösung in Anordnung und Form differiren. Das so umkrystallisirte Protagon wurde auf einem Filter gesammelt, mit Aether ausgewaschen und zuerst an der Luft, dann über Phosphorsäureanhydrid getrocknet. Durch wiederholtes Umkrystallisiren aus Weingeist wurde die Substanz gereinigt, wobei dieselbe jeweils vorher mit Aether geschüttelt wurde.

Die Analysen wurden von mehreren Portionen eines, zu verschiedenen Zeiten und auf verschiedene Art und Weise aus der Gehirnsubstanz verschiedener Thiere dargestellten Körpers ausgeführt. Zu den Verbrennungen verwendeten wir chromsaures Blei unter Vorlage reichlicher Mengen reducirter Kupferdrehsphäne. Die Stickstoffbestimmungen wurden alle nach Dumas'scher, die Phosphorbestimmungen theils nach Carius'scher Methode (No. 1 u. 2) theils durch Zusammenschmelzen der Substanz mit Soda und Salpeter und nachherige Fällung der Lösung mit Magnesiagemisch ausgeführt.

Folgendes sind die Resultate der von uns ausgeführten Analysen:

No. 1. Zweimal umkrystallisirtes, aus Ochsengehirn dargestelltes Protagon.									
0,288	Grm. Subst. gaben	0,702	Grm. $\text{Co}_2$	entsprech.	0,1914	Grm. od.	66,46	pCt. C.	
-	-	-	0,284	- $\text{H}_2\text{O}$	-	0,031	-	10,96	- H
0,296	-	-	0,0116	- $\text{Mg}_2\text{P}_2\text{O}_7$	-	. . . . .	1,094	-	P
0,355	-	-	7 Ccm. Stickgas	-	0,008168	-	-	2,3	- N

No. 2. Zweimal umkrystallisirtes, aus Ochsengehirn dargestelltes Protagon.

Dieselbe Substanz wie No. 1.

0,326	Grm. Subst. gaben	0,747	Grm. $\text{Co}_2$	entsprech.	0,20372	Grm. od.	66,58	pCt. C.	
-	-	-	0,2955	- $\text{H}_2\text{O}$	-	0,0326	-	10,72	- H
0,262	-	-	6 Ccm. Stickgas	-	0,0068	-	-	2,6	- N
0,305	-	-	0,012	Grm. $\text{Mg}_2\text{P}_2\text{O}_7$	-	. . . . .	1,107	-	P

No. 3. Zweimal umkrystallisirtes, aus Ochsengehirn dargestelltes Protagon.

Von No. 1 und 2 verschiedene Substanz.

0,284	Grm. Subst. gaben	0,691	Grm. $\text{Co}_2$	entsprech.	0,1884	Grm. od.	66,34	pCt. C.	
-	-	-	0,270	- $\text{H}_2\text{O}$	-	0,03	-	10,56	- H
0,388	-	-	8 Ccm. Stickgas	-	0,00934	-	-	2,4	- N
0,782	-	-	0,0291	Grm. $\text{Mg}_2\text{P}_2\text{O}_7$	-	. . . . .	1,032	-	P

No. 4. Zweimal umkrystallisirtes, aus Ochsengehirn dargestelltes Protagon.

Dieselbe Substanz wie No. 3.

0,2968 Grm. Subst. gaben 0,722 Grm. $\text{Co}_2$	entsprech. 0,196 Grm. od. 66,35 pCt. C
- - - - 0,288 - $\text{H}_2\text{O}$	- 0,032 - - 10,78 - H
0,5368 - - - 0,02 - $\text{Mg}_2\text{P}_2\text{O}_7$	- . . . . 1,081 - P

No. 5. Einmal umkrystallisirtes, aus Hundegehirn dargestelltes Protagon.

0,325 Grm. Subst. gaben 0,7415 Grm. $\text{Co}_2$	entsprech. 0,2022 Grm. oder 66,3 pCt. C
- - - - 0,289 - $\text{H}_2\text{O}$	- 0,0321 - - 10,52 - H

No. 6. Einmal umkrystallisirtes, aus Hundegehirn dargestelltes Protagon.

Dieselbe Substanz wie No. 5.

0,25 Grm. Subst. gaben 0,6103 Grm. $\text{Co}_2$	entsprech. 0,1665 Grm. oder 66,6 pCt. C
- - - - 0,249 - $\text{H}_2\text{O}$	- 0,0276 - - 11,06 - H

No. 7. Viermal umkrystallisirtes, im Jahre 1877 von Mr. Larmuth aus

Pferdegehirn dargestelltes Protagon.

0,214 Grm. Subst. gaben 0,5201 Grm. $\text{Co}_2$	entsprech. 0,1418 Grm. oder 66,26 pCt. C
- - - - 0,202 - $\text{H}_2\text{O}$	- 0,0224 - - 10,48 - H

No. 8. Dreimal umkrystallisirtes Protagon, erhalten durch Umkrystallisiren

der Substanz No. 3 und 4.

0,214 Grm. Subst. gaben 0,5203 Grm. $\text{Co}_2$	entsprech. 0,1419 Grm. od. 66,3 pCt. C
- - - - 0,2015 - $\text{H}_2\text{O}$	- 0,0224 - - 10,467 - H
0,48 - - - 9,7 Ccm. Stickgas	- 0,01098 - - 2,29 - N
0,5164 - - - 0,019 Grm. $\text{Mg}_2\text{P}_2\text{O}_7$	- . . . . 1,027 - P

Diese Resultate sind in folgender Tabelle niedergelegt:

	Protagon, einmal umkrystallisirt (Hund)		Protagon, zweimal umkrystallisirt (Ochs)				Protagon, dreimal umkryst. (Ochs)	Protagon, viermal umkryst. (Pferd)
	No. 5.	No. 6.	No. 1.	No. 2.	No. 3.	No. 4.	No. 8.	No. 7.
C =	66,3	66,6	66,46	66,58	66,34	66,35	66,3	66,26
H =	10,52	11,06	10,96	10,72	10,56	10,78	10,467	10,48
N =	—	—	2,3	2,6	2,4	—	2,29	—
P =	—	—	1,094	1,107	1,032	1,081	1,027	—

Aus obigen Zahlen berechneten wir für Protagon die empirische Formel:  $\text{C}_{160}\text{H}_{308}\text{N}_5\text{PO}_{35}$ , der wir indess keine Bedeutung beilegen, da es erst nach Feststellung der Zersetzungsproducte möglich ist, eine solche definitiv aufzustellen.

	berechnet	Gefundenes Mittel
$\text{C}_{160}$ =	1920 66,45	66,39
$\text{H}_{308}$ =	308 10,66	10,69
$\text{N}_5$ =	70 2,42	2,39
P =	31 1,07	1,068
$\text{O}_{35}$ =	560 19,40	
	2889 100,00.	

Liebreich hatte dem Protagon die Formel:  $C_{116}H_{241}N_4PO_{22}$  gegeben.

Es verdient hier noch erwähnt zu werden, dass wir bei der Darstellung sowohl, als auch beim Umkrystallisiren von Protagon die Lösungen nie über  $45^\circ$  erwärmten, da wir überzeugt sind, dass Liebreich mit Recht annimmt, dass sich dasselbe in alkoholischer Lösung über  $45^\circ$  erhitzt, zu zersetzen beginnt. Das Auflösen des Protagon sowohl als auch die Filtration der gesättigten Lösungen wurden in einem grossen Incubator ausgeführt, dessen Temperatur auf  $45^\circ$  C. erhalten wurde. Hörte nun die Wärmezufuhr auf, so war die eintretende Temperaturerniedrigung eine nur äusserst langsame. Wird eine nahezu concentrirte Lösung von Protagon auf diese Weise erkalten gelassen, so scheidet sich dasselbe immer in Nadeln ab, die sich meistens rosettenförmig zusammenlagern und die bei vollständiger Concentration der Lösung, genau Liebreich's Angabe entsprechend, ein gekrümmtes Aussehen annehmen. Findet das Erkalten indessen rascher statt, so scheidet sich der Körper in amorpher, granulirter Form ab.

Die übrigen physikalischen Eigenschaften des Protagon wurden von uns genau so gefunden, wie sie Liebreich bereits beschrieben; doch wollen wir nicht unterlassen noch hinzuzufügen, dass die Schmelzpunktbestimmung der reinen, trockenen Substanz ergab, dass Protagon bei  $150^\circ$  C. sich zu bräunen und erst bei  $200^\circ$  C. zu schmelzen beginnt, wobei sich ein tief brauner Syrup bildet.

Um zu zeigen, dass Protagon durch längere Einwirkung von kochendem Aether zersetzt wird, wurde zweimal umkrystallisirte Substanz (dieselbe, die zu Analysen No. 3 u. 4 diente) in einer mit Rückflusskühler versehenen Kochflasche mit einem grossen Quantum Aether übergossen und derselbe 15 Stunden hindurch im Kochen erhalten, dann erkalten gelassen, filtrirt und die ungelöste Substanz aus Weingeist umkrystallisirt. Der Körper scheidet sich in körnigen Massen aus, die indess unter dem Mikroskop von Protagon verschiedenes Aussehen besitzen; Nadeln wurden nicht erhalten.

Die Analysen ergaben:

1)	0,282	Grm. Subst.	gaben	0,65	Grm. $Co_2$	entsprechend	63,2	pCt. C
-	-	-	-	0,262	- $H_2O$	-	10,3	- H
2)	0,315	-	-	0,729	- $Co_2$	-	63,1	- C
-	-	-	-	0,297	- $H_2O$	-	9,4	- H
3)	0,382	-	-	0,0099	- $Mg_2P_2O_7$	-	0,72	- P



Folgende Zusammenstellung veranschaulicht den Unterschied in der Zusammensetzung von Protagon und derjenigen des, aus demselben durch 15stündiges Kochen mit Aether erhaltenen Körpers:

	Protagon	Protagon mit Aether gekocht	
C	66,34	63,2	63,1
H	10,56	10,3	9,4
N	2,40	—	—
P	1,03	0,72	—

Auffallend bleibt es dabei allerdings, dass es auf diese Weise nicht möglich ist, aus Protagon einen vollständig phosphorfreen Körper zu erhalten.

Indem wir hiermit den Bericht über unsere Untersuchungen schliessen, glauben wir durch dieselben Liebreich's Angaben im Wesentlichen bestätigt und den Beweis von der Existenz des Protagon's als chemische Verbindung geliefert zu haben. Die Zersetzungsproducte desselben gedenken wir in der nächsten Zeit einem eingehenden Studium zu unterwerfen.

---

## XXII.

### Ueber den Vernarbungsvorgang an durch Schnitt verletzten Blutgefässen.

(Aus dem pathologischen Institute zu Königsberg i. Pr.)

Von Dr. med. Richard Pfitzer in Lyck.

(Hierzu Taf. XIII.)

---

Während über die Bildung und Organisation des Thrombus eine Reihe eingehender Arbeiten vorliegt, ohne dass freilich die Frage bis jetzt zu einem definitiven Abschluss hat geführt werden können; während eine nicht minder grosse Reihe von Studien über die Vorgänge nach Gefässunterbindungen vorhanden ist, hat das Thema, welchem näher zu treten Zweck nachfolgender Untersuchung ist, bis jetzt wenig Bearbeiter gefunden.