

Über einige Fragen des Eiweisstoffwechsels.

Vortrag gehalten in der Naturforschenden Gesellschaft
zu Basel am 18. Februar 1903.

Von

Dr. med. W. Falta,

Assistenzarzt an der medizinischen Klinik.

Mit einer Kurventafel.

Unsere Kenntnisse über die Schicksale, welche die Eiweisskörper auf ihrem Wege durch den Organismus erfahren, lassen sich in drei grosse Gebiete gliedern. Das erste umfasst jene Umwandlungen, die die Eiweisskörper durchlaufen, bevor sie in den Säftestrom des Körpers übertreten; das zweite betrifft den intermediären Stoffwechsel, das dritte endlich die Chemie der Stoffwechselschlacken. Unsere Kenntnisse auf dem ersten Gebiet sind eine Errungenschaft des letzten halben Jahrhunderts. Die Entwicklung derselben ging Hand in Hand oder fusste vielmehr auf dem kolossalen Aufschwung, den die Eiweisschemie in der letzten Zeit genommen hat. Indem sich diese an die im Organismus sich abspielenden Vorgänge anlehnte, gelang es ihr, durch Einwirkung der verschiedenartigsten Mittel die Eiweisskörper in vitro in ihre krystallinen Endprodukte zu zerlegen. Die Erfolge auf diesem Gebiete sind wiederum auf unsere Anschauungen über die erste Etappe des Stoffwechsels massgebend geworden; denn neuere Forschungen haben gezeigt, dass die Eiweisskörper auch im Magen-Darmkanal vor der Resorption zum grossen Teil bis zu ziemlich einfachen Bausteinen abgebaut werden.

Der Erforschung der zweiten Etappe — des intermediären Stoffwechsels — stellen sich naturgemäss noch grössere Schwierigkeiten entgegen. Tatsächlich entbehren unsere Kenntnisse hierin noch sehr einer festen Grundlage. Dagegen sind wir über die Schlacken des Stoffwechsels durch die in den letzten Dezennien wunderbar ausgebaute Harnchemie besser informiert.

Wenn die Physiologie nicht mehr weiter kann, geht sie zur Pathologie in die Schule. Es gilt dies für viele Zweige der Physiologie. Ich erinnere nur daran, wie durch die einsetzende Entwicklung der Pathologie des Centralnervensystems die Entwicklung der Physiologie dieser Organe einen mächtigen Ruck nach vorwärts bekam. Auch für die Physiologie des Eiweisstoffwechsels trifft dies zu. Auch hier hat die Lehre von den Anomalien und Hemmungsvorgängen, bei welchen intermediäre sonst weiter verbrannte Stoffwechselprodukte in den Harn übertreten, der Physiologie — ich möchte fast sagen — die entscheidende Richtung gegeben.

In die Rubrik dieser Anomalien gehört zweifellos die Alkaptonurie. Man versteht darunter die Erscheinung, dass bei einzelnen Menschen meist während des ganzen Lebens im Harn aromatische Oxysäuren auftreten, die dem Harne sehr charakteristische Eigenschaften verleihen. Ein solcher Harn färbt sich beim Stehen an der Luft dunkel, er reduziert Cuprihydroxyd in der Wärme, ammoniakalische Silbernitratlösung in der Kälte und gibt mit verdünnter Eisenchloridlösung eine rasch wieder verschwindende Grünfärbung. Von einem diabetischen Harn unterscheidet sich der Alkaptonharn durch den negativen Ausfall der Wismutprobe, durch die mangelnde Gährungsfähigkeit und die optische Inaktivität. Die diese Reaktionen bedingenden Säuren werden unter dem Namen Alkaptonsäuren zusammengefasst.

Über den Begriff dieses Alkaptons herrschte bis zu der klassischen Arbeit von Wolkow und Baumann in der Literatur die grösste Verwirrung.

Wolkow und Baumann konnten aus dem Harn eines Alkaptonikers eine Säure isolieren und deren Konstitution als die einer Dioxyphenylelessigsäure feststellen. Da diese nach der Stellung ihrer Hydroxylgruppen das nächst höhere Homologon der Gentisinsäure darstellt, nannten sie sie Homogentisinsäure. Sie studierten ferner die Eigenschaften dieser Säure und die ihrer Verbindungen und suchten endlich Klarheit darüber zu bringen, wodurch ihr Auftreten bedingt und an welcher Stätte im Organismus sie gebildet werden könnte. Da bisher die Synthese aromatischer Verbindungen nur bei der Pflanze, niemals aber im Tierkörper beobachtet worden war, so konnten als Muttersubstanz dieser Säure nur die aromatischen Gruppen des Eiweisses in Betracht kommen, und von diesen voraussichtlich nur das Tyrosin und Phenylalalin.

Diese Überlegung wurde in hohem Grade durch die Beobachtung gestützt, dass die Homogentisinsäureausscheidung zum Eiweissreichtum der Nahrung in direkter Beziehung stand und dementsprechend bei einer kohlehydrat- und fettreichen aber eiweissarmen Nahrung bedeutend herabgedrückt werden konnte. Für das Tyrosin konnte die Voraussetzung, dass es die Muttersubstanz des Alkaptons darstelle, bewiesen werden, da nach Verabreichung von reinem Tyrosin dieses fast quantitativ im Harn des Alkaptonikers als Homogentisinsäure ausgeschieden wurde. Dagegen haben die beiden Autoren und später Embden, ein Schüler Baumanns, die Beteiligung des Phenylalalins an der Alkaptonbildung als sehr unwahrscheinlich bezeichnet. Embden konnte nämlich durch Verabreichung von Phenylelessigsäure und Phenyl-

aminoessigsäure keine Vermehrung der Alkaptonproduktion erzielen und schliesst daraus, dass „die Reduktion der Parahydroxylgruppe ein integrierendes Moment des zur Homogentisinsäurebildung führenden Prozesses darstelle.“

So schlagend nun der Beweis geführt worden war, dass das Tyrosin wenigstens eine der Muttersubstanzen des Alkaptons sei, so schwierig war es, sich eine Vorstellung über die Natur dieses Umlagerungsprozesses zu bilden. Die Formeln des Tyrosins und der Homogentisinsäure stehen weit auseinander. Zur Überführung des erstern in die letztere ist zunächst — ich folge hier der Darstelluug Wolkows und Baumanns — die Reduktion der Hydroxylgruppe des Tyrosins nötig, ferner müssen durch eine an zwei ganz anderen Stellen des Benzolringes einsetzende Oxydation zwei Hydroxylgruppen eingeführt werden, die in Parastellung zu einander, in Ortho- respective Metastellung zum aliphatischen Rest zu stehen kommen. Eine derartige Umlagerung ist im tierischen Organismus nie beobachtet worden; denn alle aromatischen Körper, die bisher nach Verfütterung von Eiweiss aus dem Harn, oder durch Fäulnis des Eiweisses dargestellt werden konnten, enthielten die Hydroxylgruppe in der Parastellung zum aliphatischen Rest. Wolkow und Baumann kommen daher zu dem scharf präziisierten Schluss, dass die Homogentisinsäure nicht in den Geweben gebildet werden könne. Dagegen liesse sich die Alkaptonbildung wohl erklären, wenn man sie in den Darm verlegte, und annehmen würde, dass sie dort durch den Einfluss spezifischer Bakterien vor sich ginge. Denn ganz ähnliche chemische Prozesse, nämlich „Oxydation an der einen, Reduktion an der andern Gruppe eines Moleküls“ seien bei der durch Hefen bewirkten Gährung beobachtet worden. Wenn diese Voraus-

setzung richtig gewesen wäre, so hätte sich die Intensität dieses Prozesses gerade so wie die Ausscheidung der Ätherschwefelsäuren durch Darmdesinfizienten beeinflussen lassen müssen. Baumann und Wolkow haben durch Darreichung von Salol, später hat Embden durch Terpentinöl, Kefir und Ricinusöl die experimentelle Begründung dieser Hypothese versucht, aber mit negativem Erfolg. Man war also der Lösung dieses Rätsels nicht näher getreten, und, wie ich gleich erwähnen will, sind spätere Untersucher hierin nicht weiter gekommen.

Die weiteren Mitteilungen über Alkaptonurie gehen über den Rahmen der Kasuistik kaum heraus, abgesehen von den eingehenden Untersuchungen Hupperts, der die Konstitution der Homogentisinsäure bestätigte, und die zweite, zuerst von Kirk beobachtete Alkaptonsäure, die von ihm Uroleucinsäure genannt worden war, als Dioxypyhenylmilchsäure erkannte.

Dagegen wurde ein wesentlicher Fortschritt in der Erkenntnis des uns interessierenden Prozesses durch Versuche gebracht, die die Herren L. Langstein und E. Meyer an einem Falle von Alkaptonurie auf der hiesigen Klinik anstellten. Die beiden Herren konnten zeigen, dass bei Verabreichung grösserer Mengen von Plasmon die Vermehrung der Homogentisinsäure grösser war, als dem bisher angenommenen Gehalte desselben an Tyrosin entsprach, und haben deshalb die Vermutung aussprechen zu dürfen geglaubt, dass noch andere aromatische Gruppen des Eiweisses an der Homogentisinsäurebildung beteiligt seien.

In meinen Versuchen ging ich nun vorerst von dem Gedanken aus, durch Verabreichung von Substanzen, die in ihrer Konstitution dem Tyrosin nahe stehen, die Natur jenes eigentümlichen, unserem pharmakologischen Vorstellen so schwer begreiflichen Umlagerungsprozesses zu

studieren. Es ist dieser Weg schon von Embden eingeschlagen worden, und nur der Umstand, dass diese Substanzen sehr schwer erhältlich sind, erklärt, dass spätere Untersucher diesen Weg nicht weiter verfolgt haben. Ich habe nun zuerst eine Dioxyzimmtsäure — die Kaffeesäure — ferner zwei Monoxyzimmtsäuren — die Orthocumarsäure und Paracumarsäure — dargestellt und jede in einer Tagesdosis von durchschnittlich 4 gr verabreicht. Diese drei Versuche fielen negativ aus. Interessant war der Befund hauptsächlich bezüglich der Paracumarsäure, die in ihrer Konstitution dem Tyrosin sehr nahe steht, und sich von diesem nur durch das Fehlen der Alphaaminogruppe und durch die doppelte Bindung unterscheidet. Doch ist aus diesen Versuchen der Schluss nicht gestattet, dass die Abspaltung der Alphaaminogruppe für die Homogentisinsäurebildung notwendig sei, da das Vorhandensein der doppelten Bindung wohl für den negativen Ausfall allein bestimmend gewesen sein kann. Dagegen führte ein anderer Versuch, den ich gemeinsam mit Herrn Dr. Langstein ausführte, zu einem positiven Resultate. Nach Verabreichung von Phenylalalin trat eine beträchtliche Vermehrung der Homogentisinsäureausscheidung auf. Es liess sich berechnen, dass ca. 90 % des Phenylalalins in Homogentisinsäure umgeführt worden waren, ein Resultat, das mit dem von Baumann und Wolkow bezüglich des Tyrosins erhaltenen schön übereinstimmt. Dadurch ist bewiesen worden, *dass auch das Phenylalalin eine Muttersubstanz der Alkaptonsäuren ist.*

Dieser Befund gab mir einen Fingerzeig für die Beurteilung von Versuchen, die ich vorher an dem Alkaptoniker begonnen hatte und die den Zweck hatten, das von Langstein und Meyer eingeschlagene Verfahren gewissermassen quantitativ durchzuführen, um zu erfahren,

wie viel Homogentisinsäure die einzelnen Eiweisskörper überhaupt bilden könnten. Die Versuchsanordnung war so gewählt, dass ich auf eine konstante Kost die einzelnen Eiweisskörper — Casein, Fibrin, Ovalbumin, Blutalbumin, Blutglobulin und Leim — superponierte. Es konnte der Patient bei der von mir gewählten Kost mit ziemlicher Genauigkeit auf eine konstante Homogentisinsäuremenge innerhalb 24 Stunden eingestellt werden. Die Schwankungen nach oben und unten betrugen nur wenige Zehntelgramm. Ich konnte also das Plus an Homogentisinsäure an den einzelnen Versuchstagen direkt auf die verabreichten Eiweisskörper beziehen. Es liess sich durch diese Versuche zeigen, dass jeder einzelne Eiweisskörper immer gleich viel Alkapton bildete, und dass, wenn man die durch Hydrolyse oder tryptische Verdauung bei jedem einzelnen erhaltene Menge von Tyrosin und Phenylalalin auf Homogentisinsäure umrechnete, die so berechnete Zahl mit der im Versuch erhaltenen annähernd übereinstimmte. Eine vollkommene Beweiskraft möchte ich diesen Versuchen nicht zuschreiben, immerhin ist dadurch wahrscheinlich gemacht, dass das in den Eiweisskörpern enthaltene Tyrosin und Phenylalalin bei meinem Alkaptoniker fast quantitativ in die Alkaptonsäuren umgeführt wurde, dass also die Alkaptonbildung bei ihm eine maximale oder nahezu maximale ist; ferner dürfte dadurch die Annahme nicht unwahrscheinlich erscheinen, dass von den Bausteinen des Eiweisses nur das Tyrosin und Phenylalalin für die Alkaptonbildung in Betracht kommen.

Die Auslegung dieser Versuche könnte etwas gewagt erscheinen; doch sind die nun folgenden Versuche meines Erachtens nach geeignet, diese Auffassung bedeutend zu stützen.

Erst seit verhältnismässig kurzer Zeit hat man die Einführung von Halogenen in das Eiweissmolekül ver-

sucht. Es hat sich gezeigt, dass die unter gewissen Bedingungen zu erzielende Maximalsubstitution von Halogenatomen für verschiedene Eiweisskörper verschieden, für jeden einzelnen aber konstant ist. Die Halogeneiweisse geben die gewöhnlichen Halogenreaktionen, — dies gilt auch für die äusserst empfindlichen Jodreaktionen — nicht. Die vollständige Entfernung der so eingeführten Halogene erfolgt nur bei Anwendung intensiver Oxydationsmittel und hoher Hitzegrade. —

Bei Superposition maximal bromierten Caseïns und Albumins auf die konstante Kost des Patienten blieb nun eine Vermehrung der Alkaptonausscheidung ganz aus. Ebenso führte ein Versuch mit Tyrosin allein, in dessen Benzolring 2 Bromatome eingeführt worden waren, zu einem negativen Resultat. Als ich aber ein Jodcaseïnpräparat verabreichte, das etwas mehr als ein Drittel des maximalen Jodgehaltes besass, so betrug auch die Vermehrung des Alkaptons nicht ganz zwei Drittel der bei Darreichung der gleichen Menge reinen Caseïns erzielten. Kurze Zeit nach Darreichung des Jodcaseïns trat intensive Jodreaktion im Harn auf, die nach ca. 24 Stunden schwächer wurde, nach 36 Stunden abgeklungen war. Der Organismus vermag mit Leichtigkeit eine Reaktion bei 37° C. zu vollziehen, für deren Zustandekommen in vitro wir der stärksten Oxydationsmittel und hoher Hitzegrade benötigen.

Aus diesen Versuchen geht vor allem hervor, dass die Alkaptonbildung durch Einführung von Halogenen in dessen Muttersubstanzen verhindert wird, ferner bilden sie eine willkommene Bestätigung des Satzes, dass bei Einführung von Halogenen in das Eiweissmolekül dessen aromatische Komplexe der Sitz der Halogene seien, endlich zeigen sie, dass die Einführung der Halogene nicht bloss in das Tyrosin, sondern auch in das Phenyl-

alalin erfolgt,¹⁾ da sonst ein vollständiges Ausbleiben der Alkaptonvermehrung bei Darreichung maximal bromierter Eiweisskörper nicht erklärt werden könnte. —

An dieser Stelle will ich noch eines Versuches mit Somatose Erwähnung tun. Da die Somatose die Millon'sche Reaktion nur sehr schwach gibt, so war es von Interesse zu sehen, ob trotzdem eine Vermehrung der Alkaptonbildung auftreten würde. Die dargereichte Menge betrug 90 gr. Die Alkaptonausscheidung wurde dadurch nicht beeinflusst. Ein Schluss in der oben angedeuteten Richtung liess sich aber aus diesem Resultat nicht ziehen, da aus der nur minimalen Vermehrung des Harnstickstoffes und der hingegen bedeutenden Vermehrung des Kotstickstoffes hervorging, dass nur sehr geringe Mengen der Somatose resorbiert worden waren.

Was nun den Ort der Alkaptonbildung anbelangt, so lässt sich die Hypothese Wolkows und Baumanns, die denselben in den Darm verlegten, kaum mehr aufrecht erhalten. Schon der Umstand, dass Darmdesinficientien die Alkaptonbildung nicht beeinflussen, spricht gegen diese Auffassung. Embden, der trotzdem an der Wolkow-Baumannschen Hypothese festgehalten hat, berichtet noch von einem Versuche, der von ihm — wie mir scheint — nicht genügend gewürdigt worden ist. Er konnte nämlich zeigen, dass per os eingeführte Homogentisinsäure von einem normalen Organismus verbrannt, von einem Alkaptoniker fast quantitativ durch den Harn wieder ausgeschieden wird. Dieser letzte Versuch Embdens dürfte sich, insofern er bei anderen Alkaptonikern

¹⁾ Mittlerweile ist auch A. Oswald (siehe Hofmeisters Beiträge Bd. III, Heft 9 u. 10) auf anderem Wege zu der Annahme gelangt, dass das Phenylalalin zu den Jodbindenden Gruppen des Eiweisses gehört, da es ihm gelang, in das Glutin, welches kein Tyrosin, wohl aber geringe Mengen von Phenylalalin enthält, 1¹/₂—2⁰/₁₀₀ Jod einzuführen.

bestätigt wird, nach der Wolkow-Baumannschen Hypothese kaum erklären lassen. Denn wenn man die Bildung des Alkaptons in den Darm verlegt, muss man demnach dem Alkaptoniker neben der besondern Eigentümlichkeit der Alkaptonproduktion im Darm noch die besondere Eigentümlichkeit zusprechen, dass seinen Geweben die Verbrennungsfähigkeit für Homogentisinsäure mangelt. Man könnte allerdings den Einwand machen, der Alkaptoniker besässe ebenso wie der normale Organismus die Fähigkeit, täglich eine gewisse Menge Homogentisinsäure zu verbrennen, nur sei die Menge der gebildeten Homogentisinsäure zu gross, um vollständig verbrannt zu werden. Dieses ist aber unwahrscheinlich; denn aus dem Umstande, dass eingeführtes Tyrosin und Phenylalalin beim Alkaptoniker fast quantitativ in das Alkapton übergeführt werden, ferner dass bei Darreichung verschiedener Eiweisskörper das in ihnen enthaltene Tyrosin und Phenylalalin fast quantitativ im Harn als Homogentisinsäure wieder erscheint, geht hervor, dass grössere Mengen von Homogentisinsäure nicht verbrannt worden sein können. Es scheint dem Alkaptoniker die Fähigkeit zu fehlen, den Benzolring dieser Substanzen aufzuspalten. Man könnte demnach die Alkaptonurie in folgender Weise auffassen: Während der normale Organismus das ihm als solches oder im Eiweiss eingeführte Tyrosin und Phenylalalin in seinen Geweben zu Kohlensäure, Harnstoff und Wasser verbrennt, führt der Alkaptoniker diese Substanzen in Uroleucinsäure resp. Homogentisinsäure um, und scheidet sie als solche aus. Die Alkaptonurie ist daher nicht eine Anomalie der Verdauung, sondern des intermediären Stoffwechsels.

Die gelegentliche Superposition reiner Eiweisskörper auf eine konstante Kost hat aber noch zu einem andern

Resultate geführt, das von einem mehr allgemein physiologischen Interesse ist. Wie ich schon früher erwähnt habe, war die Versuchsanordnung so gewählt, dass ich auf eine konstante Kost die einzelnen Eiweisskörper — Casein, Blutglobulin, Blutalbumin, Fibrin, Ovalbumin, ferner Leim und Jod- und Bromeiweisse — superponierte. Ich konnte mich im Verlaufe der nun ein halbes Jahr fortlaufenden Untersuchung überzeugen, dass der Organismus dabei nicht nur auf eine konstante Homogentisinsäuremenge, sondern auch auf eine konstante N-Menge eingestellt war. Die N-Bestimmungen im Kot wiesen auch keine wesentlichen Schwankungen auf, so dass wenigstens in den hier angeführten Fällen — bei den übrigen sind die Untersuchungen z. T. noch nicht abgeschlossen — eine gute Verwertung der gereichten Nahrung angenommen werden kann. Ich konnte also das über die Norm auftretende Plus an N ebenso wie die Alkaptonvermehrung direkt auf das superponierte Eiweiss beziehen. Das Resultat dieser Versuche war die Erkenntnis, dass bezüglich der Zeit, innerhalb welcher die N-haltigen Endprodukte wieder ausgeschieden werden, für die einzelnen Eiweisskörper grosse Verschiedenheiten existieren, dass speziell das Eiereiweiss und die bromierten Eiweisse gegenüber den andern, bisher untersuchten Eiweisskörpern eine exceptionelle Stellung einnehmen. Demnach fällt auch die prozentuale Verteilung des N auf die einzelnen Tage, während welcher eine N-Vermehrung im Harn auftritt, für verschiedene Eiweisskörper verschieden aus, ist aber für einen bestimmten konstant. Es lässt sich dieses Verhalten in Kurven darstellen, die für einen bestimmten Eiweisskörper — gleiche Versuchsbedingungen vorausgesetzt — immer in derselben Gestalt ablaufen. Als Beispiele will ich das Casein und das Ovalbumin anführen, deren Verhalten mehrere Male mit dem glei-

chen Resultat nachgeprüft wurde. Ich will gleich hier erwähnen, dass die meisten andern bisher untersuchten Eiweisskörper, abgesehen von den später zu besprechenden Bromeiweisspräparaten, in ihrem Verhalten näher dem Casein als dem Ovalbumin zu stehen scheinen.

Nach Darreichung von 80 gr Casein¹⁾ steigt die NKurve rasch an, erreicht innerhalb der ersten 24 Stunden ihren Höhepunkt, fällt am Tage darauf um die Hälfte ab und ist am nächstfolgenden Tage fast wieder zur Norm zurückgekehrt. Bei Darreichung von 80 gr Eiereiweiss²⁾ verteilt sich die N Vermehrung im Harn aber auf 6 Tage. Die NKurve steigt hier langsamer an; ihren Gipfelpunkt, der um die Hälfte niedriger ist, wie beim Casein, erreicht sie erst innerhalb der zweiten 24 Stunden, von hier ab kehrt die Kurve nur allmählich zur Norm zurück. Es konnte dieses für das Ovalbumin charakteristische Verhalten auch durch einen Versuch bei einem Diabetiker bestätigt werden.

Der Umstand, dass das Eiereiweiss in dem zeitlichen Ablauf seines NStoffwechsels so weit aus dem Rahmen des für die meisten andern Eiweisskörper typischen Verhaltens heraustritt, bedingt eine Einschränkung der von Voit aufgestellten Gesetze. Voit hat nachgewiesen, dass beim Übergang von einer eiweissarmen zu einer eiweissreichen Nahrung nicht sofort N Gleichgewicht eintritt, sondern erst nach einigen Tagen, und zwar umso später, je grösser die Differenz im Eiweissgehalt der beiden Nahrungsperioden ist. Er erklärt dies in der Weise, dass dem jeweiligen Eiweissgehalt der Nahrung eine entsprechende Menge sogenannten zirkulierenden Eiweisses entspreche. Wenn wir daher von einer eiweissarmen zu einer eiweissreichen Kost übergehen, so muss der

¹⁾ Siehe Kurve I.

²⁾ Siehe Kurve II.

Organismus die Menge seines zirkulierenden Eiweisses erhöhen, und dies geschieht dadurch, dass er N retiniert.

Gruber hat später die Versuchsanordnung Voits in der Weise modifiziert, dass er nach einer Hungervorperiode eine einmalige reichliche Fleischnahrung gab. Er konnte dabei zeigen, dass die NAusscheidung „explosionsartig“ in die Höhe ging, niemals aber binnen 24 Stunden zur Norm zurückkehrte, sondern durch längere Zeit hindurch einen immer niedriger werdenden Schweif nach sich zog. Auf Grund dieses Befundes erklärt nun Gruber die von Voit gefundene Eiweissretention einfach als „Folge der Superposition der durch einmalige Nahrungsdarreichung erzielten Kurven.“ Damit war nun allerdings der Verlauf der Voitschen Kurven erklärt; es war aber noch nicht erklärt, warum ein Teil des Muskeleiweisses in so auffallend verzögerter Weise zersetzt worden war. Den Grund hiefür sucht nun Gruber darin, dass „das Muskelfleisch nicht homogen sei, dass die verschiedenen Eiweisskörper und eiweissartigen Substanzen, die bei der Verdauung entstünden und resorbiert würden (Globuline, Acidalbumine, Albumosen etc.) nicht mit gleicher Leichtigkeit im Organismus verbrannt würden.“

Diese Vermutung Grubers konnte durch meine Versuche wenigstens teilweise experimentell begründet werden. Dadurch ist aber eine Einschränkung der Voitschen Gesetze notwendig geworden. Es ist einleuchtend, dass, wenn ich die Darreichung der einzelnen Eiweisskörper in derselben Anordnung wie Voit vorgenommen hätte, das heisst wenn ich dieselben nicht bloss an einem Tage, sondern durch eine längere Periode hindurch superponiert hätte, der Anstieg der NKurve trotz ganz gleicher Versuchsbedingungen beim Casein anders ausgefallen wäre, wie beim Ovalbumin; beim Casein wäre sehr rasch

NGleichgewicht erzielt worden — am zweiten oder dritten Tag — beim Ovalbumin aber erst am fünften oder sechsten Tag. *Wir sehen also, dass beim Übergang von einer eiweissarmen zu einer eiweissreichen Nahrung die Zeit, innerhalb welcher NGleichgewicht eintritt, nicht bloss — wie Voit dies gelehrt hat — von der Differenz im Eiweissreichtum der beiden Nahrungsperioden, sondern auch von der Art der in der Nahrung enthaltenen Eiweisskörper abhängig ist.* So dürfte sich wohl beim Übergang vom Hunger oder einer eiweissarmen Nahrung zu einer reichlich Milch enthaltenden Kost rascher NGleichgewicht erzielen lassen, als beim Übergang zu einer Nahrung, die vorwiegend aus Eierklar besteht.

An dieser Stelle möchte ich darauf hinweisen, dass diese Überlegung uns in der Beurteilung solcher Stoffwechselversuche, bei denen Eiweisspräparate in grossen Mengen verabreicht werden, vorsichtig machen muss. Ich brauche hier nur das in der Diabetes-Literatur eine so grosse Rolle spielende Verhältnis von D zu N erwähnen. Man wird, abgesehen von den beim Diabetiker häufig zu beobachtenden NRetentionen erst beweisen müssen ob man den innerhalb 24 Stunden ausgeschiedenen Zucker immer auf den gleichzeitig ausgeschiedenen N beziehen darf. Es gilt dies in erster Linie für das Eiereiweiss. Es wird sich dies beim Diabetiker wohl leicht demonstrieren lassen, wenn man die oben beschriebene Versuchsanordnung beibehält, das heisst, wenn man den betreffenden Eiweisskörper auf eine konstante Kost superponiert. Aber auch bei einer andern Versuchsanordnung, z. B. bei einer solchen, wo man den N der Nahrung einmal durch Casein, ein andermal durch Ovalbumin, oder durch irgend einen andern Eiweisskörper ersetzt, wird man bedenken müssen, dass auch hier die Verschiedenheit im zeitlichen Ablauf der NAusscheidung

zum Ausdruck kommen muss. Es werden die den einzelnen Eiweisskörpern entsprechenden Kurven ineinander übergreifen, und es wird ein klares Resultat nur erhältlich sein, wenn die einzelnen Versuchsperioden sehr lange ausgedehnt werden. — Endlich können durch die eben erläuterten Momente leicht NRetentionen vorgetäuscht werden, die in Wirklichkeit gar nicht existieren. Dies gilt wieder in erster Linie für das Ovalbumin.

Noch in anderer Beziehung sind diese Versuche lehrreich gewesen. Sie zeigten, dass der Abbau der einzelnen Komplexe des Eiweisses nicht immer gleichmässig abzulaufen braucht. Fast in allen meinen Versuchen kehrt die Alkaptonkurve viel rascher zur Norm zurück als die NKurve; besonders instruktiv ist in dieser Hinsicht eine der Kurven des Ovalbumins, wo die Alkaptonvermehrung mit den ersten 24 Stunden beendet ist, die NKurve sich auf sechsmal 24 Stunden hinauszieht. Es ist daher wahrscheinlich, dass die aromatischen Gruppen im Organismus rasch aus dem Eiweissmolekül abgespalten werden; Emil Fischer hat dies *extra corpus* für den Seidenleim gezeigt.

Eine Erklärung, warum die einzelnen Eiweisskörper in dem Ablauf ihres NStoffwechsels sich so verschieden verhalten, ist nur sehr schwer und mit grossem Vorbehalt zu geben. Vor allem könnte man daran denken, dass das Eiereiweiss schlechter und daher langsamer im Darm resorbiert würde. Diese Annahme ist wohl von der Hand zu weisen. Es müsste dann ein Teil des Eiereiweisses oder ein Teil seiner Spaltungsprodukte mindestens viermal 24 Stunden im Darm verweilt haben, was unsern Erfahrungen über die Schnelligkeit der Nahrungspassage widerspricht. Ich erinnere hier nur an den Befund von Schmidt-Mülheim, der 16 Stunden nach einer reichlichen Fleischfütterung den Dünndarm eines Hundes leer fand.

Ein verschiedener Gehalt an Ammoniak — Monamino- und Diaminosäuren N, ein verschiedener Reichtum an aromatischen Gruppen, endlich eine verschiedene Zusammensetzung aus der Hemi- und Anti-Gruppe des Eiweisses kann auch nicht zur Erklärung herangezogen werden. Denn Substanzen, die gerade hier grosse Verschiedenheiten aufweisen, wie das Casein und der Leim, verhalten sich im Ablauf ihrer NKurven gleich, während das Ovalbumin in der Mitte zwischen beiden steht. —

In eine ganz andere Beleuchtung rücken die Tatsachen, wenn wir die jüngsten Erfahrungen über das Verhalten des Eiereiweisses im Körper berücksichtigen. Von einer grossen Anzahl von Untersuchern wird angegeben, dass bei Verabreichung grösserer Mengen von Eiereiweiss oder nach subcutaner Injektion desselben dieses z. T. in den Harn übertreten kann — alimentäre Albuminurie.¹⁾ Bei Einspritzung in das Blut erfolgt der Übergang in den Harn schon bei verhältnismässig kleinen Mengen. Ebenso genügen beim Nephritiker viel geringere Mengen auch bei Darreichung per os, um den Eiweissgehalt des Harnes zu vermehren. Ein ähnliches Verhalten wurde von Ascoli nach Verabreichung grösserer Mengen von Muskelfleisch beobachtet; endlich hat er die Befunde am Eiereiweiss dahin erweitert, dass er den Übergang desselben auch in die Lymphe zeigte. Der Nachweis wurde mittels der biologischen Reaktion geführt. Wenn nun auch der Wert derselben nach neueren Befunden von Obermeier und Pick und von Rostoski eingeschränkt werden muss, so kann man doch dem Auftreten der biologischen Reaktion im Blut und in der

¹⁾ Hierin müssen jedenfalls grosse individuelle Verschiedenheiten existieren; bei meinem Patienten konnte ich nach Verabreichung von 80 gr Ovalbumin kein Eiweiss im Harn nachweisen.

Lympe nach Darreichung von Eiereiweiss nicht alle Bedeutung absprechen. Wenn wir berücksichtigen, dass die Eiweisskörper durch die peptische Verdauung *in vitro* sehr rasch ihre präzipitablen Eigenschaften verlieren, „rascher sogar als ihren Eiweisscharakter“ (Michaelis und Oppenheimer), so muss bei der Verabreichung grösserer Mengen von Eiereiweiss ein Teil desselben der peptischen und tryptischen Verdauung entgangen sein und es müssen jenseits der Darmwand entweder der Eiweisskörper selbst, oder hoch zusammengesetzte Atomkomplexe desselben vorhanden sein.

Unsere Anschauungen über den Abbau der Eiweisskörper im Darm haben in der letzten Zeit bedeutende Wandlungen durchgemacht. Durch die grundlegenden Untersuchungen von Kutscher und Seemann ist bewiesen worden, dass der Abbau der Eiweisskörper im Darm viel weiter geht, als man vorher angenommen hatte. Diese beiden Autoren gehen sogar so weit, anzunehmen, dass das Eiweiss nur in Form seiner krystallinischen Endprodukte resorbiert würde. Die Hofmeistersche Schule geht in der Auffassung dieser Frage allerdings nicht so weit, und auch die Befunde am Eiereiweiss sprechen dafür, dass wenigstens bei einzelnen Eiweisskörpern die Resorption sich z. T. in Form höherer Atomkomplexe vollzieht. Auch über den Ort der Eiweissynthese herrschen gegenwärtig noch weit differierende Anschauungen. Während die einen denselben in die Darmwand verlegen, glauben andere, dass die krystallinischen Endprodukte selbst in den Kreislauf gelangten und erst in den Geweben sich die Synthese vollzöge; andere endlich nehmen an, dass zwar in der Darmwand eine Synthese stattfände, die aber nicht bis zum Eiweiss führe, dass vielmehr höher zusammengesetzte, aber nicht eiweissartige Substanzen in den Kreislauf gelangten und hier nun je nach Bedarf an das Protoplasma verankert würden.

Übertragen wir nun diese Anschauungen auf die uns interessierende Frage, so können wir vielleicht den Versuch einer Erklärung wagen, warum der NStoffwechsel nicht bei allen Eiweisskörpern in derselben Zeit abläuft. Es wäre möglich, dass der Abbau der einzelnen Eiweisskörper im Darm verschieden weit geht, wenigstens bei Darreichung grösserer Mengen derselben, dass daher die einen in Form relativ einfacher Atomkomplexe zur Resorption gelangten; andererseits könnte aber beispielsweise das Ovalbumin zum Teil der peptischen und tryptischen Verdauung entgehen, der Eintritt ins Blut würde sich demnach teilweise in Form hoch zusammengesetzter, die biologische Reaktion noch gebender Atomkomplexe vollziehen.

Eine Stütze für diese Auffassung bilden vielleicht folgende Versuche. Es gelang durch Einführung von Brom in das Eiweissmolekül, eine bedeutende Verlangsamung im Ablauf der entsprechenden NKurve¹⁾ zu erzielen. Es konnte dies durch wiederholte Versuche am Bromcasein und Bromalbumin konstatiert werden. Die Kurven gewinnen hiedurch z. B. für das Casein beinahe den Charakter einer Ovalbuminkurve. Diese Verlangsamung der NAusscheidung ist offenbar darauf zurückzuführen, dass der Organismus das Brom nur schwer aus organischen Verbindungen abzuspalten vermag. Dafür spricht auch das vollständige Ausbleiben einer pharmakologischen Wirkung. Wenn nun das Bromcasein im Darm ganz bis in seine krystallinischen Endprodukte aufgespalten worden wäre, so wäre eine Verzögerung wohl nur für den N der das Bromatom enthaltenden aromatischen Komplexe, also nur für den Tyrosin und Phenylalalin N verständlich; dieser aber macht einen so geringen Prozentsatz aus, dass dadurch die Kurve ihre Gestalt kaum verändert hätte.

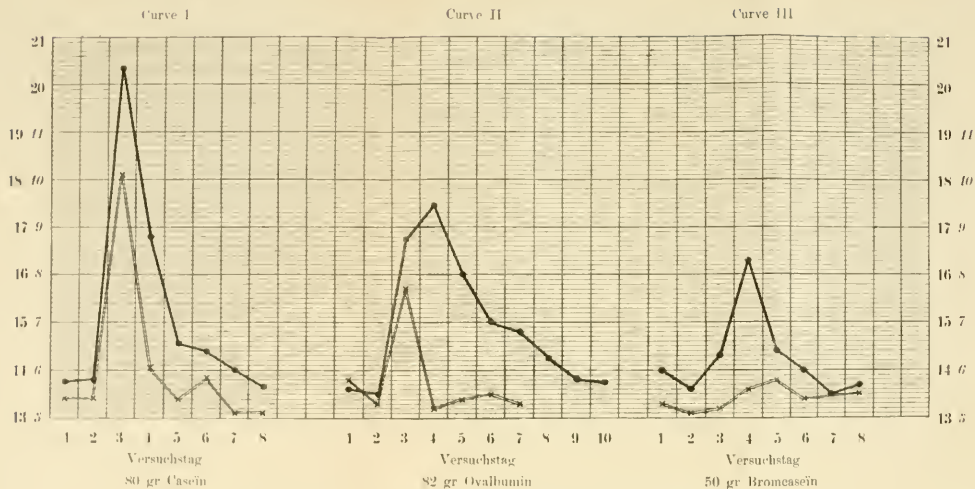
¹⁾ Siehe Kurve III.

Da das Jod im Organismus leichter abgespalten wird, war eine Beeinflussung der NKurven nach Darreichung von Jodeiweisspräparaten in diesem Sinne nicht zu erwarten, was auch tatsächlich eintrat.

Nehmen wir also an, dass die Aufspaltung des Ovalbumins, der bromierten Eiweisskörper und vielleicht noch anderer im Darm eine weniger vollständige sei und dass sie in Form hoher zusammengesetzter Komplexe resorbiert würden, dann könnte wohl auch der Weg, den diese Komplexe bis zu ihrer Überführung zu den endgiltigen Schlacken des Stoffwechsels zu durchlaufen hätten, ein komplizierterer und längerer sein, und sie daher bis zu ihrem Wiedererscheinen im Harn längerer Zeit benötigen.

Auch ist hier zu berücksichtigen, dass der Beweis hiefür noch nicht erbracht ist, dass alle Eiweisskörper, und von einem bestimmten wieder alle seine Bausteine über den Weg der Eiweissynthese verlaufen. Die Summe der Möglichkeiten würde durch die gegenteilige Annahme ins Unendliche wachsen; es wäre aber sehr wohl möglich, dass hier tiefgreifende Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen der Eiweisskörper bestünden und dass sich diese kaum zu überblickende Summe von Möglichkeiten in neue einfache Gesetze eingliedern lässt.

Die genauere Mitteilung dieser Versuche und die Zahlenbelege werden an anderer Stelle erfolgen. —



Die fetten Zahlen und fetten Linien bedeuten Gramme — N Ausscheidung.
 Die Kursivzahlen und Doppellinien bedeuten Gramme — Alkaptonsäureausscheidung

ZOBODAT - www.zobodat.at

Zoologisch-Botanische Datenbank/Zoological-Botanical Database

Digitale Literatur/Digital Literature

Zeitschrift/Journal: [Verhandlungen der Naturforschenden Gesellschaft zu Basel](#)

Jahr/Year: 1904

Band/Volume: [15_1904](#)

Autor(en)/Author(s): Falta W.

Artikel/Article: [Über einige Fragen des Eiweisstoffwechsels 206-224](#)