

X.

Ueber die Oxydationsfermente der Leber.

(Aus dem chemischen Laboratorium des Pathologischen Institutes zu Berlin)

von

Dr. Martin Jacoby,
in Berlin.

Durch eine Reihe von Arbeiten, an denen hauptsächlich Schmiedeberg, Jaquet, E. Salkowski und Yamagiwa, Pohl, Spitzer, Abelous, Biarnès und Lépine betheiligt sind, ist festgestellt worden, dass Organe und Blut auch ausserhalb des Körpers noch gewisse Substanzen oxydiren können, dass diese Thätigkeit verschiedenen Organen in verschiedenem Maasse zukommt, und dass dieses Oxydations-Vermögen an einen fermentähnlichen Körper gebunden zu sein scheint.

An diese Beobachtungen knüpfen sich neue Fragen, von denen ich einige in dieser Arbeit besprechen werde¹⁾. Bevor ich jedoch damit beginne, möchte ich nicht versäumen, Herrn Professor E. Salkowski für die vielfache Anregung und die dauernde gütige Unterstützung bei der Ausführung der Arbeit meinen ergebensten Dank zu sagen.

Die erste Hauptfrage, die ich experimentell behandelt habe, ist die nach der physiologischen Bedeutung des Oxydations-Fermentes²⁾.

Wenn dem Ferment eine Rolle im menschlichen und thierischen Organismus zukommt, wenn es bei dem Ablauf der Lebensvorgänge betheiligt sein soll, so muss es unter Bedingungen wirksam sein, die bei Lebzeiten im Körper gegeben sind.

¹⁾ Die Kosten der Versuche wurden zum Theil aus einer Zuwendung bestritten, die ich der Stiftung der Gräfin Bose verdanke.

²⁾ Mit dieser Bezeichnung soll zunächst stets, der Bequemlichkeit des Ausdrucks halber, die Fähigkeit, Salicyl-Aldehyd zu oxydiren, gemeint sein.

Dagegen spricht die Wirksamkeit des Fermentes, auch unter Bedingungen, welche während des Lebens nicht bestehen, nicht gegen eine physiologische Bedeutung, da wir für eine Reihe unzweifelhaft vitaler Leistungen wissen, dass sie resistenter sind, als der Gesamt-Organismus. Auch ist bereits der Beweis erbracht, dass das Oxydations-Ferment Schädlichkeiten, wie Temperaturen von 60°, Alkohol-Einwirkungen u. s. w., widersteht.

Derartige Experimente werden auch darüber Auskunft geben, ob das Oxydations-Ferment in eine Reihe mit den übrigen, gut gekannten Fermenten zu stellen ist.

Die Bedeutung des Fermentes wird dann weiterhin nach dem Umfang beurtheilt werden müssen, in dem seine Betheiligung bei den oxydativen Leistungen des Körpers im Allgemeinen in Frage kommen kann. Wir werden feststellen müssen, welche Substanzen durch das Ferment oxydirt werden können.

Wenn wir sehen werden, — und das mag gleich hier vorweg genommen werden, — dass der Kreis der Substanzen ein begrenzter ist, so wird daraus sich die Schlussfolgerung ergeben, dass noch andersartige Oxydations-Vorgänge im Organismus sich geltend machen¹⁾. Auch für die Stoffe, die fermentativ oxydirt werden können, ist es noch nicht sicher, ob es im Organismus wirklich dazu kommt, da möglicherweise die Substanz schon oxydirt ist, bevor sie noch mit dem Ferment zusammentrifft.

Auch ist es nicht a priori anzunehmen, dass die Oxydation zweier Körper schon deswegen ein gleichartiger Vorgang ist, weil wir durch die gleiche Versuchs-Anordnung die Oxydation erreichen können. Es ist möglich, und ich glaube, dass spätere Ausführungen sogar zu dieser Ansicht hinführen werden, dass die Oxydation zweier Körper durch eine fermentähnliche Substanz erzielt wird und wir doch genöthigt sind, kein einheitliches Ferment, sondern zwei Ferment-Substanzen zu vermuthen. Zu einer derartigen Vorstellung gelangte bereits Pohl (Arch. f.

¹⁾ Es muss allerdings auch in Betracht gezogen werden, dass im Organismus das Ferment vielleicht in grösserer Concentration und jedenfalls unter günstigeren Bedingungen, als im Experiment, wirken kann, und dass vielleicht manche fermentative Oxydation bisher nur wegen unzureichender Versuchsanordnung nicht gelingt.

exper. Pathol. Bd. 38), da er Fermentlösungen herstellen konnte, welche keine Indophenol-Reaction gaben, wohl aber Aldehyde oxydirten. Jedoch bestreitet Spitzer (Pflüger's Arch. Bd. 67 1897) energisch die Richtigkeit der Beobachtung, ohne dass mir allerdings seine Ausführungen gegen Pohl einen überzeugenden Eindruck machen.

Es ist klar, dass die Erkenntniss von der Existenz mehrerer oxydirender Fermente für den Organismus bei Krankheiten wichtig werden kann. Wenn wir mehrere Oxydations-Fermente annehmen dürfen, so steht nichts im Wege, sich vorzustellen, dass bei gewissen Krankheiten auch nur bestimmte Fermente geschädigt, andere aber erhalten sein können. Eine solche Möglichkeit erfordert allerdings einen ganzen Complex von Voraussetzungen zur nothwendigen Grundlage. Die wichtigste Voraussetzung bleibt ja immer die, dass unter physiologischen Umständen die Fermente wirken können und in der That functioniren; dann muss jedoch auch eruirt werden, ob sie bei bestimmten Krankheiten geschädigt werden, und ob diese Schädigung sich gleichzeitig auf alle erstreckt, oder aussondernd nur ein bestimmtes trifft.

Wenn das letztere der Fall ist, so würde dieses Resultat auch gleich einen Beweis für die Specificität der einzelnen Wirkungen abgeben.

Es wird sich aber schliesslich zeigen, dass die Oxydations-Fermente nicht einheitlicher Natur sind, sondern dass wir eine Anzahl von Gruppen werden auseinanderhalten müssen. Die grössere Complication, die dadurch in den Mechanismus der Lebensvorgänge hineingebracht wird, wird dadurch ausgeglichen, dass es — wie ich glaube — möglich ist, die Thätigkeit der Oxydationskraft wenigstens einigermaassen einzuordnen in die Gesamtheit der uns bisher bekannt gewordenen Leistungen der thierischen Zellen und Gewebssäfte.

Wenn wir am Schluss der Arbeit versuchen werden, die einzelnen Oxydationskräfte und die Bedingungen, unter denen sie zur Geltung kommen, zusammenzustellen und sie mit anderen Zellwirkungen, mit den antitoxischen und baktericiden Kräften des Organismus zu vergleichen, so werden wir sehen, dass überall nach ähnlichen Gesichtspunkten Unterabtheilungen sich

aufstellen lassen und so die Auffassung sicherlich eine einheitlichere und damit auch einfachere wird.

I. Das Verhalten des Oxydations-Ferments gegenüber äusseren Einwirkungen.

Die Methodik, die für meine Versuche in Anwendung kam, war im Princip insofern vorgezeichnet, als ich nur die von Salkowski¹⁾ in seinen Arbeiten über Chloroformwirkung, über Autodigestion der Gewebe und das Oxydations-Ferment benutzten Wege einschlagen brauchte.

Um die Wirkung des Ferments zu bestimmen, wurde bei den Experimenten, bei denen mit Stoffen gearbeitet wurde, deren Oxydirbarkeit erst erprobt werden sollte, stets ein Controlversuch gemacht, bei dem der Organbrei vorher zum Sieden erhitzt wurde. Die quantitative Differenz der gefundenen Körper konnte der Fermentwirkung zugeschoben werden. Bei Versuchen mit Salicyl-Aldehyd wurde auch sehr häufig dieser Controlversuch angestellt, jedoch nicht immer, da in Uebereinstimmung mit Jaquet, Salkowski, Abelous und Biarnès durchgehends gefunden wurde, dass das gekochte Organ keine Spur Salicyl-Aldehyd zu Salicylsäure zu oxydiren vermag.

Stets wurde Leber benutzt:

- 1) weil davon bequem von einem Thiere die nöthige Menge erhalten werden konnte,
- 2) weil nach Salkowski u. a. die Leber zu den Organen gehört, welchen vorzugsweise die Eigenschaft zukommt, erhebliche Quantitäten Salicyl-Aldehyd zu oxydiren. Bei den Salicyl-Aldehyd-Versuchen schloss ich mich ganz den Salkowski'schen Angaben an, stellte die Salicylsäure dar, und bestimmte colorimetrisch die Quantität.

Einige Neuerungen, die zur Anwendung kamen, waren durch die Nothwendigkeit bedingt, nach Möglichkeit quantitative Vergleichswerthe zu erhalten. So wurde den Salicyl-Aldehyd-Versuchen in der Weise ein Controlversuch an die Seite gestellt,

¹⁾ Salkowski, Ueber Autodigestion der Organe. Zeitschr. f. Klin. Med., Bd. XVII. Supplementband, und Salkowski, dieses Archiv Bd. 147 s. auch Schwiening, dieses Archiv, Bd. 136, und Biondi, dieses Archiv, Bd. 144, die unter Leitung Salkowski's gearbeitet haben.

dass eine bestimmte, abgewogene Salicylsäure-Menge einem Organbrei, der wie im Hauptversuch hergestellt war, zugesetzt wurde, und so für die colorimetrische Prüfung ein ausgezeichnetes Vergleichsobject zur Prüfung stand.

Zur Anstellung der Salicylsäure-Reaction erwies sich recht nützlich, neben dem Eisenchlorid Eisenammoniak-Alaun zu benutzen.

Von ausserordentlichem Werth für Untersuchungen des Oxydations-Ferments musste es sein, die Digestionen mit Hülfe von Chloroformwasser anstellen zu können. Bei Experimenten mit Salicyl-Aldehyd, die bisher im Allgemeinen in Frage kamen, war die Chloroform-Anwendung weniger dringend, weil Salicyl-Aldehyd in der benutzten Concentration an sich fäulnisswidrig ist; Versuche mit nicht desinficirenden Substanzen wurden erst durch die Chloroform-Anwendung ermöglicht.

Bevor aber das Chloroform benutzt werden konnte, musste natürlich erst systematisch der Einfluss des Chloroforms auf die Wirkung des Oxydations-Fermentes geprüft werden. Diese Versuche können aber auch gleich nach einer anderen Richtung verwerthet werden. Da wir wissen, dass auf die bekannten Fermente das Chloroform in ganz bezeichnender Weise einwirkt, so konnten diese Versuche auch für die Frage der Verwandtschaft des Oxydations-Ferments mit den übrigen Fermenten berücksichtigt werden.

Die erste und wichtigste Vorfrage in Bezug auf die Einwirkung des Chloroforms auf die Salicyl-Aldehyd-Oxydation hat Salkowski¹⁾ bereits experimentell gelöst. Er hat schon unzweifelhaft bewiesen, dass durch eine Sättigung der Digestions-Flüssigkeit mit Chloroform jedenfalls keine vollständige Zerstörung des Ferments zu Stande kommt. Denn er konnte bei solchen Versuchsbedingungen deutlich die Bildung von Salicylsäure nachweisen; er fügt aber der Mittheilung dieser Thatsache gleich die Bemerkung an: „Ob die Salicylsäure sich in derartigen Mischungen (Chloroformwasser-Mischungen) in derselben Quantität bildet, wie in solchen mit physiologischer Kochsalzlösung, muss freilich noch untersucht werden.“ Da es ferner zur Vereinfachung der Versuche zweckmässig schien,

¹⁾ Dieses Archiv Bd. 147. 1898.

wenn möglich, anstatt Kochsalzlösung Aqua destillata anzuwenden, so ergaben sich, übersichtlich zusammengestellt, folgende Fragen, die zunächst experimentell zu beantworten waren:

1. ist die Oxydation des Salicyl-Aldehyds verschieden stark in Aqua destillata und in physiologischer Kochsalzlösung?
2. Beeinflusst ein mittlerer Chloroformgehalt (Sättigung mit Chloroform) die Quantität der gebildeten Salicylsäure?
3. Wie wirken geringe Chloroform-Mengen auf die Oxydation?
4. Wie schädigt Chloroform die Oxydation, wenn durch Anwendung eines guten Lösungsmittels für Chloroform möglichst grosse Mengen von Chloroform mit dem Organbrei in Berührung gebracht werden?

Versuch 1 (6. October 1896).

A. 100 gr Kalbsleber 1 ccm Salicyl-Aldehyd 1000 ccm Aqua destillata	}	63 Stunden bei 38° in dem Brüt- schrank, häufig geschüttelt.
B. 100 gr Kalbsleber 1 ccm Salicyl-Aldehyd 1000 ccm 0,6 pCt. Kochsalzlösung		
C. 100 gr Kalbsleber 1 ccm Salicyl-Aldehyd 1000 ccm Chloroformwasser		
Resultat: Salicylsäure ist gebildet		
bei A. — 50 mgr.		
- B. — 53 -		
- C. — 50 -		

Versuch 2 (14. October 1896).

A.	B.
100 gr Kalbsleber 1 ccm Salicyl-Aldehyd 1000 ccm Aqua destillata	100 gr Kalbsleber 1 ccm Salicyl-Aldehyd 1000 ccm Kochsalzlösung
48 Stunden bei 38° im Brutschrank, wie im Versuch No. 1	
A. = 48 mgr Salicylsäure	
B. = 46 mgr Salicylsäure	

Versuch 3 (31. October 1896).

A.	B.
100 gr Kalbsleber 1 ccm Salicyl-Aldehyd 1000 ccm Chloroformwasser	100 gr Kalbsleber 1 ccm Salicyl-Aldehyd 1000 ccm 0,6 pCt. Kochsalzlösung
47½ Stunden bei 38° in dem Brutschrank, wie im Versuch No. 1	
A. = 54 mgr Salicylsäure	
B. = 54 mgr Salicylsäure	

Aus diesen Versuchen folgt:

1. Die Oxydation des Salicyl-Aldehyds geschieht in gleicher

Weise in Gegenwart von destillirtem Wasser, wie in Kochsalzlösung.

2. Die Oxydation des Salicyl-Aldehyds geschieht in gleicher Weise in Gegenwart einer gesättigten Lösung von Chloroform in destillirtem Wasser, wie in Kochsalzlösung.

Diese Befunde stimmen gut mit der Beobachtung von Abelous und Biarnès¹⁾ überein, dass Fluor-Natrium die Wirksamkeit der Organe, Salicyl-Aldehyd in Salicylsäure zu oxydiren, nicht beeinträchtigt.

Die dritte Frage, ob geringe Chloroform-Mengen mehr oder weniger, als gesättigte Chloroform-Lösungen, die Salicylsäure-Bildung beeinflussen, sollte durch die folgenden Experimente geprüft werden.

Versuch 4 (7. December 1896).

A.	B.
100 gr Kalbsleber	100 gr Kalbsleber
1 ccm Salicyl-Aldehyd	1 ccm Salicyl-Aldehyd
1000 ccm Chloroformwasser	100 ccm Chloroformwasser
	900 ccm Aqua destillata

67½ Stunden bei 39° in dem Brutschrank. Es sind gebildet bei

A. = 12 mgr Salicylsäure

B. = 36 mgr Salicylsäure

Versuch 5 (26. Januar 1897).

A.	B.
100 gr Kalbsleber	100 gr Kalbsleber
1 ccm Salicyl-Aldehyd	1 ccm Salicyl-Aldehyd
1000 ccm Chloroformwasser	100 ccm Chloroformwasser
	900 ccm Aqua destillata

51½ Stunden in dem Brutschrank

A. = 40 mgr Salicylsäure

B. = 80 mgr Salicylsäure

Versuch 6 (29. Januar 1897).

A.	B.
100 gr Kalbsleber	100 gr Kalbsleber
1 ccm Salicyl-Aldehyd	1 ccm Salicyl-Aldehyd
1000 ccm Chloroformwasser	100 ccm Chloroformwasser
	900 ccm Aqua destillata

C.

100 gr Kalbsleber
1 ccm Salicyl-Aldehyd
1000 ccm Aqua destillata

71½ Stunden in dem Brutschrank.

A. = 54 mgr Salicylsäure

B. = 85 mgr Salicylsäure

C. = 48 mgr Salicylsäure

¹⁾ Abelous et Biarnès, Sur le pouvoir oxydant du sang. — Arch. de phys. norm. et path. 1895, p. 135.

Aus diesen Versuchen folgt wohl mit Sicherheit, dass geringe Chloroform-Mengen die Wirkung des Oxydations-Fermentes deutlich steigern.

Diese Thatsache gewinnt erheblich dadurch an Interesse, dass der befördernde Einfluss geringer Chloroform-Mengen auf fermentative Prozesse schon bekannt ist, und dadurch eine Stütze für die Anschauung gewonnen wird, dass die Oxydation des Salicyl-Aldehyds zu Salicylsäure als eine Fermentwirkung aufzufassen ist¹⁾.

Dubs²⁾ scheint zuerst diese Einwirkung des Chloroforms auf ein Ferment gefunden zu haben. Er untersuchte auf Anregung von Salkowski den Einfluss des Chloroforms auf die künstliche Pepsin-Verdauung und stellte unter Anderem fest, dass Chloroform in kleinen Dosen die Wirkung des Pepsins in salzsaurer Lösung befördert.

Dubs hat im Anschluss an seine Beobachtung eine Reihe ähnlicher Versuche aus der Literatur zusammengestellt, die ich hier gleich mit seinen Worten einfügen will:

„Für das organisirte Ferment der alkoholischen Gährung haben H. Schulz³⁾ und E. Biernacki⁴⁾ für eine Reihe von Körpern bewiesen, dass das Ferment in seiner Wirkung durch sie befördert oder behindert werden kann; z. B. Sublimat, Jod, Brom, Arsenigsäure, Chromsäure, Salicylsäure u. s. w. beförderten in gewissen Dosen die alkoholische Gährung, in grösseren Dosen dagegen hemmten oder hoben sie die Gährung auf, je nach der Quantität der zugesetzten Substanz.

Für die Enzyme ist es auch schon nachgewiesen, dass gewisse Substanzen im Stande sind, je nach der zugesetzten Quantität die Wirkung zu erhöhen oder zu vermindern.

Es sind schon viele Versuche angestellt worden, die ge-

¹⁾ Hier, wie überall ist Ferment zunächst im weitesten Sinne des Wortes gemeint.

²⁾ Dubs, Der Einfluss des Chloroforms auf die künstliche Pepsin-Verdauung. Dieses Arch. Bd. 134, 1893.

³⁾ Schulz, Dieses Arch. Bd. 108, 1887, S. 427 ff. Pflüger's Arch. Bd. 42, 1888, S. 517 ff.

⁴⁾ Biernacki — s. Maly, Jahresb. f. Thierchemie 1887, S. 477 ff.

nauesten von R. H. Chittenden¹⁾ und seinen Schülern. Z. B. Chittenden fand, dass Arsenigsäure in Mengen von 0,05 pCt. bis 0,5 pCt. und Arsensäure von 0,2 pCt. bis 0,5 pCt. in der Pepsin-Salzsäure (Verdauungsflüssigkeit) die Verdauung befördern, in grösseren Gaben dieselben aber hemmen, dass unter Umständen die Chloride befördernd wirken, dass Kaliumbromid bei 0,005 pCt. bis 0,025 pCt. der Pepsin-Salzsäure die Verdauung befördert, in grösseren Dosen hemmt. In einer späteren Arbeit²⁾ berichtet Chittenden über Versuche mit Paraldehyd und Thallinsulphat, dass dieselben in Verdünnungen von 0,05 bis 0,1 pCt. die eiweisslösende Kraft des Pepsins erhöhen, in grösseren Dosen aber hemmen.“

Später fand Benjamin³⁾ — ebenfalls im Laboratorium von Salkowski, — dass das Labferment durch kleine Chloroform-Mengen gefördert wird.

In allen diesen Versuchen wurde wiederholt darauf aufmerksam gemacht, dass grosse Chloroform-Mengen unter Umständen Fermentwirkungen hemmen können. A priori ist ja bereits anzunehmen, dass Chloroform zerstörend auch auf die Fermente wirken müsse, wenn es nur gelingt, die Substanz mit dem Organbrei in genügend innige Berührung zu bringen.

Es ist aber auch klar, dass bei der Benutzung von Chloroform in wässriger Lösung, wie es immer geschieht, wenn das Chloroform zum Studium der Fermente und ihrer Trennung von Protoplasma- und Bakterien-Thätigkeit zur Anwendung gelangt, — die Schädigung nicht eintreten kann, weil ja das als brauchbar erprobte Chloroform-Wasser bereits eine gesättigte Lösung von Chloroform in Wasser vorstellt.

Ebenso ist bei der Anwendung von reinem Chloroform kein

¹⁾ Chittenden and Allen, Influence of various inorganic and alkaloid salts on the proteolytic action of pepsin-hydrochlorid acid. — Transactions Connecticut Academy 7. — Ber. in Maly, Bd. 15 (1885), Seite 277.

²⁾ Chittenden, Influence of several new therapeutic agents on amylolytic and proteolytic action. Studies from the laboratory of physiological Chemistry of Yale University 3, p. 60. — Ber. in Maly, Jahresb. Bd. 20 (1890), S. 249 ff.

³⁾ Benjamin, Beiträge zur Lehre von der Labgerinnung. Dieses Arch. Bd. 145, 1896.

grosser Effect zu erwarten, weil dasselbe schwer und unvollkommen sich mit dem Organbrei mischen lässt. Auf den Rath von Herrn Professor Salkowski benutzte ich daher eine Lösung von Chloroform in Alkohol, um auf diese Weise das Chloroform in möglichst innige Berührung mit der Gewebs-Substanz zu bringen.

Versuch 7 (4. März 1897).

A.	B.
50 gr Kalbsleber	50 gr Kalbsleber werden mit 60 ccm
1 ccm Salicyl-Aldehyd	Chloroform in der Reibschale ver-
1000 ccm Chloroformwasser	rieben, dann wird zugesetzt
	1 ccm Salicyl-Aldehyd
	1000 ccm Chloroformwasser

wie immer bei 39° in dem Brutschrank, viel geschüttelt, verbleibt
49 Stunden darin

A. = 45 mgr Salicylsäure

B. = 45 mgr Salicylsäure

Versuch 8 (28. April 1897).

A.	B.
50 gr Kalbsleber	50 gr Kalbsleber
80 ccm Alkohol absol.	80 ccm Alkohol absol.
	20 ccm Chloroform

beide werden gehörig verrieben, 2 Stunden stehen gelassen, dann durch
Leinwand mit der Hand abgedrückt, dann zugesetzt:

1 ccm Salicyl-Aldehyd	1 ccm Salicyl-Aldehyd
1000 ccm Chloroformwasser	1000 ccm Chloroformwasser

44 Stunden bei 39° in dem Brutschrank u. s. w.

A. = 35 mgr Salicylsäure

B. = 20 mgr Salicylsäure

Diese Versuche bestätigen also:

1. dass das Oxydations-Ferment eine gewisse Einwirkung von Alkohol verträgt, wie es schon Jaquet und Salkowski und Yamagiwa gefunden hatten, lassen es als möglich erscheinen,
2. dass Chloroform, wenn es in geeigneter Weise mit dem Organbrei gemengt wird, auch schliesslich auf das Ferment schädigend wirken kann, beweisen aber

3. auch zugleich die grosse Resistenz des Ferments gegenüber Chloroform, und lehren, wie unbedenklich man Chloroform bei Versuchen mit dem Oxydations-Ferment anwenden kann.

Einfluss der Quantität des Ferments.

Als eine der charakteristischen Eigenschaften eines Ferments wird im Allgemeinen angesehen, dass sehr kleine Mengen der Substanz bereits genügen, um grössere Wirkungen zu erhalten.

Es darf aber nicht vergessen werden, dass auch diese Fähigkeit ihre Grenzen hat, und dass wir bei den meisten Fermenten auch Minimalwerthe von Substanz kennen, unter die wir nicht heruntergehen dürfen, wenn wir einen Effect beobachten wollen.

Bei Versuchen, durch Organe eine Oxydation von Zucker zu erzielen, wäre es sehr wünschenswerth, mit sehr kleinen Mengen auszukommen, um auf diese einfache Weise vor Versuchsfehlern durch Organzucker, bezw. Glycogen geschützt zu sein.

Ich habe deswegen mehrere Versuche angestellt, welche Auskunft darüber geben sollen, ob schon kleine Quantitäten von Leber erhebliche Mengen Salicyl-Aldehyd zu oxydiren vermögen. Denn, dass eine kleine Quantität Leber leicht eine entsprechende Quantität Salicyl-Aldehyd oxydiren kann, muss a priori als sehr möglich hingestellt werden, wäre aber einmal für die von mir angestrebte praktische Anwendung ohne Belang, ferner wäre aber namentlich nicht bewiesen, dass „die Oxydations-Leistung der Gewebe insofern unerschöpflich ist, als die kleinsten Mengen derselben immer von neuem, mit fast ungeschwächter Kraft die zugeführten oxydablen Substanzen zu oxydiren vermögen“ (Spitzer).

Diese Eigenschaft vindicirt aber Spitzer¹⁾ dem Oxydations-Ferment, ohne allerdings speciell auf die Oxydation des Salicyl-Aldehyds einzugehen. Da Spitzer aber alle hier in Betracht zu ziehenden Oxydationsvorgänge „als analoge und im Wesentlichen gleichartige Processe“ ansieht, so ist anzunehmen, dass dies sich auch auf unser Oxydations-Ferment beziehen soll.

Meine Versuche zeigten nun Folgendes:

Versuch vom 23. 2. 1898.

Ein mittelgrosses Kaninchen wird durch Verbluten getödtet, die Leber sofort herausgenommen.

A.

50 g Leber,

1 ccm Salicyl-Aldehyd,

1000 Chloroformwasser.

¹⁾ Spitzer, Pflügers Archiv Bd. 67. 1897.

B.

2 gr. Leber,
sonst wie A.

Dauer der Digestion: 3 Tage.

Bei A wird deutliche Salicylsäure-Reaction erhalten (quantitative Bestimmung unterblieb).

Bei B wurde keine Spur von Salicylsäure gefunden.

Versuch 10 vom 1. 3. 1898.

Ein mittelgrosses Kaninchen, das 6 Tage gehungert hat, wird durch Verbluten getödtet.

A. 23 gr }
B. 0,5 gr } Leber, sonst wie im vorigen Versuch.

Digestion: 7 Tage.

Es wird erhalten bei:

A = 55 mgr. Salicylsäure,
B keine Spur „

Mit kleinen Quantitäten von Leber konnte also keine nachweisbare Oxydation des Salicyl-Aldehyds erzielt werden. Dieses Resultat lässt zwei Möglichkeiten als Erklärung zu. Entweder kann die Concentration des Salicyl-Aldehyds kleinen Ferment-Quantitäten gegenüber zu gross sein. Diese Deutung würde sich auf den von Medvedew¹⁾ gefundenen Satz stützen, dass die Fähigkeit der Oxydation von Salicyl-Aldehyd²⁾ umgekehrt proportional der Quadratwurzel aus der Concentration des Salicyl-Aldehyds ist.

In zweiter Linie ist daran zu denken, dass eine Minimalgrenze vorhanden ist, unter welche die Concentration des Ferments nicht heruntergehen darf, damit die Oxydation überhaupt zu Stande kommt. Für diese Erklärung kann der Umstand ins Feld geführt werden, dass überhaupt keine nachweisbare Spur von Salicylsäure gebildet worden ist. Nach dem Gesetz von Medvedew besteht ja doch eine Proportion zwischen der Concentration des Aldehyds und der Bildung von Säure. Durch die Methoden, die Salicylsäure nachzuweisen, kann aber das negative Resultat nicht erklärt werden, da ja durch die Eisenchlorid-Reaction enorm kleine Mengen deutlich erkannt werden können.

¹⁾ Medvedew, Ueber die Oxydationskraft der Gewebe. Pflüger's Archiv Bd. 65. 1896.

²⁾ Damit ist die Oxydirbarkeit des Salicyl-Aldehyds durch das Oxydations-Ferment gemeint.

Einfluss der Alkalien und der Säuren.

Die Reaction des umgebenden Mediums muss als eine der Eigenschaften angesehen werden, die für die physiologische Bedeutung des Ferments von ausschlaggebender Bedeutung sind. Diese Frage ist bisher nur wenig experimentell geprüft worden. Abelous und Biarnès haben untersucht, ob Salicyl-Aldehyd ohne Gegenwart eines Ferments bei irgend einem Alkalescenz-Grade der umgebenden Flüssigkeit oxydirt wird. Sie überzeugten sich aber, dass dann die Oxydation unterbleibt (*L'alcalinité seule du milieu n'est donc pas suffisante*).

Ueber den Einfluss des Alkali auf das Ferment haben die um die Lehre des Oxydations-Ferments verdienten Forscher keine Versuche angestellt, wohl aber über den Einfluss der sauren Reaction. Sie fanden, dass eine Salzsäure-Concentration von 1,0 pCt. oder noch weniger jede Oxydation verhindert. Meine eigenen Versuche sollten entscheiden, welchen Einfluss auf den uns interessirenden Oxydations-Process lediglich die Aenderung der Alkalescenz hat. — Zu diesem Zwecke wurden Versuche mit verdünntem Natriumcarbonat angestellt. — Des Weiteren sollte festgestellt werden, ob das Alkali als solches schädigend einwirkt; hierzu dienen die Experimente mit Natronlauge. — Schliesslich wurde der Einfluss der Salzsäure geprüft.

Die Einzelheiten sind aus den Protokollen zu ersehen:

Versuch 11 vom 23. November 1896.	
A.	B.
100 gr Kalbsleber	dasselbe, nur mit 2 gr Natrium-
1000 ccm Chloroformwasser	carbonat versetzt
1 ccm Salicyl-Aldehyd	
Brütschrank 74½ Stunden. Es wird erhalten bei	
A. = 50 mgr Salicylsäure	
B. = 48 mgr Salicylsäure	
Versuch 12 vom 1. December 1896.	
A.	B.
wie im vorigen Versuche	wie oben, nur 10 gr Natrium-
	carbonat
Brütschrank: 72 Stunden.	
A. = 60 mgr Salicylsäure	
B. keine Spur Salicylsäure	

¹⁾ Abelous et Biarnès, Sur le pouvoir oxydant du sang. Arch. de physiol. norm. et path. 1894. p. 591.

Versuch 13 vom 2. Januar 1897.

A. wie in den vorigen Versuchen	B. wie oben, nur 5 gr Natrium- carbonat
------------------------------------	---

Brütschrank: 52 Stunden.

A. = 75 mgr Salicylsäure

B. = 5 mgr Salicylsäure

Versuch 14 vom 6. Januar 1897.

A. wie in den vorigen Versuchen	B. wie im vorigen Versuche
------------------------------------	-------------------------------

Brütschrank: 74½ Stunden.

A. = 60 mgr Salicylsäure

B. = 36 mgr Salicylsäure

Versuch 15 vom 12. März 1897.

A. wie in den vorigen Ver- suchen	B. wie bisher, nur mit 2 gr Natrium- carbonat	C. mit 3,5 gr Natri- uncarbonat	D. mit 7 gr Natrium- carbonat
--	---	--	--

Brütschrank 73 Stunden.

A. = 75 mgr Salicylsäure

B. = 40 mgr -

C. = 40 mgr -

D. = 10 mgr -

Versuch 16 vom 16. März 1897.

A. wie in den vorigen Versuchen	B. mit 0,12 gr NaOH	C. mit 0,31 gr NaOH
---------------------------------------	------------------------	------------------------

Brütschrank für 72½ Stunden.

B. ergibt die doppelte Quantität Salicylsäure wie A (absolute Zahlen werden nicht festgestellt.)

C. enthält keine Spur Salicylsäure.

Versuch 17 vom 4. Mai 1897.

A. wie in den vorigen Ver- suchen	B. mit 0,1 gr HCl	C. mit 0,25 gr HCl	D. mit 9,5 gr HCl	E. mit 1,0 gr HCl
--	-------------------------	--------------------------	-------------------------	-------------------------

Brütschrank 68 Stunden.

A. = 100 mgr Salicylsäure

B. = 100 -

C. = 100 -

D. = 50 -

E. = deutliche, sichere Spuren.

Diese Versuche lassen sich folgendermaassen zusammen-
fassen:

1. Kleine Sodamengen beeinträchtigen bereits die Oxydation des Salicyl-Aldehyds; bei einer Concentration von 0,5 pCt. leidet sie schon erheblich, bei 0,7 pCt. werden nur noch Spuren oxydirt, bei 1,0 pCt. findet keine Oxydation mehr statt.
2. Durch Zusatz von 0,1 pCt. NaOH wird die Oxydation gesteigert, bei 0,3 pCt. kam sie schon nicht mehr zu Stande.
3. Ganz geringer Salzsäure-Zusatz vermindert nicht den Grad der Oxydation; bei einer Concentration von 1 pCt. werden nur noch Spuren von Salicyl-Aldehyd oxydirt.

Es ist vielleicht von Interesse, mit den Resultaten unter No. 1 die Angabe von Schwiening¹⁾ zu vergleichen, wonach die Alkalescentz auf das von E. Salkowski aufgefundene Autodigestions-Enzym einen proportional ihrer Stärke hemmenden Einfluss ausübt.

Besonders möchte ich noch hervorheben, dass auch Spitzer²⁾ den Einfluss der Alkalien und Säuren auf fermentative Oxydations-Processen geprüft hat und dass seine Resultate mit den unsrigen befriedigende Uebereinstimmung zeigen.

Einfluss der Temperatur auf das Oxydations-Ferment.

Ueber den Einfluss der Temperatur auf das Oxydations-Ferment haben bereits Abelous und Biarnès Untersuchungen angestellt und ermittelt, dass bei 60° am meisten Salicylsäure gebildet wird, bei 80° Celsius nur noch Spuren, endlich bei Siedehitze keine Salicylsäurebildung mehr stattfindet, wie Jaquet, Salkowski und Yamagiwa schon vorher festgestellt hatten.

Ähnliche Versuche habe ich ebenfalls ausgeführt, und zwar in einer Versuchsreihe, in der ich untersuchte, ob und welche Unterschiede zwischen der Salicyl-Aldehyd-Oxydation und der Glykolyse vorhanden sind.

Da die Protokolle zweckmässig später im Zusammenhang mit anderen Versuchen mitgetheilt werden, so lasse ich hier nur die Resultate folgen:

¹⁾ Schwiening, Ueber fermentative Processen in den Organen. Dieses Archiv. Bd. 136, 1894 S. 444—481.

²⁾ Spitzer, Pflüger's Archiv Bd. 67, 1897.

1. dass bei einer Temperatur von 75° das Ferment noch nicht vollständig zerstört wird, so dass nachher noch reichliche Mengen von Salicyl-Aldehyd oxydirt werden.
2. dass 100° Celsius das Ferment dauernd zerstören.

Diese nunmehr sichergestellten Verhältnisse haben für unsere weiteren Ausführungen darum Interesse, weil wir hier Eigenschaften des Oxydations-Fermentes kennen gelernt haben, welche es durchaus von der Glykolyse scheiden.

Auf der anderen Seite trennt dieses Verhalten das Oxydations-Ferment nicht absolut von den gut gekannten thierischen Ferment-Wirkungen. Denn auch unter den Enzymen finden wir Analogien, da einige, wie bekannt, ziemlich hohe Temperaturen vertragen.

Welche Körper werden durch Leberbrei fermentativ oxydirt?

Wenn ich nunmehr zu dem Haupttheil meiner Untersuchung übergehe und zu ermitteln versuche, welche Substanzen durch Leberbrei fermentativ oxydirt werden, so werde ich auch von vielen negativen Resultaten zu berichten haben¹⁾.

Ich glaube jedoch, auch die Versuche mit negativem Befund in extenso mittheilen zu müssen, weil eine allgemeinere Beurtheilung der Oxydations-Vorgänge erst möglich ist, wenn mit Sicherheit feststeht, was die Fermente vermögen, und wo sie ihre Grenzen finden. Man muss bedenken, dass a priori sich durchaus nicht voraussehen lässt, welche Stoffe wohl durch ein Ferment oxydirt werden können und welche nicht, da gerade einige Substanzen, welche der Organismus sehr leicht verbrennt, der fermentativen Oxydation nicht unterliegen.

Ich muss aber auch die negativen Resultate im Einzelnen durch Versuchs-Protokolle begründen, damit die angewandte Methodik klar ersichtlich ist und unnütze Wiederholungen erspart werden.

Eine systematische Bearbeitung der Frage — erschöpfen lässt sie sich selbstverständlich überhaupt nicht — ist bisher nicht ausgeführt worden. Dieselbe ist aber durchaus nöthig, weil, wie schon in der Einleitung angedeutet wurde, der Umfang der Fermentwirkung mitbestimmend sein wird für die Auffassung,

¹⁾ Die Literatur wird später noch besprochen werden.

die wir uns von der physiologischen Bedeutung der fermentativen Oxydation bilden müssen.

Bei diesen Versuchen mussten mehrere Bedingungen gleichmässig eingehalten werden: a priori ist es sehr wohl denkbar, — und meine Untersuchungen über die Unterschiede des oxydativen und des glykolytischen Ferments sprechen sogar dafür —, dass andere Stoffe fermentativ unter äusseren Bedingungen oxydirt werden können, unter denen die Oxydation des Salicyl-Aldehyds nicht möglich ist.

Da jedoch das eigentliche Oxydations-Ferment das bestgekante ist, so hielt ich es für nöthig, stets mit einer Versuchs-Anordnung zu experimentiren, bei der eine Oxydation von Salicyl-Aldehyd ebenfalls möglich gewesen wäre.

Ich prüfte deswegen bei jedem neuen Körper zunächst in Vorversuchen, ob die benutzte Quantität eine Salicyl-Aldehyd-Oxydation zulässt. Es wäre für den Leser ermüdend, wenn diese Versuche alle ausführlich mitgetheilt würden, — sie wurden alle nach dem gleichen Schema ausgeführt, ich gebe hier ein Beispiel davon.

Versuch 18 vom 29. Mai 1897.

- A. 100 gr Kalbsleber
1000 ccm Chloroformwasser
1 ccm Salicyl-Aldehyd
- B. das gleiche, nur wird ausserdem
2 gr unterschwefligsaures Natron
zugesetzt.

Digestionsdauer $45\frac{1}{2}$ Stunden. Es wird erhalten bei

- A. = 40 mgr Salicylsäure
- B. = 75 - - -

Um fermentative Oxydationen von anders gearteten trennen zu können, wurden stets Controlversuche mit gekochter Leber angestellt.

Ich gebe zunächst meine Protokolle, ohne auf die Literatur einzugehen, weil ich erst nach der Mittheilung der eigenen Versuche im Stande sein werde, alle Ergebnisse zusammenstellend zu verwerthen.

In erster Linie wurde versucht, ob Thiosulfat durch Einwirkung von Leberbrei in Schwefelsäure verwandelt wird.

Es wurde jedoch vorweg in Vorversuchen geprüft, ob etwa aus unterschwefligsaurem Natron schon eine bestimmte Quantität

von Schwefelsäure durch die Procedures gebildet wird, welche zum quantitativen Nachweis der Schwefelsäure nöthig sind.

Versuch 19 (Vorversuch zu den Versuchen 21 und 22). 1,5 gr unterschwefligsaures Natron werden in 100 gr Wasser gelöst, dann 10 ccm Salzsäure hinzugethan, worauf ein dicker Niederschlag entsteht. Dann wurde zum Sieden erhitzt; es tritt ein allmählich verschwindender Geruch nach schwefliger Säure auf, und es scheidet sich gelber Schwefel ab. Die noch trübe Flüssigkeit wird filtrirt, das klare Filtrat heiss mit Chlorbaryum versetzt. Ueber Nacht setzt sich ein deutlicher Niederschlag ab, der auf ein Filter gebracht, bis zur Chlorfreiheit gewaschen, mit Alkohol und Aether getrocknet, und im Platintigel geglüht wird¹⁾.

Es werden 8,7 mgr Schwefelsäure erhalten.

Versuch 20 (Vorversuch zu den Versuchen 21 und 22). Ganz wie der vorige.

Es werden erhalten 9,7 mgr Schwefelsäure.

Mit Leberbrei wurden folgende Versuche angestellt.

Versuch 21 (vom 11. Mai 1897).

100 gr Kalbsleber
1000 ccm Chloroformwasser

- | | | |
|------|-------------------------------------|--|
| I. | | } vor der Digestion und vor dem Zusatz
der Flüssigkeit gekocht. |
| III. | 2 gr unterschwefligsaures
Natron | |
| II. | | } nach der Digestion gekocht |
| IV. | 2 gr unterschwefligsaures
Natron | |

Brütschrank: 72 Stunden.

Die Schwefelsäure-Bestimmungen, die wie in den Vorversuchen ausgeführt wurden, ergaben

I. 19,5 mgr, II. 1,9 mgr, III. 30,1 mgr, IV. 21,6 mgr H_2SO_4 .

Versuch 22 (vom 29. Mai 1897).

Wie Versuch 21. — Brütschrank 70 Stunden.

I. 12,6 mgr, II. 14,1 mgr, III. 110,2 mgr, IV. 58,2 mgr H_2SO_4 .

Es konnte also eine fermentative Oxydation von unterschwefligsaurem Natron mit Hilfe von Kalbsleberbrei zu Schwefelsäure nicht nachgewiesen werden²⁾.

Versuch mit Fettsäuren.

A. Essigsäure.

In Vorversuchen wurde zunächst festgestellt, dass die Rosolsäure als Indicator bei der Titrirung der Essigsäure verwendbar

¹⁾ Der Glührückstand reagirt alkalisch, auf Schwefelsäure-Zusatz entwickelt sich keine schweflige Säure und kein Schwefelwasserstoff.

²⁾ Versuche, die ermitteln sollten, ob schweflige Säure oxydirt wird, mussten aufgegeben werden, da in Vorversuchen sich herausstellte, dass alle zur Verfügung stehenden Präparate Schwefelsäure enthielten.

ist. Es wurde sodann ausprobiert, wie destillirt werden muss, um die Essigsäure quantitativ zu gewinnen.

Versuch 23 (Vorversuch zu dem Versuch 25). 100 ccm einer Essigsäure, von der 10 ccm = $10,55\frac{1}{2}$ Normal-Natronlauge entsprechen, werden durch kohlen-saures Natron neutralisirt, und mit 22 ccm verdünnter Schwefelsäure destillirt. Als die Destillation abgebrochen wurde, roch der Kolben noch nach Essigsäure.

Der 10. Theil des Destillats entsprach

8,4

7,7

8,0

8,1

8,2 ccm $\frac{1}{2}$ Normal-Natronlauge oder 75,5 pCt. der bei vollständiger Destillation zu erwartenden.

Versuch 24 (Vorversuch zu dem Versuch 25). Dieser Versuch entsprach dem vorigen, nur wurden 100 ccm derselben Schwefelsäure zugesetzt, mehrfach neues Wasser aufgefüllt und stundenlang destillirt.

Der 10. Theil des Destillats entsprach diesmal 10,5 ccm $\frac{1}{2}$ Normal-Natronlauge oder 100 pCt. der bei vollständiger Destillation zu erwartenden¹⁾.

Versuche mit Phosphorsäure, an Stelle der Schwefelsäure, ergaben ebenfalls günstige Resultate; im Folgenden wurde stets Phosphorsäure angewandt.

Versuch 25 (vom 29. Juni 1897).

A. 100 gr Kalbsleber
1000 ccm Chloroformwasser } vor dem Digeriren gekocht.

B. dasselbe nach - - -

C. 100 gr Kalbsleber werden mit Wasser gekocht, nach dem Kochen wird auf 960 ccm Chloroformwasser aufgefüllt und 40 ccm einer 10 pCt. Lösung von essigsaurem Natron zugesetzt, also 4 gr essigsaures Natron.

D. wie E., nur dass erst nach dem Digeriren gekocht wurde.

A.—D. verbleiben 70 Stunden im Brutschrank, es wird, wie immer, täglich häufig geschüttelt.

Nach Beendigung der Digestion werden die Mischungen aufgekocht, filtrirt, eingengt, mit Alkohol extrahirt, der Alkohol filtrirt, eingedampft, die letzten Reste des Alkohols durch nochmaliges Lösen des Rückstandes in Wasser und Eindampfen vertrieben, der Rückstand schliesslich in Wasser wieder gelöst, mit Phosphorsäure versetzt und wie in Versuch 24 destillirt.

Die Destillate werden auf 500 ccm aufgefüllt.

500 ccm, also $\frac{1}{10}$ des Gesamt-Destillates verbrauchen:

¹⁾ Das Destillat erwies sich als frei von Schwefelsäure und schwefliger Säure.

A.	B.	C.	D.
6,7	verunglückt	37,3	37,5
7,0		36,9	37,2
7,3		36,8	37,2
<u>7,0</u>		<u>36,8</u>	<u>37,3</u>
		37,0	

ccm $\frac{1}{10}$ Normal-Natronlauge.

In der Portion A. des Versuches 25, also in der vor der Digestion gekochten Leber, wurden im 10. Theil des Destillates eine 7,0 ccm $\frac{1}{10}$ Normal-Natronlauge entsprechende Säuremenge nachgewiesen, im Ganzen also eine Quantität, die 7,0 ccm Normal-Lauge entspricht.

Wie Versuch 26 lehrt, scheint diese Säure, wenigstens zum grössten Theil, erst nach der Digestion nachweisbar zu werden.

Versuch 26 (Controlv. z. 35) vom 26. März 1897.

100 gr Kalbsleber werden mit 400 ccm Chloroformwasser gekocht, dann wird auf 1000 ccm aufgefüllt, durchgerührt, filtrirt und gleich — ohne Digestion —, wie im Versuche 2 verfahren.

Es werden anstatt 7,0 ccm

hier nur 1,4

1,5

1,45 ccm $\frac{1}{10}$ Normal-Natronlauge verbraucht.

In weiteren Controlversuchen war ausserdem ermittelt worden, wieviel Säure bei der gleichen Behandlung aus der benutzten Lösung von essigsaurem Natron erhalten wird.

Versuch 27 (Controlv. z. 25).

Es wurde eine Lösung, die 0,5 gr essigsaures Natron enthielt, ohne Leberzusatz, ganz wie im Versuch 26, behandelt.

Es werden verbraucht

4,6

4,4

4,2

4,1

4,3 ccm $\frac{1}{10}$ Normal-Natronlauge, oder auf die 4 gr essigsaures Natron des Hauptversuches umgerechnet 34,4 ccm.

Versuch 28 (Controlv. z. 25).

Wie der vorige. — Es werden verbraucht:

3,9

3,9

4,2

4,2 ccm $\frac{1}{10}$ Normal-Lauge, umgerechnet 32,0 ccm.

Vergleicht man die Zahlen des Versuches 15 mit denen der Versuche 26—28, so ergibt sich, dass eine fermentative Zerstörung von essigsaurem Natron durch die Leber nicht erzielt wurde.

Es wurde dann untersucht, ob Stearinsäure in nachweisbaren Mengen der fermentativen Oxydation unterliegt. Derartige Versuche scheiterten zunächst mehrfach an der schweren Löslichkeit der Stearinsäure und an der Nothwendigkeit, zu den Lösungen Alkali zu verwenden.

Es wurde daher schliesslich darauf verzichtet, die Stearinsäure dauernd in Lösung zu erhalten, und es wurden geringe Mengen (0,1 g) verwandt, so dass man für den Fall einer Zerstörung auf negative Reactionen rechnen durfte, und wie folgt verfahren.

Stearinsäure (Kahlbaum) wurde geschmolzen, nach dem Erkalten je 0,1 g abgewogen, in Wasser mit einigen Tropfen Natronlauge aufgenommen, zum Sieden erhitzt und gelöst. Beim Erkalten fällt das stearinsäure Natron als dichte Seife nieder, das überschüssige Aetznatron wird durch Einleiten von Kohlensäure beseitigt.

Versuch 29 vom 26. 7. 1897.

A. Zu 100,0 vorher gekochter Kalbsleber werden 1000 Chloroformwasser und 0,1 Stearinsäure zugesetzt.

B wie A, nur wird die Mischung erst nach dem Digeriren gekocht.

A und B werden bei häufigem Umschütteln 39 $\frac{1}{2}$ Stunde im Brutschrank gelassen, gekocht, filtrirt, die Auszüge eingedämpft, mit Alkohol extrahirt, der alkoholische Auszug verdunstet, der Rückstand mit Schwefelsäure angesäuert und mehrmals mit Aether extrahirt, welcher die Stearinsäure aufnehmen musste. Die ammoniakalische Lösung des beim Verdunsten des Aethers bleibenden Rückstandes gab bei A, wie B mit Chlorcalcium dicken Niederschlag, enthält also Fettsäure.

Die beim Aufkochen der Mischungen erhaltenen Rückstände werden nochmals mit Wasser ausgekocht und ebenso behandelt, Fettsäuren konnten nicht nachgewiesen werden.

Stearinsäure wird also nicht durch ein oxydirendes Ferment der Leber, wenigstens nicht bei der im Leberbrei vorhandenen Fermentconcentration, zerstört.

Nachdem ich bereits zu diesem Resultat gelangt war, erschien eine Arbeit aus dem Bunge'schen Laboratorium von Weiss¹⁾, dessen Resultate in einem gewissen Widerspruch zu den meinigen zu stehen scheinen. Weiss hat die Angaben von Seegen nachgeprüft, wonach die Leber im Stande sein soll, aus Fett,

¹⁾ Weiss, Ueber die Bildung von Zucker aus Fett im Thierkörper. Zeitschr. f. phys. Chemie Bd. 24 p. 542—544. 1898.

bezw. aus Fettsäuren Zucker zu bilden. Auf seine Versuche, aus denen er schliesst, dass die Leber aus Fett Zucker bildet, gehe ich nicht ein, da ich darüber keine Erfahrungen besitze, ein solches Verhältniss a priori auch nicht als unmöglich angesehen werden kann, jedoch auch nicht im Gegensatz zu meinen Versuchen steht.

Dagegen hielt ich eine Nachprüfung der Fettsäure-Versuche für durchaus geboten; denn es wäre doch sehr auffallend, wenn die Stearinsäure gar nicht angegriffen würde, und die von Weiss benutzte Palmitinsäure Zucker abspaltete. Die Angaben von Weiss, aus denen eine Bestätigung der Seegen'schen Anschauung abgeleitet werden kann, stützen sich lediglich auf zwei Versuche, bei denen er die Zunahme des Zuckers selbst nur als eine geringe anerkennt und deren Wiederholung er für wünschenswerth erklärt.

Bei dieser Wiederholung glaubte ich vor Allem eine Fehlerquelle vermeiden zu müssen, die vielleicht Weiss zu einem irrigen Resultat geführt hat.

Er hat keine glykogenfreie Leber zu seinen Versuchen benutzt, und so die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, dass lediglich durch die Gegenwart von Palmitinsäure aus Glykogen mehr Zucker, als im Controlversuch, gebildet wurde. Ich bin daher in diesem Punkte von der Weiss'schen Versuchsanordnung abgewichen und habe die Kaninchen zunächst 6 Tage hungern lassen.

Eine im Uebrigen sich möglichst Weiss anschliessende Nachprüfung ist ferner dadurch erheblich erschwert, dass er nicht angegeben hat, wieviel Palmitinsäure er verwandt hat.

Bekanntlich löst sich Palmitinsäure sehr schwer, und die Lösung ist nicht beständig, auch wenn man Soda zusetzt. Da nun weder die benutzte, noch die aufgelöste Menge von Palmitinsäure angegeben wird, auch über die Quantität der Leber und des Blutes Notizen fehlen, so kann man leider nicht berechnen, wieviel Zucker höchstens aus Fettsäure hätte gebildet werden können, und wieviel etwa aus der Leber und dem Blute stammt; namentlich aber will ich hervorheben, dass man doch nur mit grösserer Wahrscheinlichkeit erwarten kann, eine Zuckermenge zu erhalten, welche der gelösten Palmitinsäure entspricht. Diese ist aber,

wie ich mich überzeugt habe, äusserst gering, und es erhellt daraus um so mehr, welcher Fehlerquelle man ausgesetzt ist, wenn in den Mischungen, wie dies bei Weiss der Fall ist, Glykogen oder Zucker in beträchtlicher Menge bereits vorhanden ist.

Ich ging daher, abweichend von Weiss, in folgender Weise vor:

Versuch 30 vom 5. 7. 1898.

4 kräftige, erwachsene Kaninchen, die 6 Tage gehungert haben werden getödtet, aus den Halsadern das Blut aufgefangen und sofort defibrinirt.

Die Lebern, von denen 2 stark mit Coccidien durchsetzt sind, sind glykogenfrei, ihr Gewicht beträgt 175 g.

Es werden zwei Mischungen hergestellt (A u. B).

A.

75 g Leberbrei,

43 ccm Blut,

200 ccm 0,6 procentige Kochsalzlösung,

0,135 g Palmitinsäure mit 20 Tropfen einer 10procentigen

Sodalösung versetzt. Eine Lösung hat nicht stattgefunden.

B wie A, nur ohne Palmitinsäure. Durch diese Mischung wurde dann bei einer dauernd controlirten Temperatur von 35—40° C. Luft durchgeleitet.

In einem grossen Wasserbade wurde unter Zuhülfenahme einiger Waschflaschen mittels einer Saugpumpe Luft durch zwei Wulff'sche Flaschen, in denen sich die Mischungen befanden, durchgesaugt.

Nach Ablauf von 5 Stunden wurden die Mischungen gleich stark erhitzt, damit der etwa gebildete Zucker nicht durch Glykolyse wieder zerstört würde, und dann der Process bis zum nächsten Morgen unterbrochen.

Der Zucker wurde durch Wägung des mit Fehling'scher Lösung erhaltenen Kupferniederschlags bestimmt.

Lösung A enthält	0,0186 g	} Zucker
„ B „	0,0684 g	

Es war also jedenfalls aus Palmitinsäure kein Zucker gebildet worden.

Die Angaben von Seegen und Weiss sind demnach vorläufig nicht als beweisend anzuerkennen.

Die Resultate meiner oben beschriebenen Versuche erfahren also durch die Arbeit von Weiss keine Einschränkung, es ist vielmehr als wahrscheinlich zu bezeichnen, dass sich die Palmitinsäure ebenso, wie Stearinsäure, verhält.

Versuche über die Oxydation der Harnsäure.

Von besonderem Interesse musste es sein, festzustellen, ob die Leber ein Harnsäure oxydirendes Ferment besitzt, da ja wohl sicher Harnsäure im Organismus oxydirt wird, und die Entscheidung, ob hier Fermente in Frage kommen, für die Pathologie, namentlich der Gicht, von grosser Bedeutung wäre.

Als ich meine Versuche über diese Frage begann, war noch nichts in der Literatur darüber bekannt. Auf die inzwischen veröffentlichten Arbeiten werde ich nachher im Zusammenhang eingehen.

Hier gebe ich die Protokolle.

Im Voraus möchte ich bemerken, dass alle Harnsäure-Bestimmungen nach Salkowski in folgender Weise ausgeführt wurden:

Die Filtrate des Leberbreis, der tüchtig ausgepresst und heiss ausgewaschen wurde, werden auf etwa $\frac{1}{2}$ Liter eingedämpft, dann im Messkolben mit 50 ccm Magnesia-Mischung versetzt, und auf 1000 aufgefüllt. Dann wird filtrirt, vom Filtrat je 200 ccm abgemessen, und dann genau nach den Angaben in Salkowski's Practicum S. 240 u. f. die Harnsäure bestimmt.

Es folgen die Protokolle von 2 einwandfreien und gut gelungenen Versuchen mit Kalbsleber und zwei mit Hundeleber.

Die auf ihre Reinheit geprüfte Harnsäure¹⁾ wurde bei 100° C. mehrere Stunden bis zum constanten Gewicht getrocknet, dann je 0,5 g abgewogen, mit Benutzung von möglichst wenig Soda durch Erwärmen gelöst, wobei immer vorher das Maximum der sicher unschädlichen Soda-Menge nach den Resultaten der Salicyl-Aldehyd-Versuche berechnet wurde, und so den Mischungen zugesetzt.

Versuch 31 vom 16. 1. 1898.

A.

100 g Kalbsleber,
0,5 g reine, trockene Harnsäure,
1000 Chloroformwasser.

Nach dem Digeriren erst gekocht, B vorher gekocht.

Dauer der Brutschrank-Zeit 44 Stunden.

¹⁾ In Controlversuchen wurde geprüft, wieviel Harnsäure man wiedergewinnt, wenn man sie mit Kalbsleber mischt und gleich verarbeitet. Es wurden in mehreren Versuchen 90—95 pCt. erhalten.

Im 5. Theil der Mischung wird gefunden

bei A 95,5 mg	} zugesetzt war, auf diese Por- tionen gerechnet, je 100 mg.
„ B 97,00 „	

Versuch 32 vom 18. 6. 1898.

Wie vorher.

Dauer: 72 Stunden.

Es wird gefunden:

A. 95 mg

B. 95,5 „

Versuch 33 vom 29. 4. 1898.

Verwandt wird die Leber eines gesunden, längere Zeit mit Pferdefleisch und Pferdefett gefütterten Hundes, die sofort nach der Tödtung verarbeitet wird.

Dauer: 68 Stunden.

Sonst Alles wie in den vorigen Versuchen.

A. 52,3 mg

B. 78,3 „

Versuch 34 vom 16. 6. 1898.

Auch hier wird die Leber eines gesunden, eben getödteten Hundes verwandt.

Dauer: 92 Stunden.

Sonst wie die vorigen Versuche.

A enthält 54,4 mg

B „ 77,9 „

Meine Versuche zeigen also, dass Kalbsleber Harnsäure nicht, und insbesondere nicht durch ein oxydirendes Ferment verändert, Hundeleber dagegen im Allgemeinen die Harnsäure vermindert, und zum Theil durch die Einwirkung eines oxydirenden Ferments.

Ich beschränke mich hier darauf, die Versuchs-Resultate wiederzugeben, und ich komme auf diese Dinge später noch zurück.

Die Resultate dieses Abschnittes sind aber folgende:

1) Es liess sich keine fermentative Oxydation von unterschwefligsaurem Natron zu Schwefelsäure durch Kalbsleberbrei nachweisen.

2) Eine fermentative Zerstörung von essigsaurem Natron durch Kalbsleber wurde nicht erzielt.

3) Stearinsäure wurde nicht durch ein oxydirendes Leberferment zerstört.

4) Kaninchenleber bildet nicht aus Palmitinsäure Zucker (im Gegensatz zu Weiss).

5) Kalbsleber zerstört Harnsäure nicht, insbesondere nicht durch ein oxydirendes Ferment. Hundeleber dagegen verändert Harnsäure in einem gewissen Grade, und zwar zum Theil durch die Einwirkung eines oxydirenden Fermentes¹⁾.

In den folgenden Abschnitten werde ich zunächst an der Hand der Literatur diese Resultate nach einigen Richtungen hin beleuchten.

In wie weit wird nach den bisherigen Untersuchungen Harnsäure durch Leberbrei oxydirt, und was wird aus ihr vermutlich bei der Oxydation? Ist Oxydation durch ein Ferment erwiesen?

Diese Fragen werden erst seit ganz kurzer Zeit in der Literatur berücksichtigt, aber dennoch besitzen wir schon einiges Material, das sich darauf bezieht.

Chassevant und Richet²⁾ zeigten in einer kurzen Mittheilung (1897), die mir bei der Anstellung meiner ersten Versuche noch nicht bekannt war, dass Harnsäure, die man mit Leberbrei zusammenbringt, allmählich abnimmt.

Leider theilen sie ihre Versuchsanordnungen nicht ausführlich mit. Auffallend sind die kleinen zur Verwendung gelangten Gefässe (60 ccm), da es nicht recht zu ersehen ist, wie es möglich war, die Harnsäurebestimmungen damit auszuführen, zumal doch vorauszusetzen ist, dass nicht mehr Harnsäure oxydirt werden konnte, als in Lösung ging, und die entsprechenden Mengen doch ungeheuer klein sind.

Chassevant und Richet waren von der aus früherer Zeit stammenden Beobachtung Richet's ausgegangen, nach der die Leber ein lösliches Ferment besitzt, das Harnstoff bilden kann. Die Beweiskraft dieser Versuche blieb aber sehr fraglich, wie namentlich aus der noch zu besprechenden Arbeit von Loewi hervorgeht.

¹⁾ Dieses Resultat, das ich auf dem Congress f. innere Medicin kurz mittheilte (1899), stimmt durchaus mit Wiener's Resultaten, über die er ebendort berichtete. Dass sich eine Harnsäure-Zerstörung durch Kalbsleber nicht nachweisen lässt, wird noch besonders verständlich durch Wiener's Entdeckung einer unter bestimmten Versuchs-Bedingungen nachzuweisenden Harnsäure-Bildung in der Leber des Kalbes. Leider kann hier auf die auch sonst sehr bemerkenswerthen Mittheilungen Wiener's nicht mehr eingegangen werden.

²⁾ Comp. rend. de la soc. de biol. 1896, 97.

Ende März 1898 erschien nun eine Arbeit von Spitzer¹⁾, in der er angiebt, dass es ihm nicht gelungen sei, aus harnsaurem Alkohol mit Hülfe gut wirksamer Leberauszüge auch nur eine Spur Harnstoff zu erzielen; darüber ob Harnsäure vermindert wird, scheint Spitzer keine Versuche angestellt zu haben; offenbar hielt er diese Frage durch den negativen Harnstoff-Befund für erledigt.

Es wird sich nun zeigen, dass dies nicht der Fall ist.

Bedauerlich ist, dass aus Spitzer's Angaben nicht hervorgeht, von was für Thieren die benutzte Leber stammte.

Ganz neuerdings (9. August 1898) erschien eine Arbeit von Ascoli²⁾, dem es gelungen ist, eine gewisse Quantität von Harnsäure in defibrinirtem Blut und in künstlich durchbluteter Hundeleber zum Verschwinden zu bringen und Harnstoff zu gewinnen.

Ob eine fermentative Harnsäure-Oxydation stattfindet, hat Ascoli nicht untersucht.

Die Widersprüche, die in diesen knappen Angaben enthalten sind, scheinen bis zu einem gewissen Grade Aufschluss zu finden durch die Resultate meiner Untersuchungen, und es wird sich nun Einiges als erwiesen hinstellen lassen.

Ich halte zunächst für erwiesen, dass die verschiedenen Thiere, und speciell auch die Säugethiere, sich in Bezug auf die Harnsäure-Zersetzung verschieden verhalten, da die aus dem Körper entfernte Kalbsleber unter Bedingungen Harnsäure nicht zu oxydiren vermag, unter denen dies bei Hundeleber möglich war. Schon dadurch wird wahrscheinlich einiges Widersprechende beseitigt, da die positiven Angaben sich auf Hunde beziehen (Chassevant und Richet, Ascoli), bei den negativen leider Angaben fehlen; es aber sehr wahrscheinlich ist, dass keine Hundeleber benutzt wurde.

Ferner ergibt sich zum ersten Male aus meinen Untersuchungen, dass Harnsäure von Hundeleber durch Vermittlung eines Ferments, aber auch bis zu einem gewissen Grade ohne Ferment oxydirt werden kann. Das beweisen meine Controlversuche mit gekochter Leber.

Mir scheint aber nicht nur sicher zu sein, dass Harnsäure

¹⁾ Spitzer, Pflüger's Arch. 1898.

²⁾ Ascoli, Pflüger's Arch. 1898.

durch ein Ferment der Leber oxydirt werden kann, sondern es dürfte wahrscheinlich auch der Körper zu bezeichnen sein, in welchen sich die Harnsäure möglicherweise dabei verwandelt.

Es spricht viel dafür, dass es sich dabei um Allantoin handelt. Ich habe mich bemüht, dies experimentell zu prüfen, bin aber, bisher wenigstens, noch nicht zu Resultaten gelangt, weil der Nachweis kleiner Allantoin-Mengen mit grossen Schwierigkeiten verbunden ist.

Jedoch lässt sich aus der Literatur Manches anführen, was für diese Vermuthung spricht.

Schon vor vielen Jahren hat Salkowski¹⁾ gezeigt, dass Hunde, neben relativ wenig Harnsäure, verhältnissmässig viel Allantoin im Harn ausscheiden, und dass nach Harnsäure-Fütterung im Harn der Hunde das Allantoin vermehrt ist. Minkowski²⁾ hat in diesem Jahre mitgetheilt, dass bei Hunden nach Thymus-Fütterung nicht vermehrte Harnsäure-Ausscheidung, sondern eine ausserordentlich grosse Allantoin-Ausscheidung zu beobachten ist. Ausdrücklich weist er darauf hin, wie leicht bei den gewöhnlichen Methoden Allantoin im Harn als Harnstoff in Rechnung gesetzt werden kann.

Auf der anderen Seite sind Chassevant's und Richet's Befunde nicht gegen die Annahme der Allantoin-Bildung aus Harnsäure anzuführen, da ihre Versuche nicht Harnstoff-Bildung beweisen, wie namentlich aus Loewi's³⁾ Arbeit aus dem Hofmeister'schen Laboratorium hervorgeht. Es ist also möglich, aber noch zu beweisen, dass ein Ferment in der Leber Harnsäure in die nächste Oxydations-Stufe, das Allantoin, oxydirt.

Wenn sich ein derartiger Sachverhalt erweisen lassen sollte, dann wären die Befunde, die sich im Anschluss an Salkowski's Beobachtung über den Unterschied der Ausscheidungs-Verhältnisse der Harnsäure und des Allantoins bei Hunden gegenüber anderen Thieren ergeben haben, befriedigend erklärt. Man braucht daher zunächst auch nicht annehmen, dass die Nucléine im

¹⁾ Salkowski, Ber. d. deutschen chem. Gesellsch. Bd. IX p. 719.

²⁾ Minkowski, Congr. f. inn. Medicin 1898 u. Centr. f. inn. Med. 14. V. 1898. — s. auch die Bestätigung von Minkowski's Beobachtung bei Cohn, Zeitschr. f. phys. Chemie 1898 in einer Arbeit aus Jaffés Laboratorium.

³⁾ Loewi, Zeitschr. f. physiol. Chemie 1898.

Hundekörper eine andere Zerlegung, als sonst erleiden, sondern kann vermuthen, dass die gebildete Harnsäure im Hunde-Organismus, insbesondere in der Leber, sofort zu Allantoin oxydirt wird, und erst als solches ausgeschieden wird.

Es liegt nahe, zu hoffen, dass die Weiterverfolgung der Thatsache, dass es ein Harnsäure oxydirendes Ferment, wenigstens beim Hunde giebt, vielleicht auch für die Pathologie Interesse gewinnen könnte.

Ueber Fettsäure-Oxydation und Fett zerstörende Fermente.

Es gelang mir nicht, wie ich oben ausgeführt habe, Fettsäuren durch Leberbrei zu oxydiren, ebenso wenig wie meine Versuche für die von Seegen und Weiss angenommene Entstehung von Zucker aus Fettsäuren sprechen.

Der negative Ausfall der Fettsäure-Oxydationsversuche stimmt überein mit einer Angabe von Hahn¹⁾, nach der Oxalsäure oder oxalsaures Natrium durch Blut bei längerer Digestion nicht oxydirt wird.

Gelingt es also nicht, Fettsäuren durch Organfermente zu oxydiren, so scheint doch eine fermentative Zerstörung der Fette zu bestehen, wie aus den Untersuchungen von Cohnstein und Michaelis²⁾ und von Hanriot und Camus³⁾ hervorgeht. Es ist klar, dass diese Befunde zu unseren Resultaten nicht im Widerspruch stehen, zumal da es sich nach Hanriot um eine Verseifung der Fette dabei handelt.

Es ist nunmehr noch nöthig, auf die Beziehung der Glykolyse zum Oxydations-Ferment einzugehen. Anhangsweise wird je ein kleines Capitel der Oxydation der Pentosen und der Umwandlung des Glykogen in Zucker gewidmet werden, um schliesslich die fermentative Oxydation im Zusammenhang besprechen zu können.

Ueber die Beziehung des glykolytischen Ferments zum Oxydations-Ferment.

Zu der Zeit, als ich meine Untersuchungen über fermentative Oxydationen begann, hatte Spitzer sich für die Identität

¹⁾ Berl. klin. Wochenschrift 1897.

²⁾ Pflüger's Arch. Bd. 65.

³⁾ Compt. rend. de la soc. de biol. 1896/97.

des glykolytischen und des Oxydations-Ferments ausgesprochen; er stützte sich dabei auf seine interessanten und werthvollen Versuche über die glykolytische Kraft der Organe. Ein genaueres Studium der Literatur, insbesondere die sorgfältige Zergliederung der Spitzer'schen Arbeiten, namentlich auch der inzwischen erschienenen (1897), zeigt indessen, dass diese Identität nur insoweit eine gesicherte ist, als es sich in beiden Fällen um Oxydationen handelt, welche das thierische Gewebe zu Stande bringt.

Es lässt sich heute, wie ich glaube, mit Bestimmtheit sagen, dass die beiden Vorgänge verschieden sind¹⁾.

Zunächst werde ich einige Versuche anführen, die dafür sprechen, wobei ich darauf hinweisen möchte, dass Alles, was in früheren Abschnitten über das Oxydations-Ferment mitgetheilt wurde, für diesen Unterschied zu verwerthen ist. Im Anschluss an die eigenen Versuche werde ich das Wichtigste zusammenstellen, was sich aus der Literatur auf diese Frage bezieht.

Die ersten Versuche über diesen Gegenstand machte ich, als ich noch auf Grund der Spitzer'schen Versuche vermuthete, dass glykolytisches und Oxydations-Ferment identisch seien, und Salkowski — eben auf Grund der Versuche von Spitzer — es für sehr wahrscheinlich erklärt hatte, dass es sich hier um identische Vorgänge handle.

Die Untersuchung der glykolytischen Kraft des diabetischen Blutes hatte widersprechende Resultate geliefert. Das konnte wiederum nach Spitzer seinen Grund darin haben, dass die Zucker-Zerstörung im Wesentlichen in den Geweben geschieht, Oxydations-Ferment findet sich aber namentlich in der Leber, also, die Identität vorausgesetzt, auch das glykolytische. Die Untersuchung der glykolytischen Kraft der Leber begegnet aber grossen technischen Schwierigkeiten, die im Glykogen-Gehalt der Leber begründet sind; die Untersuchung, ob Salicyl-Aldehyd durch die Leber oxydirt wird, lässt sich ohne erhebliche Schwierigkeiten quantitativ ausführen.

¹⁾ Ich habe mich bereits auf dem Congress für innere Medicin (April 1898) dahin ausgesprochen. Inzwischen hat auch Blumenthal in seiner Arbeit über „Organsaft-Therapie bei Diabetes mellitus“ (Zeitschr. f. diätetische u. physikalische Therapie Bd. 1 H. 3) diese Ansicht vertreten.

Ich untersuchte deshalb die Leber einer Reihe von Diabetikern, von Leberkranken, bezw. von Individuen mit pathologisch veränderten Lebern, und schliesslich die Lebern einiger in dieser Beziehung als normal anzusehender Individuen. Die Resultate finden sich in nachfolgender Tabelle.

Immer wurden 100 gr Leber, 1 ccm Salicyl-Aldehyd, 1000 gr Chloroformwasser angewandt; ein Controlversuch mit gekochter Leber ergab stets negatives Resultat. Die Digestionszeit war verschieden, theils 48 Stunden, theils länger, jedoch bedingt dies sicher nur Unterschiede, die hier nicht in Betracht kommen.

No.	Bezeichn.	Krankheit	Obductionsfund für Leber und Pankreas	Es wurden in mgr. bei der Digestion Salicylsäure gebildet:
1	DI.	Diabetes † im Koma	Leber gross Pankreas atrophisch	105 mgr.
2	Nax.	"	braune Atrophie der Leber Atrophie des Pankreas	70 "
3	F.	Diabetes † im Koma, Erysipel	Fettnekrose des Pankreas	60 "
4	Ball.	Diabetes, Koma Diphtherie, Nephritis	Fettleber, Pankreatitis necrotica hämorrhagica	55 "
5	41jähr. Mann	Vitium cordis Bronchitis Nephritis	Muscatnussleber	85 "
6	37jähr. Frau	Pneumonie, Vitium cordis, Niereninfarkt	Fettleber u. beginnende Muscatnussleber	90 "
7	Dumk.	Lebercirrhose	ausgesprochene Cirrhosis hepatis	95 "
8	männl. Indiv.	Pneumonie mit Delirien	Leber unverändert	80 "

Die Zahl dieser Versuche ist nicht gross, und ich verzichte darauf, näher auf sie einzugehen: jedenfalls aber ist der Mangel von Oxydations-Ferment in der Leber kein charakteristisches Attribut des Diabetes; es scheint vielmehr in normaler Intensität vorhanden zu sein.

In einem Falle (3) erwies sich die Leber bei der Section als völlig glykogenfrei; ich benutzte diese Leber zu gleichzeitigen Untersuchungen auf Oxydations- und glykolytisches Ferment.

Es handelte sich um einen Diabetiker, der wegen Erysipel in die Behandlung der Klinik meines Chefs, des Herrn Geh.-

Rath Prof. Gerhardt, gekommen war, und 60 Stunden im Koma gelegen hatte. Subcutane und intravenöse Soda-Injection von allerdings nur geringer Concentration (1—2 pCt.) besserte nur ganz vorübergehend den Zustand; die Section wurde 30 Stunden nach dem Tode vorgenommen. Die Leber erwies sich bei der Untersuchung als glykogenfrei.

Versuch 35 vom 8. März 1898.

A. und B.

100 gr Leberbrei

2 gr Traubenzucker

1000 Chloroformwasser

A. vor dem Digeriren gekocht,

B. nach „ „ „

Dauer der Digestion 10 Tage.

A. enthält 1,801 gr Traubenzucker.

B. „ 1,754 gr „

A₁ und B₁

100 gr Leberbrei

1 cem Salicyl-Aldehyd

1000 Chloroformwasser.

A₁ vor dem Digeriren gekocht,

B₁ nach „ „ „

Dauer der Digestion 10 Tage.

A₁ enthält keine Salicylsäure,

B₁ „ 0,060 „

Die Bildung von 0,06 gr Salicylsäure spricht dafür, dass Oxydations-Ferment in normaler Menge vorhanden gewesen ist. Die Differenz der Zuckermengen muss als sehr gering bezeichnet werden, in Anbetracht der langen Digestionsdauer und der grossen Zuckerquantität. Bedenkt man, dass diese 0,047 gr Differenz erst durch Multiplication mit 20 zu Stande gekommen sind, so ist klar, dass wir uns hier innerhalb der Fehlergrenzen bewegen. Der Einwand wäre möglich, dass Chloroform vielleicht der Glykolyse hinderlich wäre. So berichtete Blumenthal¹⁾, dass Chloroform nach 10—14 Tagen die Wirkung der Presssäfte aus Pankreas stark beeinträchtigte.

Es ist vielleicht nicht ausgeschlossen, dass durch Chloroformwirkung die geringe Glykolyse bedingt ist, — das ist aber

¹⁾ Blumenthal, Ueber Organsaft-Therapie bei Diabetes mellitus, Zeitsch. f. diät. u. phys. Therapie 1898. Bd. I. Heft 3.

für unsere Frage von derselben Bedeutung —, denn es würde ebenfalls beweisen, dass Glykolyse und Oxydations-Ferment nicht identisch sind.

Ich habe dann mehrere Versuche gemacht, bei denen die Leber von Kaninchen, die sechs Tage gehungert hatten, auf das Vorhandensein von Oxydations-Ferment und Glykolyse bei hohen Temperaturen geprüft wurde.

Diese Versuche ergaben für das Oxydations-Ferment glatte Resultate, die ich gleich anführen werde. Die Deutung der Glykolyse-Versuche ist insofern schwierig, als die Glykolyse unter den gewählten und nothwendigen Versuchs-Bedingungen auch bei für sie günstiger Temperatur nur geringfügig war. Ich werde diese Versuche daher im Einzelnen nicht wiedergeben. Da aber bei 70° und mehr in der Leber deutliche Salicylsäure-Bildung und keine Spur von Glykolyse nachgewiesen werden konnte, so sind diese Versuche ein weiterer, vollwerthiger Beweis für die Nothwendigkeit, die beiden Processe als zu trennende anzusprechen.

Versuch 36 vom 12. Mai 1898.

1500 gr Kalbsleber werden mit

200 ccm Aqua dest. ausgepresst.

Es werden 320 ccm Saft erhalten, dann auf 550 ccm aufgefüllt.

A. 100 ccm Kalbslebersaft werden mit 0,5 gr Salicyl-Aldehyd und 1000 Chloroformwasser gemischt.

B. 100 ccm desselben Kalbslebersaftes werden eine Stunde auf dem Wasserbade bei einer Temperatur von 65—72° C. erhitzt, wobei die Eiweisskörper in grossen Klumpen ausfallen. Danach wird, wie oben, 0,5 gr Salicyl-Aldehyd und 1000 Chloroformwasser zugesetzt.

Dauer der Digestion 96 Stunden.

In A. werden 0,08 gr Salicylsäure gebildet,

„ B. „ 0,01 gr „ „

Versuch 37 vom 28. Juni 1898.

500 gr Kalbsleber wird mit 1000 ccm. Aqua dest. ausgepresst. Es werden 160 ccm Saft gewonnen.

A. 80 ccm Saft werden $\frac{1}{2}$ Stunde lang auf 70—75° erhitzt, mit 1 ccm Salicyl-Aldehyd und 1000 Chloroformwasser gemischt.

B. 80 ccm. Saft werden zum Sieden erhitzt und mehrere Minuten im Sieden erhalten, dann wie A. behandelt.

Dauer der Digestion 4 Tage.

A. giebt 0,09 gr Salicylsäure,

B. giebt keine Spur von Salicylsäure.

Diese Versuche, die übrigens durchaus mit Experimenten von Abelous und Biarnès übereinstimmen, obwohl die Versuchs-Bedingungen nach mehreren Richtungen abweichen, beweisen, dass eine Temperatur von 70° auch bei längerer Einwirkung das Oxydations-Ferment nicht zerstört, was nach den übereinstimmenden Angaben für die Glykolyse gilt.

Der quantitative Unterschied in den beiden Versuchen ist vielleicht dadurch verursacht, dass im ersten eine viel geringere Leber- und die halbe Salicyl-Aldehyd-Quantität zur Verwendung kam.

Der Widerspruch, den L  pine¹⁾ gegen die Lehre von der Identität der beiden Fermente erhoben hat, stützt sich auf fünf Punkte:

1. Die Zerst  rbarkeit des glykolytischen Ferments durch Alcohol im Gegensatz zu dem Oxydations-Ferment.

Diesen Beweis können wir zur Zeit wenigstens nicht verwerten, da Spitzer, und neuerdings auch Blumenthal, das glykolytische Ferment mit Alcohol f  llen konnten.

2. Speichel enthält Oxydations- und kein glykolytisches Ferment.

Hierüber kann ich nichts aussagen.

3. Spermin-Poehl wirkt nach Art des Oxydations-Ferments, ist aber nicht glykolytisch.

4. Blut, dessen Sauerstoff durch Kohlensäure ausgetrieben ist, wirkt noch glykolytisch.

Dieser Befund widerspricht der Angabe von Spitzer¹⁾. Lépine hat darüber neue Untersuchungen in Aussicht gestellt.

5. Glykolytisches Ferment wird bei einer Temperatur von 58° C. zerstört, Oxydations-Ferment erst bei beinahe 100° C.

Diesen wichtigen 5. Punkt kann ich vollkommen bestätigen, da Temperaturen von 70° ohne wesentlichen Schaden vom Oxydations-Ferment vertragen wurden, dieselben Leberausz  ge jedenfalls nicht glykolytisch wirkten, wobei es gleichgültig ist, ob die Temperatur Schuld daran hat.

¹⁾ Lyon médical 1897.

²⁾ Pflüger's Archiv Bd. 60.

Die Zahl der trennenden Momente lässt sich aber noch vermehren.

Zunächst wäre

6. darauf hinzuweisen, dass, wie zuerst Abelous und Biarnès gefunden haben, Blutserum Salicyl-Aldehyd oxydirt, während Lépine und Spitzer das Serum nicht glykolytisch fanden, was Hahn bestätigt hat. So lange nicht beide Versuche nebeneinander mit demselben Serum ausgeführt sind, ist die Möglichkeit allerdings vorhanden, dass das Serum sich nicht immer gleich verhält. — Immerhin spricht sehr viel dafür, dass die Glykolyse an die Zellen gebunden ist.

Endlich sei

7. darauf aufmerksam gemacht, dass, wie jüngst von Blumenthal und Mosse bestätigt worden ist, das Pankreas eine ziemlich starke Glykolyse zeigen soll, während nach den Untersuchungen von Salkowski und Yamagiwa, von Abelous und Biarnès die Salicyl-Aldehyd-Oxydation eine geringe ist. — Das Umgekehrte gilt für die Milz.

Ueber die fermentative Oxydation von Pentose (Arabinose) und die Umwandlung von Glykogen in Zucker durch Leberbrei.

Anhangsweise möchte ich hier einige Versuche mittheilen, welche feststellen sollten, ob Pentosen durch Leberbrei fermentativ oxydirt werden.

Versuch 38 vom 10. 2. 1898.

2 kräftige Kaninchen von etwa $3\frac{1}{2}$ kg Gewicht werden 5 Tage ohne Nahrung gehalten, um die Leber glykogenfrei zu machen. Am 15. Februar werden sie durch Nackenschlag getödtet. Das Gewicht beider Lebern zusammen beträgt 106 g.

A. 50 g Kaninchenleber, 2 g käufliche (nicht gärende und aschefreie) Arabinose, 1000 Aqua dest. werden gemischt, das Gemisch mit Chloroform geschüttelt.

B dasselbe, nur war der Leberbrei vorher gekocht.

Dauer der Digestion: 72 Stunden.

Es werden schliesslich durch Wägung des reducirten Kupfer-Niederschlags nach Fehling gefunden:

A 0,935 gr., B 1,120 gr. Arabinose.

Danach ist also eine geringe Quantität Arabinose anscheinend

oxydirt worden, ein Resultat, das mit einer Angabe von Blumenthal in seiner bereits mehrfach citirten, vor Kurzem erschienenen Arbeit übereinstimmt. Blumenthal fand, dass Presssäfte aus Leber und Pankreas Arabinose, wenn auch nicht so stark, wie Traubenzucker, zum Verschwinden bringen.

Ich werde im Anschluss noch einen Versuch mittheilen, welcher zeigt, wie gering disse Arabinose-Glykolyse durch Leberbrei ist.

Versuch 39 vom 2. März 1898.

2 Kaninchen werden 5 Tage ohne Nahrung gehalten, und ihnen dann die Lebern entnommen. Diese wiegen zusammen 68 g.

A. 80 g Kaninchenleber, 0,1 g Arabinose, 1000 Chloroformwasser.

B. dasselbe, nur war die Leber vorher gekocht.

Am 7. März in den Brütschrank, am 9. und 10. März zeigen A. und B. noch starke Tollens'sche Reaction, ebenso am 11. März. Also waren nicht 0,1 g Arabinose, und vermuthlich auch noch nicht ein erheblicher Bruchtheil dieser Quantität verschwunden.

Bei Glykolyse-Versuchen war es mir wahrscheinlich geworden, dass die Umwandlung des Glykogens in Zucker durch die Leber auch durch eine Temperatur von 70° C., ähnlich wie das Oxydations-Ferment, noch nicht aufgehoben wird.

Ich habe einen Versuch eigens hierüber angestellt, der die Vermuthung bestätigte.

Versuch 40 vom 27. Mai 98.

1 kg Kalbsleber wird mit 100 ccm Wasser ausgepresst, von dem gewonnenen Saft werden 2 Portionen zu je 100 ccm abgemessen.

A. 100 ccm Saft aus Kalbsleber werden 5 Minuten gekocht und dann mit 1000 Chloroformwasser versetzt.

B. 100 ccm Saft aus Kalbsleber werden eine Stunde bei 70—80° C. erhitzt und dann, wie A, mit 1000 Chloroformwasser versetzt.

Dauer der Digestion 5 Tage; nach Beendigung werden, wie immer bei diesen Versuchen, die Mischungen ausgekocht, filtrirt, und nach Fehling der Zucker bestimmt.

Es wird Zucker gefunden:

In A 0,533 g.

„ B 0,843 „

Da Salkowski in seiner Arbeit über die Auto-Digestion gefunden hatte, dass gekochte Leber Glykogen nicht mehr in Zucker umwandelt, so werden wir wohl den bei A gefundenen (0,533 g) Zucker als schon bei Beginn des Versuchs vorhanden ansehen dürfen, dagegen die Differenz von A und B mit 0,310 g als

Zucker, der nach Einwirkung einer Temperatur von 70—80° auf die Leber von dem Organbrei aus Glykogen gebildet worden ist.

Zusammenstellung der den Organen eigenthümlichen Oxydations-Processse.

Die Lehre von den oxydirenden Kräften, welche im thierischen Gewebe nach dem Tode des Gesamt-Organismus nachweisbar sind, hat von den bedeutsamen Entdeckungen Schmiedebergs¹⁾ über Oxydationen und Synthesen im Thierkörper ihren Ausgang genommen.

Eine wesentliche Erweiterung des Schmiedeberg'schen Fundes brachte bald darauf Salkowski²⁾. Die Bedeutung der Schmiedeberg'schen Arbeit für unser Thema scheint mir darin begründet zu sein, dass hier zum ersten Male gezeigt wurde, dass unzweifelhafte Oxydations-Processse durch die Gegenwart von thierischem Gewebe ermöglicht wurden. Durch Salkowski wurde dann gefunden, dass auch das Blut mit dieser wichtigen Eigenschaft ausgestattet ist.

Diese Funde mussten die Hoffnung erwecken, einen Einblick zu gewinnen, an was für Stoffe, oder, allgemeiner gesagt, an was für Bedingungen die Fähigkeit zu oxydiren geknüpft ist; denn sie beweisen, dass diese Kraft nicht eine rein vitale, das soll hier bedeuten, eine an die Intactheit des Gesamt-Organismus geknüpfte Eigenschaft ist.

Jaquet's³⁾ werthvolle Entdeckung, dass die Salicyl-Aldehyd-Oxydation durch Organwirkung die Siedehitze nicht verträgt, ermöglichte es ihm, diese Oxydationskraft den Fermenten und Enzymen nahe zu stellen, und damit der offenbar von Schmiedeberg von Anfang an gehegten Vermuthung die experimentelle Grundlage zu verleihen.

Salkowski⁴⁾, in Verbindung mit Yamagiwa, und unabhängig von ihm Abelous und Biarnès⁵⁾ brachten dann die interessante Frage nach der Vertheilung des oxydativen Ferments

¹⁾ Archiv f. exper. Pathologie Bd. 14. 1881. p. 288.

²⁾ Zeitschr. f. phys. Chemie VII, p. 115. 1882.

³⁾ Jaquet, Arch. f. exp. Path. Bd. 29, p. 386. 1892.

⁴⁾ Salkowski, Centralbl. f. d. med. Wiss. 1894 u. dieses Archiv, Bd. 147. 1897.

⁵⁾ Arch. de phys. norm. et path. p. 591. 1894.

im Organismus zu einem befriedigenden Abschluss. Wir haben bereits im vorigen Abschnitte gesehen, dass diese Beobachtungen zur Entscheidung weiterer Fragen mit Ausschlag gebend waren¹⁾.

An dem weiteren Ausbau der Lehre vom Oxydations-Ferment theiligten sich dann neben einigen Forschern, deren Arbeiten unser Thema nur oberflächlich berühren, Pohl, Medvedew und Spitzer.

Pohl²⁾ zeigte, dass auch Methylalkohol und Formaldehyd durch Organbrei oxydirt wird, und wies darauf hin, dass man Grund habe, mehrere Oxydations-Fermente im Organismus anzunehmen. Spitzer³⁾ hat zuerst das Jaquet'sche Oxydations-Ferment mit dem Lépine'schen glykolytischen Ferment in Beziehung gesetzt⁴⁾, indem er nachwies, dass die Organe auch Zucker nach dem Tode zu zerstören vermögen⁵⁾.

Diese Beobachtung veranlasste Spitzer zu der Annahme, dass die beiden Fermente identisch seien, und seine Studien über die Oxydation von Farbstoffen und die Zerlegung von Wasserstoff-Superoxyd durch die Gewebe führten ihn dahin, alle diese Oxydations-Processse in engsten Zusammenhang zu bringen, und sie auf dem Boden einer gemeinsamen Theorie zu erklären, die sich namentlich an die Traube'sche Lehre von der Sauerstoff-Uebertragung anlehnt.

Ich glaube nun in früheren Abschnitten dieser Arbeit erwiesen zu haben, dass unser Thatfachen-Material für eine derartig umfassende Theorie noch zu knapp ist, und dass der wesentlichste Punkt der Spitzer'schen Voraussetzung, die Identitäts-Hypothese, nicht haltbar ist.

¹⁾ Ich habe hier speciell die Beobachtung im Sinn, nach der das Pankreas kein Oxydations-Ferment enthält.

²⁾ Pohl, Arch. f. exper. Path. Bd. 31. n. 38.

³⁾ Spitzer, Berl. Klin. Woch. 1894 n. Pflüger's Archiv, Bd. 91, p. 303.

⁴⁾ Salkowski hat schon 1894 (Centralbl. f. d. med. Wissensch.) auf die Nothwendigkeit hingewiesen, derartige Versuche anzustellen.

⁵⁾ In diesen Angaben soll, was auch für die übrigen Citate gilt, durchaus keine Uebersicht über den Inhalt der Arbeit gegeben werden. — Nur kommen die anderen Punkte in diesem Zusammenhange nicht in Frage; auf Vieles wird auch noch an anderen Stellen eingegangen.

Das wichtigste Postulat dürfte es daher sein, bevor neue Hypothesen oder gar Theorien einsetzen können, alles sicher Feststehende erst einmal zu sammeln, also zu versuchen, einen Ueberblick darüber zu gewinnen, welche Substanzen derartig von Organen oxydirt oder in ähnlicher Weise verändert werden, dass man von einem fermentativen Vorgang sprechen kann, und dann zu sehen, wie diese Prozesse unter gleichen Bedingungen vor sich gehen können oder es nicht vermögen.

Als fermentative Oxydationen oder Oxydations-ähnliche Vorgänge, die bisher nachgewiesen sind, kann man folgende anführen:

- I. Die Zerstörung von Wasserstoff-Superoxyd¹⁾.
- II. Die Umwandlung von Benzyl-Aldehyd und von Salicyl-Aldehyd zu Benzoë- und zu Salicylsäure.
- III. (Die Oxydation des Benzols zu Phenol, die Oxydation von Toluol).
- IV. Die Oxydation der arsenigen Säure zu Arsensäure²⁾.
- V. Die Oxydation des Formaldehyds und Methylalkohols zu Ameisensäure.
- VI. Die Bildung von organischen Farbstoffen durch Oxydation farbloser Körper.
- VII. Die Glykolyse des Traubenzuckers, der Arabinose (und wahrscheinlich noch anderer Zuckerarten),
- VIII. Die Oxydation der Harnsäure durch die Hundeleber.
- IX. Die Oxydation des Acetons durch die Leber³⁾.

Dem gegenüber ist zu erwähnen, dass Hydrozimmtsäure (Salkowski), Oxalsäure (Hahn), Ameisensäure (Pohl), Essigsäure, Stearinsäure und unterschwefligsaures Natrium zu Schwefelsäure nicht durch Organfermente oxydirt werden, wenigstens nicht unter den bisher zur Anwendung gelangten Versuchs-Bedingungen, also unter Umständen, bei denen die anderen Oxydationen vor sich gingen. Die Oxydation dieser und, man kann wohl sagen, ohne unvorsichtig zu sein, ähnlicher Körper muss also,

¹⁾ Hier handelt es sich allerdings nur um Sauerstoff-Uebertragung, nicht um Oxydationen oder ihnen ähnliche Vorgänge.

²⁾ Binz, Arch. f. exp. Path. Bd. 36 p. 275. 1895 u. Spitzer, Pflügers Archiv 1898.

³⁾ Schwarz, Arch. f. exp. Pathol. 1897.

falls sie durch überlebende Organe gelingt, jedenfalls als nicht identisch mit den aufgezählten angesprochen werden.

Sind aber die positiven Versuche untereinander gleich zu stellen?

Die Glykolyse haben wir von diesem Gesichtspunkte aus schon besprochen und ihre Abtrennung für unumgänglich angesehen.

Die Harnsäure-Oxydation muss auch ein besonderer Vorgang sein, da sie ja mit Kalbsleber, welche für die anderen Prozesse mit positiven Resultaten geprüft ist, nicht gelingt.

Die Zerstörung des Wasserstoff-Superoxyds ist offenbar eine den Geweben sehr allgemein zukommende Eigenschaft, wie namentlich aus Spitzer's Versuchen hervorgeht.

Spitzer hilft sich, um die Identität zu beweisen, mit der Hypothese, dass verschiedene Substanzen einer ungleichen Intensität des Sauerstoff-Erregers bedürfen, um durch die Gewebe oxydirt zu werden. Da aber auch die einzelnen Bedingungen (Reihenfolge der Organe nach ihrer Wirksamkeit vor Allem) nicht genau übereinstimmen, so liegt kein Grund vor, eine so verbreitete Eigenschaft, wie die Wasserstoff-Superoxyd-Zerlegung, mit so umschriebenen und an bestimmte Bedingungen geknüpften, wie die Salicylaldehyd- oder Zucker- oder Harnsäure-Oxydation, zu identificiren.

Es scheint mir überflüssig, auf die übrigen Gruppen einzugehen, denn es lässt sich nach diesen Beispielen bereits aussprechen, dass in den Fällen, die genau genug untersucht sind, sich verschiedene oxydirende Principien nachweisen lassen, während bei den übrigen der Beweis der Identität noch aussteht.

Durchaus soll hiermit nicht bestritten werden, dass möglicherweise Verwandschafts-Beziehungen zwischen den einzelnen Gruppen sich finden, einige vielleicht identisch und etwa alle Theilerscheinungen eines Systems von Kräften sind. Für die weitere Forschung ist es jedenfalls wichtig, hervorzuheben, dass die bisher bekannten Thatsachen lehren, dass Unterschiede vorhanden sind, und dass es daher Bedenken hat, die Erscheinungen alle in eine Theorie zusammenfassen zu wollen.

Verzichten wir also auch auf eine vom physikalisch-chemi-

schen Gesichtspunkte aus sich aufbauende Discussion über die Oxydations-Processse des Organismus, so lassen sich noch einige Schlüsse allgemeinerer Natur ziehen, auch wenn man ganz bei dem thatsächlich Feststehenden bleibt. Wir haben oben gesehen, dass nunmehr eine hinreichend grosse Anzahl von Körpern auf ihre Oxydations-Fähigkeit durch überlebendes Gewebe geprüft worden ist, um mit Sicherheit aussprechen zu können, dass ein Theil der Oxydationen, welche der Organismus als Ganzes ausführen kann, auch von den Geweben nach dem Tode des Individuums fertig gebracht werden, wie es aber auch ferner wahrscheinlich geworden ist, dass die fermentähnlichen Oxydationen sich in solche eintheilen lassen, welche an die Zelle direct gebunden sind und nicht in das Serum übergehen, wenn sie sich auch aus der Zelle extrahiren lassen, und in Oxydations-Fermente, die man direct im Serum nachweisen kann. Wir können also bereits 3 Gruppen unterscheiden:

- I. Die nicht fermentativen Oxydationen.
- II. Die cellulären Oxydationen im engeren Sinne.
- III. Auch in den Säften vorhandene Oxydations-Fermente.

Schon in der Einleitung habe ich angedeutet, dass in der Lehre der Oxydations-Processse der gleiche Vorgang stattfindet, wie wir ihm auch sonst in der Naturwissenschaft begegnen. Hier, wie überall, sind wir genöthigt, unsere ursprünglichen einfachen Vorstellungen von dem Zusammenhang der Dinge zunächst zu Gunsten einer höheren Complication aufzugeben, bis dieser scheinbare Umweg schliesslich doch wieder zu anderen, als den ursprünglichen, aber auch einfachen Annahmen zurückführt.

Von der complicirten Annahme einer Anzahl von Gruppen von Oxydations-Processen führt zwanglos die weitere Ueberlegung uns dahin, dass durch nichts bedingt ist, die Oxydations-Vorgänge streng zu sondern von den übrigen bekannten Zell- und Organwirkungen.

Ich greife aus der Zahl der hierher zu rechnenden Erscheinungen zunächst als Beispiel das von Cohnstein und Michaelis, wie von Hanriot und Camus entdeckte und studirte, fettspaltende Ferment heraus, weil seine engere Beziehung zu den Oxydations-Fermenten als sehr wahrscheinlich angesehen

werden muss. Ferner die baktericiden Kräfte Buchner's und die Organ-Antitoxine Wassermann's.

Freilich sind diese Körper im Sinne unserer obigen Ausführungen spezifische, und sogar gute Beispiele dieser Specificität, — denn Hahn¹⁾ hat in einer sehr interessanten Arbeit dargelegt, dass die Glykolyse weder mit der fermentativen Fettspaltung, noch mit den Alexinen etwas zu thun hat. Aber sie hängt doch von ähnlichen Gesetzen ab.

So sind die Buchner'schen Alexine im Serum zu finden, die Wassermann'schen Antitoxine streng an die Zelle gebunden, aber die Alexine gehen ungefähr bei der Gerinnungs-Temperatur der Eiweisskörper zu Grunde, während das auch im Serum nachweisbare Oxydations-Ferment höhere Temperaturen verträgt. Von grossem Interesse ist es ferner, daran zu erinnern, wie gezwungen es wäre, eine strenge Scheidewand zu ziehen zwischen den als Oxydationen sich äussernden Organwirkungen und den von Salkowski und seinen Schülern Schwiening und Biondi studirten Vorgängen der Auto-Digestion. Ich erinnere daran, wie ähnlich sich der Einfluss des Alkali auf die Auto-Digestion, wie auf die Oxydationen äussert, und hebe besonders hervor, dass auch, wie Salkowski gezeigt hat, zur Auto-Digestion die fermentative Umwandlung des Glykogen in Zucker zu rechnen ist. Für diesen Vorgang konnte ich zeigen, dass sein Eintreten durch eine Temperatur von 70° noch nicht definitiv unmöglich gemacht wird, wodurch er sich von der Glykolyse unterscheidet und worin er mit dem Oxydations-Ferment harmonirt. Wir sehen, diese Lehre der Organwirkungen hat mannigfache Berührungspunkte mit der modernen Wissenschaft der inneren Secretionen. Das ist von Bedeutung, wenn wir dazu übergehen, die wichtige Frage zu erörtern, ob wir diese Processe als überlebende, als vitale ansehen dürfen, und in wie weit wir berechtigt sind, anzunehmen, dass derartige Vorgänge auch im lebenden Körper eintreten. Diese Frage ist zu schwierig, um schon spruchreif zu sein. Ich will auch in dieser Arbeit nicht dabei verweilen, sondern möchte nur darauf aufmerksam machen, dass die Harnsäure-Oxydation auf die Vitalität des betreffenden Processes ein klares Licht wirft; denn es spricht Alles dafür, dass im

¹⁾ Berl. klin. Wochenschr. 1897.

Hundeorganismus dieselbe Zersetzung der Harnsäure statt hat, wie sie durch Hundeleber zu erzielen ist.

Kritisches über die chemische Natur der Oxydations-Fermente.

Zunächst muss ausdrücklich hervorgehoben werden, dass der Begriff „Ferment“ in dieser Arbeit nur im weiteren Sinne, der Bequemlichkeit des Ausdrucks halber, gebraucht wurde, ohne etwas über die Beziehungen der Oxydations-Wirkungen zu den Enzymen präjudiciren zu wollen.

Ueber die chemische Natur der mit der hier besprochenen Eigenschaft begabten Zellsubstanz sind wir noch nicht aufgeklärt. Das kann nicht Wunder nehmen, wenn man sich der ungeheuren Schwierigkeiten erinnert, welche sich immer dem Studium der chemischen Constitution von labilen und zugleich in ungeheuer kleinen Mengen wirksamen Körpern entgegenstellen. Hatte man irgendwelche Eiweisskörper endlich isolirt und als wirksam befunden, so blieb immer noch unentschieden, ob diese Eiweisskörper nicht lediglich als Verunreinigungen aufzufassen seien, an denen die eigentlichen Fermentkörper nur sehr zähe adhäriren, so dass eine Trennung unmöglich ist. Hier liegt die Sachlage ähnlich, wie bei den Toxinen, bei denen Ehrlich¹⁾ erst neuerdings zu dem resignirten Schluss gelangt ist, dass wohl noch Jahrzehnte vergehen werden, ehe wir in ihre Constitution einen Einblick gewinnen werden.

Einen Versuch, die chemische Natur der Oxydations-Kräfte zu ergründen, hat Spitzer²⁾ gemacht. Er nimmt an, dass die Oxydations-Kraft an die überall im Zellkern aufzufindenden Nucleo-Protöide geknüpft und im Einzelnen mit dem in den Nucleo-Protöiden organisch gebundenen Eisen verknüpft ist.

Ich habe nicht die Absicht, auch nicht die Befugniss, mich darüber zu entscheiden, ob diese Lehre anerkannt werden kann. Ich möchte mir nur gestatten, auf Einiges hinzuweisen, das sich als Bedenken gegen diese Auffassung aufdrängt.

Einmal wird schon zu erwägen sein, ob eine derartige einheitliche, chemische Grundlage verständlich ist, sobald wir ver-

¹⁾ Deutsch. med. Woch. 1898.

²⁾ Pflüger's Arch. Bd. 67. 1897.

schiedene Ferment-Wirkungen annehmen müssen. Wenig von Belang ist, dass die Nucleo-Protöide, von denen Spitzer spricht, die Siedehitze vertragen, ohne ihre Constitution zu ändern, während das bei den Oxydations-Körpern nicht der Fall ist.

Anhangsweise möchte ich erwähnen, dass Blumenthal aus Pankreas und Leber Nucleo-Protöide herstellte, die nicht glykolytisch wirkten. Da Spitzer seine Nucleo-Protöide wohl anders, als Blumenthal, gewonnen und auch nicht auf die Glykolyse hin geprüft hat, so besteht hier kein Gegensatz in den Versuchsergebnissen. Bemerkenswerth ist jedenfalls, dass Spitzer ausdrücklich hervorhebt, dass er im Pankreas das oxydirende Agens in Uebereinstimmung mit den Salkowski'schen Salicyl-Aldehyd-Versuchen nur in geringer Intensität vertreten fand, während doch für die Hammarsten'schen Nucleo-Protöide — und von diesen spricht Spitzer ausdrücklich — die Bauchspeicheldrüse eine besonders ausgiebige Fundgrube bildet.

Ueber einige Fragen der Pathologie.

Zum Schluss mag es gestattet sein, auf einige Fragen der Pathologie einzugehen, weil sie im Lichte der modernen Fermentlehre eine neue Beleuchtung erfahren. Zuerst kann die Lépine'sche Theorie erst dann als erledigt angesehen werden, wenn der Entdeckung Spitzer's von dem glykolytischen Vermögen der Organe genügend Rechnung getragen und sie hinreichend nach allen Richtungen hin durchgeprüft sein wird. Es sei darauf hingewiesen, dass unerwartete Schwierigkeiten dadurch entstehen würden, wenn diabetischer Blutzucker mit Traubenzucker sich nicht als durchaus identisch erweisen sollte, auf welche Möglichkeit Naunyn in seinem Handbuch des Diabetes hinweist. Es ist ja nun sehr wahrscheinlich und geht auch aus Blumenthal's Untersuchungen hervor, dass die Glykolyse auf verschiedene Zuckerarten ganz verschieden wirkt¹⁾.

Als wichtigster Einwand gegen die Lépine'sche Theorie, der von Naunyn und der Strassburger Schule aufgestellt worden

¹⁾ Bekanntlich gebraucht Emil Fischer das Gleichniss, das Ferment und der Körper, auf den es einwirken solle, müssten zu einander passen, wie Schlüssel und Schloss, also eine ganz bestimmte Asymmetrie vorhanden sein, — eine Vorstellung, die sehr mit der Annahme der Specificität der oxydativen Fermente harmonirt.

ist, kann man die Thatsache ansehen, „dass die Oxydation der in den Organismus eingeführten Substanzen (ausser den Kohlenhydraten) im diabetischen Organismus, wie in der Norm statt hat; Benzoë- wird zu Carbolsäure, Camphor wird zu Camphorsäure oxydirt u. s. w.“

Die Bedenken, die sich hieraus gegen die Bedeutung der Glykolyse für die Theorie des Diabetes ableiten lassen, fallen aber fort, wenn wir die Glykolyse, wie wir in früheren Abschnitten dieser Arbeit versucht haben, von den übrigen Oxydations-Processen trennen.

Das häufige Nebeneinander-Bestehen von Diabetes und Fettsucht bei demselben Individuum hat schon lange zu Erklärungs-Versuchen Anlass gegeben. Neuerdings hat von Noorden angenommen, dass bei dieser Combination eine besondere Form des Diabetes vorliege, bei welcher der Zucker zwar nicht verbrannt, aber noch in Fett verwandelt werden könne. In Consequenz dieser Meinung wird dann gefolgert, dass bei schwerem Diabetes die Fettbildung gestört sei. Naunyn wendet gegen diese interessante Darstellung ein, dass nach seiner Ansicht wahrscheinlich in keinem Falle von Diabetes die Fettbildung gestört ist.

Es wird Aufgabe der Zukunft sein, zu prüfen, ob nicht im menschlichen Organismus die Fett-Fermente eine Rolle spielen, und ob nicht eine Minderwerthigkeit derselben bei der Pathologie der Fettsucht mit in Frage kommt. Die Beziehung zum Diabetes würde jedenfalls von solchen Gesichtspunkten aus an Klarheit gewinnen.

So räthselhaft Vieles in der Pathologie der drei Krankheitsformen: Diabetes, Fettsucht und Gicht, noch ist, so unzweifelhaft ist es, dass sie häufig bei demselben Individuum sich finden, oft in noch interessanterer Weise sich ablösen. Der Fettsüchtige wird oft mager und diabetisch, — derselbe Mensch hat bei der einen Diät Diabetes, bei einer anderen typische Gichtanfälle.

Inwiefern bei diesen drei Formen chronischer Stoffwechsel-Störungen die Oxydations-Processen des Organismus geschädigt sind, ist noch nicht völlig aufgeklärt; um so weniger ist zu verlangen, dass darüber bereits Sicherheit bestände, ob fermentative Oxydationen für die Pathologie Bedeutung gewinnen können.

Immerhin kann vielleicht der Umstand, dass wenigstens

beim Hunde ein Harnsäure vermindernes Ferment in der Leber sich findet, für fernere Untersuchungen von Interesse sein.

Es bleibt zu prüfen, in welchem Umfange bei dem Abbau der Eiweisskörper im Organismus Organfermente betheiligt sind.

Einen Hinweis auf diese Möglichkeit glaube ich in den Untersuchungen Salkowski's über die Auto-Digestion der Gewebe erblicken zu sollen, an welche die Forschung auf dem behandelten Gebiete wohl mehr, als es bisher geschehen ist, noch wird anknüpfen müssen.

Wenn schliesslich auch das Harnstoff bildende Ferment Richet's der Kritik nicht Stand gehalten hat, so ist doch durch Loewi bewiesen, dass die Leber ein Ferment besitzt, welches Glykocoll in eine andere stickstoffhaltige Substanz überführen kann, die bereits durch einige Eigenschaften vorläufig charakterisirt wird.
