

Die Situation läßt sich an der Hand einer graphischen Darstellung sehr schön übersehen, wenn man sich auf eine konstante Temperatur beschränkt. Außer der Schwefeldioxydspannung  $p$  wählen wir als Ordinaten den Gehalt des Metallbades an Sulfür  $x$  und den Gehalt an Oxydul  $y$  (Gramme  $\text{Cu}_2\text{S}$  bzw.  $\text{Cu}_2\text{O}$  in 100 g flüssigem Metall). Die Gesamtisotherme ist ein räumliches Gebilde, welches sich durch Grundriß und Aufriß darstellen läßt.

Den Grundriß in der  $xy$ -Ebene begrenzen außer den Achsen die Sättigungskurven des Metallbades für Sulfür und für Oxydul. Die Löslichkeitserniedrigung durch den zweiten Stoff kommt zum Ausdruck durch die Neigung der beiden Grenzlinien gegen die Ordinatenachsen. Im Schnittpunkte der beiden Grenzkurven würde sowohl Sättigung des Metalles für Sulfür als für festes Oxydul vorhanden sein. Dieser Schnittpunkt würde das Tensionsmaximum besitzen. Sowohl nach der  $x$ - als nach der  $y$ -Achse hin fallen die Tensionswerte ab. Die Formen der Isobaren sind in dem Grundriß zu erkennen.

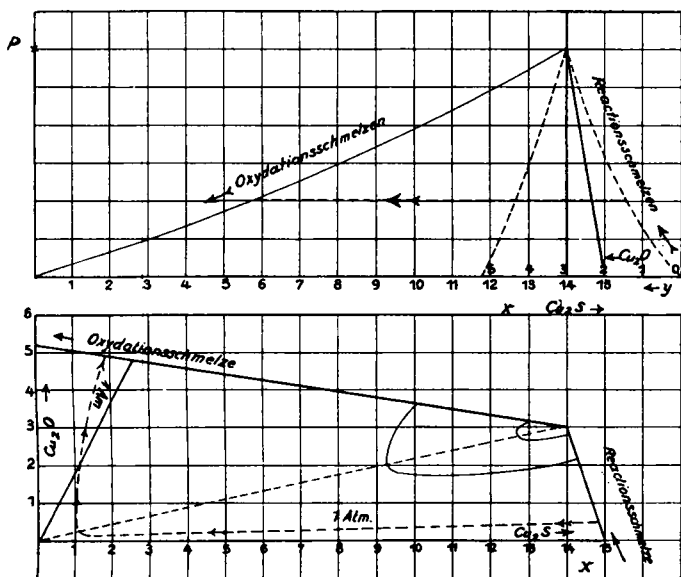


Fig. 8.

Die Risse gestatten ohne weiteres, den Weg der hüttenmännischen Operationen zu erkennen. Während des Reaktionserschmelzens steigt die Schwefeldioxydspannung über der rechten Grenzkurve an, bis ein stationärer Zustand erreicht ist. Nach dem Verbrauch der Sulfurphase und weiterer Einwirkung von Sauerstoff verläuft die Reaktionsbahn allmählich absinkend (Bratperiode) nach der anderen Grenzkurve, der Sättigungslinie für Oxydul und auf dieser herab zu einem möglichst niedrigen Drucke bzw. völliger Entschwefelung.

All diese komplizierten Systeme hätten sich ohne eine Kenntnis der chemischen Gleichgewichtslehre wohl kaum übersehen lassen. Wir ersehen daraus, welche wertvolle Hilfsmittel die physikochemischen Arbeitsmethoden für den Anorganiker darstellen. [A. 202.]

## Die allgemeine biologische Bedeutung der Fermente.<sup>1)</sup>

Von Professor Dr. phil. et med. CARL OPPENHEIMER,  
Berlin-Grünwald.

M. H.! Als ich mit Freuden der Aufforderung Ihres Vorstandes folgte, vor Ihrer Versammlung einen Vortrag zu halten, war es mir klar, daß ich zu diesem nur ein ganz allgemeines Thema wählen konnte, das die Grenzgebiete

<sup>1)</sup> Vortrag, gehalten auf der Hauptversammlung des Vereins deutscher Chemiker in Breslau, Fachgruppe für medizinisch-pharmazeutische Chemie, am 17. September 1913. (Vgl. a. S. 525.)

zwischen der Physiologie und der Pharmakologie berührt. Denn es hätte mir als Laien in der pharmazeutischen Chemie nicht wohl angestanden, ein Thema zu wählen, das ihrem engsten Fachkreise entnommen wäre.

Wenn ich als ein solches Thema allgemeinsten Art die biologische Bedeutung der Fermente gewählt habe, so geschah es aus dem Grunde, weil die Bedeutung der Fermentprozesse für die biologischen Vorgänge in der Zelle sich auf die allgemeinsten Fragen erstreckt, die naturgemäß auch für die Fachleute der pharmakologischen und pharmazeutischen Chemie von wesenswichtiger Bedeutung sind. Heißt doch das Studium der Wirkung der Arzneistoffe nichts anderes als zu untersuchen, wie sich die wichtigen Vorgänge in den Zellen und im gesamten Organismus der Tiere vollziehen, wenn man künstliche Bedingungen setzt, wenn man Stoffe zuführt, die geeignet sind, quantitativ oder qualitativ das Getriebe zu verändern, das sich in der Norm in den lebenden Organismen abspielt. Und es ist ein sehr wesentlicher Zweig der experimentellen Untersuchung pharmakologischer Wirkungen, die Wirkung künstlich zugeführter Gift- und Arzneistoffe gerade auf die Fermente zu prüfen, da die Bedeutung der fermentativen Einflüsse auf die Zellprozesse sich als eine immer wichtigere erweist, und man wohl in Zukunft voraussagen kann, daß die Bedeutung der Fermente für die Lebensvorgänge noch eine immer wachsende Rolle auch in der Pharmakologie spielen wird.

Daß dies so sein kann, liegt tief begründet in der Wesensart der fermentativen Prozesse ebenso, wie der Lebensprozesse selbst. Wenn wir alle chemischen Vorgänge in ihrer Gesamtheit, wie sie in der Zelle des tierischen Organismus vor sich gehen können, betrachten, so ist ihnen allen gemeinsam, daß es sich stets und ausschließlich nur um Vorgänge handeln kann, die von selbst verlaufende spontane eintretende Vorgänge sind. Oder mit anderen Worten, die Gesamtheit der Vorgänge im tierischen Organismus oder in einer einzelnen tierischen Zelle muß stets so sein, daß dabei ein Abfall des Energiepotentials eintritt, daß freie Energie abgegeben wird. Diese außerordentlich wichtige Feststellung darf nun aber nicht etwa dem Mißverständnis unterliegen, als ob jeder einzelne Vorgang in der tierischen lebenden Substanz ein solcher sein müßte, der spontan und unter Abfall des Energiepotentials verläuft. Im Gegenteil ist die tierische lebende Substanz durchaus in der Lage, auch Vorgänge zu vollziehen, die unter Bindung von freier Energie, unter Bildung von Körperstoffen höheren Potentials verlaufen oder, um es kurz zu sagen, Synthesen auszuführen. Aber das unendlich Wichtige dabei ist, daß eben die Gesamtheit aller dieser Vorgänge unter einem Abfall des Energiepotentials verlaufen muß; und wenn einzelne Teilvorgänge unter Aufbau höherer Komplexe, unter Bildung eines höheren Energiepotentials vor sich gehen, so ist es nur dadurch möglich, daß diese Vorgänge Teile einer sog. gekoppelten Reaktion sind, d. h., daß mit diesen Prozessen, die mit Aufbau höheren Potentials einhergehen, immer Prozesse anderer Art untrennbar verbunden sind, die unter Abfall freier Energie verlaufen und gerade dadurch den Energieverbrauch der rückläufig synthetischen Prozesse decken. Auf diese Weise können wir als Grundgesetz der tierischen Umsetzungen postulieren, daß hier ausschließlich chemische Energie umgesetzt wird, sei es, daß diese chemische Energie in andere Energieformen übergeführt, oder daß ein Teil dieser chemischen Energie dazu verwandt wird, um in chemische Energie höheren Potentials in synthetischer Arbeit übergeführt zu werden. Wir können mit einer fast an apodiktische Sicherheit grenzenden Wahrscheinlichkeit feststellen, daß die tierische Substanz nicht in der Lage ist, andere Energieformen, wie Licht, Wärme oder Elektrizität von außen her aufzunehmen und in chemische Energie überzuführen. Wir müssen vielmehr wohl dauernd damit rechnen, daß diese Fähigkeit ausschließlich der grünen Pflanze zuzuschreiben ist, die in ihrem Chlorophyllsystem über jenen eigenartigen Vermittler verfügt, der imstande ist, die strahlende Energie der Sonne aufzufangen und in chemische Energie überzuführen. Die einzige Quelle also aller

Energietransformationen, die in der lebenden tierischen Substanz vor sich gehen, ist die chemische Energie der tierischen Substanz selbst zugehörigen oder der ihr als Nährstoffe zugeführten Substanzen. Bei allen Umsetzungen innerhalb der lebenden tierischen Substanz handelt es sich also um Energietransformationen auf Kosten der chemischen Energie, die nunmehr je nach den Bedingungen und Zielen des tierischen Stoffwechsels in chemische Energie anderer tierischer Substanz oder aber in mechanische Arbeit und außerdem unter allen Umständen in Wärme transformiert wird.

Im übrigen verhalten sich die Zellen auch der Pflanzen und Mikroben, abgesehen von der genannten Assimilation der Kohlensäure, in bezug auf ihre chemischen Prozesse ganz analog.

In diese unter Abgabe freier Energie verlaufenden Energietransformationen des Tierkörpers greifen nun die Fermente als außerordentlich wichtige Regulatoren des Getriebes ein. Nach einer heute wohl allgemein angenommenen Anschauung wirken die Fermente ganz ausschließlich als Katalysatoren, d. h., sie haben nur die Fähigkeit, Prozesse, die auch von selbst eintreten, zu beschleunigen. Nun kann aber die Reaktionsgeschwindigkeit aller dieser Prozesse, wenn sie auch spontan verlaufende sind, an sich eine so geringe sein, daß sie überhaupt nicht meßbar in die Erscheinung treten würden, wenn sie nicht eben durch einen Katalysator beschleunigt würden. Aus dem Ausbleiben jeder Reaktion bei Abwesenheit des Katalysators könnte dann der irrtümliche Schluß gezogen werden, als wäre das Ferment als solches die Ursache der eintretenden Reaktion. Diese prinzipiell falsche Auffassung muß von vornherein eliminiert werden, will man sich über die physiologische Rolle der Fermente ein klares Bild machen. Die Fermente bringen keine neuen Energien in die Reaktion hinein. Sie wirken vielmehr ausschließlich als Beschleuniger, wahrscheinlich dadurch, daß sie gewisse Hemmungen der Reaktion ausschalten. Auf die Ideen, die man sich über die eigenartige Wirkungsweise der Fermente physikalisch-chemisch gemacht hat, die im wesentlichen darauf hinauslaufen, daß es sich wahrscheinlich um intermediäre Bindungen zwischen den Fermenten und dem zu verändernden Stoffe handelt, kann ich an dieser Stelle nicht weiter eingehen, weil ich ja nicht einen Abriß der physikalischen Chemie der Fermente und ihrer Wirkungen, sondern ausschließlich einen kurzen Überblick über ihre biologische Bedeutung geben will. Kurzum, wir wollen uns damit begnügen, festzustellen, daß die Fermente imstande sind, Prozesse zu beschleunigen, die nach ihrem ganzen energetischen Bilanzwert von selbst verlaufen können, also Prozesse, bei denen die freie Energie des Systems sich vermindert. Und da nun eben alle in der tierischen Substanz vor sich gehenden Prozesse solche sind, die entweder isoliert als Prozesse mit Abgabe freier Energie verlaufen oder als gekoppelte Reaktionen, bei denen die eine Phase der Abgabe der freien Energie die Energie für die andere Phase, den Aufbau höherer Komplexe liefert, so sind theoretisch sämtliche Vorgänge, die in der lebenden Substanz stattfinden können, durch Fermente zu beschleunigen. Wenn wir dieses Postulat bisher nur in einer begrenzten Zahl von Fällen experimentell realisieren können, so liegt das daran, daß die Fermente als Werkzeuge der lebenden Substanz in zahlreichen Fällen wohl selbst dieser lebenden Substanz angehören, und daß eine Isolierung dieser empfindlichen Werkzeuge nach der Tötung und Zerstörung der Zellen nicht in allen Fällen zu erwarten ist. Wir können es sogar vielleicht als einen glücklichen Zufall bezeichnen, daß eine Reihe von Fermenten freiwillig von der lebenden Zelle sezerniert werden, und wir dadurch schon frühzeitig in die Lage gekommen sind, ihre Wirkung frei von jedem Kontakt mit dem lebenden Protoplasma zu studieren, wie dies vor allen Dingen von dem Pepsin des Magens und von der Amylase des Speichels und Pankreassaftes gilt. In zahlreichen anderen Fällen sind wir bisher nicht so glücklich gewesen, und wir sehen uns gezwungen, die Fermentwirkung in der lebenden Zelle dazu supponieren, wo eine Isolierung der Fermente aus der toten Zelle bisher nicht gelungen ist. Damit begeben wir uns selbstverständlich auf einen schwankenden

Boden. Denn wenn auch, wie gesagt, theoretisch jeder Vorgang in der lebenden Substanz ein solcher ist, der durch ein Ferment beschleunigt werden kann, so ist damit naturgemäß noch nicht gesagt, daß es nun in allen Fällen, wo wir bestimmte chemische Vorgänge in der lebenden Substanz vor sich gehen sehen, es nunmehr auch ein Ferment sein muß, das in dieses Getriebe eingreift und den Vorgang beschleunigt. Es könnte sich selbstverständlich bei vielen Vorgängen und vielfach wenigstens bei einzelnen Phasen dieser komplizierten Prozesse um Vorgänge handeln, deren Reaktionsgeschwindigkeit an sich so groß ist, daß sie keiner katalytischen Beschleunigung mehr bedarf. Wir müssen also mit der Annahme solcher Fermente, die überhaupt noch nicht dargestellt sind, sehr vorsichtig sein, wenn auch in einzelnen Fällen gewisse glückliche Umstände eine dahin gehende Hypothese nicht unwahrscheinlich machen. Wenn wir z. B. finden, daß eine Reaktion rein chemisch schwer durchzuführen ist, während sie die tierische Zelle außerordentlich leicht vornimmt, so ist es wohl nicht allzu weit von der Wahrheit entfernt, wenn wir eine Fermentwirkung, eine Katalyse dieses Vorganges in der lebenden Substanz annehmen. Eine absolute Sicherheit freilich, daß ein bestimmter Vorgang der lebenden Substanz auf einer Fermentwirkung beruht, ist nur dann gegeben, wenn es gelingt, das Ferment aus der Zelle zu isolieren und in rein chemischer Wirkung zu untersuchen. Von diesem Ideal sind wir nun freilich noch weit entfernt. Namentlich diejenigen Fermente, die im eigentlichen Zellstoffwechsel eine Rolle spielen, sind zum großen Teil noch hypothetischer Natur, wie wir noch des genaueren sehen werden.

Gehen wir nun nach diesen allgemein einführenden Worten auf die spezielle Frage unseres Themas ein, welche biologische Bedeutung denn nunmehr die Fermente in dem Stoffwechsel der lebenden Substanz besitzen, so müssen wir uns zunächst darüber klar werden, was denn überhaupt die chemischen Vorgänge der lebenden Substanz für eine biologische Dignität besitzen. Wenn wir ein abgeschlossenes System von lebender Substanz, gleichgültig ob eine einzelne isolierte Zelle oder ein kompliziertes Lebewesen, sich selbst überlassen, d. h. ihm keine chemische Energie tragende Nahrung zuführen, so vollzieht sich folgendes: In dem lebenden System geht dauernd ein Prozeß von Energietransformationen vor sich, bei denen immer das Endresultat das ist, daß chemische Energie in andere Energieformen umgewandelt wird, und zwar wollen wir von den seltenen Fällen, wo auch Licht und Elektrizität erzeugt werden kann, ein für alle mal absehen und uns darauf beschränken, festzustellen, daß die beiden Energieformen, die stets ständig in der lebenden Substanz aus chemischer Energie entstehen, mechanische Arbeit und Wärme sind. Wenn man nun die Zufuhr chemischer Energie von außen her abschneidet, so muß natürlich das lebende System diese Energietransformationen aus seinen eigenen Beständen an chemischer Energie bestreiten. Dazu hat jedes lebende System, ob Einzelzelle oder Gesamtorganismus, bestimmte Reserven an verfügbarer chemischer Energie, nämlich seine Glykogen- und Fettvorräte, die es zur Erzeugung von kinetischer Energie und von Wärme verbraucht. Erst wenn bei dauernder Abschneidung der Zufuhr diese Reserven verbraucht sind, wird auch die lebende Substanz selbst, also das komplizierte System des Protoplasmas herangezogen und seine chemische Energie zu Transformationszwecken verwendet, worauf dann naturgemäß bald die Vernichtung der Zelle eintritt. Aber auch dann, wenn die Abschneidung der äußeren Zufuhr eine so kurze ist, daß an sich noch nicht die lebende Substanz selbst zu energetischen Zwecken herangezogen werden muß; ja sogar auch in dem gut ernährten, ständig mit neuen Zuströmen chemischer Energie versehenen lebenden System vollzieht sich ein Prozeß der Abnutzung der lebenden Substanz selbst, die fast unabhängig von den Arbeitsleistungen des Systems ist. Um ein Beispiel zu nehmen, so verliert der erwachsene Mensch bei guter, aber eiweißfreier Ernährung, gleichgültig ob bei Arbeit oder Körperruhe, täglich ungefähr 4—6 g Stickstoff durch Zersetzung lebender Substanz. Diese Abnutzung der lebenden Substanz zu ergänzen und sie in ihrem alten Bestand wieder herzustellen, ist nunmehr

selbstverständlich eine Aufgabe der Nahrung. Diese Aufgabe tritt, wenn auch in verschiedenem zahlenmäßigen Ausmaß, doch mit physiologisch genau gleicher Wichtigkeit neben die bereits erwähnte andere Aufgabe der Nahrung, nämlich dem System chemische Energie zuzuführen zum Zwecke der Umwandlung in kinetische Energie und Wärme. Wir übermitteln also dem lebenden System chemische Energie in den Nahrungsmitteln zu zwei Zwecken: erstens, die lebende Substanz selbst in Qualität und Quantität aufrecht zu erhalten, und zweitens, die notwendigen Mengen chemischer Energie zum Zweck der Transformationen zu liefern.

Nun sind aber die Nahrungsmittel, wie wir sie einem Tiere zuführen, nur in ganz seltenen Fällen geeignet, ohne weiteres Material für die Energietransformationen in der lebenden Substanz selbst zu werden. In den allermeisten Fällen ist eine Vorbereitung der Nahrungsmittel dazu nötig, die noch nicht im lebenden Gewebe selbst, sondern in einer Art Vorhof dazu geschieht. Ob dieser Raum, in dem die Vorbereitung der „Nahrungsmittel“ zum Zwecke der Umwandlung in „Nährstoffe“ vor sich geht, mehr oder minder kompliziert gebaut ist, tut nichts zur Sache. Die Verdauung, wie wir diesen Prozeß der vorbereitenden Umwandlung der Nahrungsmittel bezeichnen, ist ein in dem ganzen Tierreich überall gleich bedeutsamer Vorgang. Unter allen Umständen findet hier bereits eine tiefgreifende Veränderung der Nährstoffe statt, und schon in diesem ersten Akt spielen die Fermente, die wir im Großen als Verdauungsfermente zu bezeichnen haben, eine außerordentlich wichtige Rolle. Erst nach dieser tiefgreifenden Veränderung gehen die nunmehr zu Nährstoffen gewordenen Nahrungsstoffe in das Innere des Körpers über und werden den einzelnen Zellen zugeführt. Hier werden sie nun nach Maßgabe ihrer Doppelrolle verteilt, nämlich entweder zum Aufbau neuer lebender Zellschubstanz benutzt, oder aber sie werden in neuen Energietransformationen so umgewandelt, daß in sehr vielen Fällen ihre gesamte verfügbare Energie ihnen entzogen und als Arbeit und Wärme dem Körper dienstbar gemacht wird. Diese letzteren Prozesse, die zum großen Teile unter Aufnahme von Sauerstoff verlaufen, werden zum mindesten auch in einigen Phasen von Fermenten beschleunigt, wenn wir auch über diese tatsächlich noch nichts so Genaues wissen, wie über die Verdauungsfermente, und einige Hypothesen vorläufig noch unerläßlich sind. Wir haben damit eine Zweiteilung unseres Gebietes gewonnen, nämlich die Bedeutung der Fermente in der Verdauung und die Bedeutung der Fermente im Zellstoffwechsel.

Die Bedeutung der Fermente für die Vorgänge der Verdauung ist in großen Zügen vollkommen klar und aufgehellert, wenn auch noch einzelne Probleme der definitiven Lösung harren. Die für die tierische Ernährung notwendigen Bestandteile der Nahrungsstoffe gehören im wesentlichen den drei großen Gruppen der Fette, Kohlenhydrate und Eiweißkörper an. Von den kleinen, wenn auch lebenswichtigen Gruppen der Lipide und Nucleine, über deren Verdauung und Resorption noch relativ wenig bekannt ist, wollen wir im folgenden absehen.

Der Zweck der Verdauung aller dieser in den Nahrungsmitteln zugeführten Stoffe ist nun ein doppelter. Zunächst handelt es sich rein physikalisch-chemisch darum, die zum Teil im Wasser unlöslichen, hochkomplizierten Bestandteile der Nahrungsmittel in eine Form überzuführen, welche die Resorption aus dem Dünndarm ermöglicht. Daß hierzu die Umwandlung der unlöslichen Eiweißkörper und der nur kolloidal löslichen Stärke in einfachere wasserlösliche Komplexe durch Spaltung notwendig ist, ist ohne weiteres ersichtlich. Indessen geht die Verdauung doch noch viel weiter, als es auf den ersten Blick den Anschein haben könnte. Erstens einmal ist die Darmschleimhaut in bezug auf diejenigen Stoffe, welche sie resorbieren kann, äußerst wählerisch. Es hängt diese Fähigkeit der Resorption nicht allein davon ab, daß die Stoffe im Wasser löslich sind, sondern sie müssen auch noch auf eine ganz bestimmte einfachere Form zurückgeführt werden. So finden wir z. B.

die erstaunliche Tatsache, daß die Doppelzucker, wie Rohrzucker, Milchsucker usw. von der Darmschleimhaut absolut nicht aufgenommen werden, und daß nur die einfachen Zucker, also Glucose, Fructose und Galaktose instande sind, die Darmschleimhaut zu passieren und in die Gewebssäfte zu gelangen. Es ist also bei allen stärkehaltigen Nahrungsmitteln und ist auch beim Rohrzucker nötig, daß die Kohlenhydrate restlos in ihre einfachsten Bestandteile, die Hexosen, aufgespalten werden. Indes ist dies im vollen Umfange nur für zwei Polysaccharide möglich, nämlich die Stärke und das Glykogen. Beide werden im Darmkanal vollkommen zu Traubenzucker aufgespalten und in dieser Form resorbiert. Für andere Polysaccharide ist die Sache noch nicht völlig aufgeklärt.

Ganz eigenartig ist der Fall der Cellulose. Es hat sich mit Sicherheit feststellen lassen, daß eine rein chemisch fermentative Aufspaltung der Cellulose im Darm nicht stattfindet. Wo wir also eine Spaltung von Cellulose, wie dies bei Wiederkäuern und Pferden der Fall ist, trotzdem konstatieren können, so handelt es sich hier ausschließlich um eine bakterielle Zersetzung dieses Polysaccharids. Ob hierbei wirklich resorptionsfähige Zucker entstehen, oder ob die Cellulose nur deswegen für den Pflanzenfresser einen Verdauungswert besitzt, weil auch die bei der Gärung entstehenden organischen Säuren, vor allen Dingen Milchsäure oder Buttersäure mit Erfolg vom Tierkörper resorbiert werden, ist noch nicht zweifelfrei festgestellt.

Wissen wir also bei den Kohlenhydraten mit voller Sicherheit, daß zu einer Resorption in die Gewebssäfte die völlige Aufspaltung zu einfachen Hexosen nötig ist, so können wir eine solche komplette Spaltung mit großer Wahrscheinlichkeit auch für die Fette annehmen. Es ist zwar möglich, daß ein geringer Teil der Fette unzerlegt und in feinster Tröpfchenform durch die Darmwand hindurch passiert; jedoch ist dies, wenn überhaupt, nur in einem sehr geringen Ausmaße anzunehmen. Der weitaus größte Teil der Fette wird ebenfalls vollkommen in Glycerin und Fettsäure zerlegt und gelangt in dieser Form zur Resorption.

Am kompliziertesten ist hier der Vorgang bei den Eiweißkörpern. Nachdem man jahrzehntlang angenommen hatte, daß die Eiweißkörper zum größten Teil unverändert oder nach geringfügigen Modifikationen von der Darmwand aufgenommen werden, neigt man in neuerer Zeit vor allem durch die Untersuchungen Cohnheims und Abderhaldens dazu, auch bei ihnen eine restlose oder doch fast restlose Zerlegung in ihre einfachsten Bruchstücke, in Polypeptide und Aminosäuren, anzunehmen. Hier zeigt sich nun mit großer Deutlichkeit, daß die Verdauung nicht nur den Zweck verfolgt, die Stoffe physikalisch-chemisch so umzuformen, daß sie resorptionsfähig werden, sondern daß ihr noch ein anderer, für die Stoffwechselfrage sehr wesentlicher Zweck innewohnt. Es handelt sich nämlich darum, daß die Stoffe der Nahrungsmittel, bevor sie zu Nährstoffen im eigentlichen Körperinnern werden können, durch die Verdauung ihrer spezifischen Natur vollkommen beraubt werden müssen. Wenn also ein pflanzliches Eiweiß in den Nahrungsmitteln zugeführt wird, so kann es seinen physiologischen Zwecken nicht eher dienen, als bis es im Darmkanal so weit aufgespalten ist, daß nur noch ganz unspezifische Bruchstücke, nämlich Polypeptide und Aminosäuren, davon übrig bleiben. Das Pflanzeneiweiß selbst gelangt niemals oder nur in abnormen Fällen als solches in das Innere des Körpers, die Gewebssäfte, hinein. Diese notwendige Denaturierung der Nahrungsmittel ist nur bei den Eiweißkörpern in diesem Umfange notwendig. Denn die Polysaccharide tragen an sich keinen spezifischen Charakter, je nach der Art ihrer Provenienz: Stärke oder Glykogen sind absolut chemisch dieselben Individuen, von welcher Pflanze oder von welchem Tier sie auch stammen. Ist dies nun allerdings bei den Fetten nicht der Fall, die ja je nach ihrer Herkunft außerordentliche Verschiedenheiten aufweisen, so handelt es sich doch im wesentlichen nur um Verschiedenheiten in der Mischung der immer wiederkehrenden wesentlichen Bestandteile, der Glycerinester der Palmitin-, Stearin- und

Ölsäure. Abgesehen davon also, daß die Fette doch im wesentlichen dieselbe Zusammensetzung besitzen, legt der Organismus anscheinend auch nicht zu großen Wert auf die Vernichtung ihrer spezifischen Natur. Es unterliegt gar keinem Zweifel, daß körperfremdes Fett als solches resorbiert werden kann, und noch mehr, sogar in seiner unveränderten Form als körperfremdes Fett, sogar Pflanzenfett, in den Zellen deponiert werden kann. Dies ist um so leichter verständlich, als man wohl annehmen kann, daß die Fettdepots kein eigentlicher Bestandteil der lebenden Substanz in der Zelle werden, sondern nur Zelleinschlüsse darstellen, die als Reservestoffe fungieren. Dahingegen zeigt sich die absolute Spezifität der lebenden Körpersubstanz uneingeschränkt bei den Eiweißkörpern. Es unterliegt gar keinem Zweifel, daß die Leberzelle eines Säugetieres immer nur ein einziges ganz spezifisches Lebereiweiß aufbaut, ganz gleichgültig, welche Art Eiweiß mit der Nahrung eingeführt worden ist. Es setzt also die Assimilierung körpereigenen Eiweißes voraus, daß das Nahrungseiweiß vorher vollkommen zu einem unspezifischen Gemisch von Polypeptiden und Aminosäuren geworden ist, aus dem dann eben nach der Resorption jede einzelne Gruppe von Körperzellen sich ihr eigenes spezifisches Eiweiß aufbauen kann.

Das Endziel der Verdauung ist also die Herstellung eines wasserlöslichen, leicht resorbierbaren Gemisches von Abbauprodukten der Nahrungsstoffe, das keinerlei spezifischen Charakter je nach seiner Herkunft mehr besitzt.

Zur Erreichung dieses Endzieles ist nun eine Reihe von Vorgängen tätig, die durch Fermente katalysiert werden und sich in verschiedenen Teilen des Darmkanales abspielen. Wollen wir diese Vorgänge von oben nach unten durch den Darmkanal verfolgen, so finden wir im Munde zunächst ausschließlich die Tätigkeit eines kohlenhydratspaltenden Fermentes, die *Amylase des Speichels*.

Die Speichelamylase hat keine andere Funktion, als die Stärke der Nahrung zu verzuckern. Bleibt die Wirkung im Munde immerhin unvollkommen, so ist doch die interessante Tatsache zu verzeichnen, daß die Amylase des Speichels auch noch im Magen, wohin sie mit dem verschluckten Speichel gelangt, eine Zeitlang noch eine ziemlich erhebliche stärkeabbauende Wirkung vollzieht, bis diese Tätigkeit schließlich, sobald der in den Magen gelangte Speisebrei von der Salzsäure genügend durchtränkt ist, durch die zu stark saure Reaktion aufgehoben wird. Die wichtigste sekretorische Funktion des Magens aber ist die Produktion des *Pepsins*. Dies ist ein Ferment, das die Fähigkeit hat, ausschließlich in saurer Lösung die Eiweißstoffe der Nahrung anzugreifen und in tiefer abgebaute Produkte überzuführen. Hierbei ist indessen die wichtige Einschränkung zu machen, daß die Spaltung der Eiweißkörper durch die Pepsinwirkung höchstens bis zu Polypeptiden geht, während freie Aminosäuren nicht entstehen. Es ist also die Pepsin-spaltung nur eine vorbereitende Aktion für die definitive Spaltung der Eiweißkörper, die erst durch die Fermente des Darmes erfolgt. Außer dieser wichtigsten Funktion des Magensaftes finden wir noch eine geringfügige fettspaltende Wirkung durch eine *Lipase* des Magensaftes und schließlich noch im Magen vor allem junger Tiere das *Labferment*, dessen Wirkung und Funktion noch einigermaßen unklar ist. Man hat sogar vielfach der Meinung Ausdruck gegeben, daß das Lab überhaupt nichts anderes ist wie Pepsin, und die Labwirkung nicht anderes als der Beginn einer Pepsinwirkung. Dies scheint in der Tat für alle erwachsenen Tiere richtig zu sein, daneben aber im Magen ganz junger Tiere noch ein speziell auf die Milch eingestelltes Ferment Lab vorzukommen. Die Wirkung dieses Fermentes ist die Gerinnung der Milch, d. h. Abscheidung des Caseins in fester Form, und dieser Gerinnung scheint in der Tat eine physiologische Funktion insofern zuzukommen, als sie das eventuell zu schnelle Durchpassieren der flüssigen Milch durch den Magen verhindert, indem sie die festen Bestandteile abscheidet. Dann wird das Milchwasser aus dem Magen entfernt, und der feste Niederschlag des Caseingerinsels vom Pepsin angegriffen und verdaut.

Die wichtigsten Verdauungsvorgänge vollziehen sich indessen erst im *Dünndarm*. Hier strömt der Saft der Bauchspeicheldrüse zu, der drei wichtige Verdauungsfer-

mente enthält, und zwar eine *Amylase*, eine *Lipase* und eiweißspaltende Fermente, nämlich das *Trypsin*, das ebenfalls genuine Eiweißkörper angreift und in niedere Abbauprodukte überführt, und vor allen Dingen eine Reihe von Fermenten, die man unter dem Namen *Erepsin* zusammenfaßt, die auch im Darmsekret selbst vorhanden sind und die außerordentlich wichtige Funktion haben, die vom Pepsin und Trypsin vorbereitend gelieferten höheren Spaltprodukte der Eiweißkörper definitiv zu zerschlagen und in die letzten Abbauprodukte, niedere Polypeptide resp. freie Aminosäuren, überzuführen. Auf die außerordentlich feinen Mechanismen, die dazu ausgebildet sind, ein exaktes Ineinander- und Nacheinanderwirken dieser verschiedenen Fermente des Verdauungstraktes zu erzielen, kann ich hier im Detail nicht eingehen. Es sei nur auf die außerordentlich interessante Tatsache noch verwiesen, daß alle die verschiedenen Verdauungsfermente, vor allen Dingen aber das Pepsin des Magens und das Trypsin des Pankreassaftes in ihrem natürlichen Milieu eine maximal günstige Wirkung entfalten können. Das Pepsin, das nur bei saurer Reaktion wirkt, findet im Magensaft die ihm am besten zusagende Wasserstoffionkonzentration, (ca.  $10^{-2}$ ), und genau dasselbe ist für die Reaktion des Darminhaltes in bezug auf das Trypsin der Fall (ca.  $10^{-8}$ ). Es wirken also unter natürlichen Bedingungen alle diese Fermente in maximaler Aktivität, und das Endziel dieses Zusammenarbeitens ist eben das bereits oben erwähnte, daß nämlich alle Nahrungsstoffe schließlich fast restlos gespalten werden und in dieser Form als einfachste Nährstoffe, nämlich Zucker, Aminosäuren, Fettsäuren und Glycerin von der Darmwand aufgenommen und durch die Blut- resp. Lymphbahn den Körperzellen zugeführt werden.

Ob sich bei diesem Akte der Resorption durch die Darmzellen an den so im Darne tief abgebauten Nährstoffen bereits wesenswichtige chemische Umwandlungen vollziehen, ist in vielen Fällen noch Gegenstand lebhafter Diskussionen. Einigermassen klar liegt die Sache beim Fett, von dem wir wohl annehmen dürfen, daß bereits in der Darmwand selbst eine rückläufige Synthese zu demselben Fett vollzogen wird, wie es vorher von den Darmsäften angegriffen worden ist. Hier hat also die Verdauung und die Auflösung der Bindung zwischen Glycerin und Fettsäuren keinen anderen Zweck, als eine Löslichkeit und leichtere Resorption zu gewährleisten. Vom Zucker nimmt man im allgemeinen an, daß er einfach unverändert durch die Darmwand passiert, doch gibt es auch hier Stimmen, die einen komplizierteren Mechanismus, nämlich die Bindung des Traubenzuckers an Eiweiß oder Eiweißspaltprodukte annehmen. Am unklarsten schließlich liegt die Sache bei den Eiweißkörpern. Forscher ersten Ranges, an ihrer Spitze *Abderhalden*, haben eine Zeitlang angenommen, daß in der Darmwand selbst eine Synthese stattfindet, daß sich nämlich aus dem Gemisch von Aminosäuren und Polypeptiden ein Eiweißkörper aufbaut, der sozusagen ein Normaleiweiß für den betreffenden Organismus darstellt, ein „allgemeines Körpereiweiß“, und daß dieses erst wieder das Material liefert, aus dem die einzelnen Körperzellen ihre spezifischen Zellstoffe aufbauen. Es ist indessen doch fraglich, ob diese Komplikation zu Recht besteht, und ob ihre Annahme nötig ist, um so mehr, als auch ihre früheren Vorkämpfer in letzter Zeit schwankend geworden sind. Wahrscheinlich passieren die Eiweißabbauprodukte, wie sie im Darm entstehen, die Darmwand und werden in dieser Form den Körperzellen als Nährstoffe zugeführt.

Dieses Gemisch von Nährstoffen, wie es von dem Blute aus in die Gewebsflüssigkeiten vordringt und so den einzelnen tierischen Zellen dargeboten wird, wird nun von den Zellen zur Deckung ihres physiologischen Bedarfes ausgenutzt, und zwar, wenn wir von allen Nebendingen absehen wollen, in zweierlei Art. Erstens einmal baut sich die Zelle aus den ihr zugeführten Nährstoffmengen ihre eigene Substanz wieder auf, so weit sie im Lebensprozeß allmählich abgenutzt worden ist. Wie weit bei diesen assimilatorischen Vorgängen Fermente mitwirken, können wir vorläufig noch gar nicht entscheiden, da wir über die Art dieser Synthesen

eben bisher gar keine Kenntnis haben. Wir wollen also diesen völlig hypothetischen Punkt aus unseren Erörterungen ganz fortlassen und uns nur der Frage zuwenden, mit welchem Rechte wir Fermente bei den Prozessen suchen können, die ausschließlich *abbauender* Natur sind. Auch diese Prozesse, die im wesentlichen aus hydrolytischen Spaltungen oder aus Oxydationen bestehen, haben zwei grundverschiedene physiologische Ziele. Einerseits handelt es sich um jene Erscheinungen, welche die Abnutzung der lebenden Substanz begleiten, die Zerstörung abgenutzten Zellmaterials, jene Verlustprozesse, zu deren Deckung eben die Zelle der Zufuhr von Nährmaterial bedarf. Andere Abbauprozesse, die zwar an physiologischer Dignität diesen Abnutzungsprozessen nicht überlegen sind, wohl aber ihnen gewaltig überlegen sind, wenn wir *zahlenmäßig* die dabei umgesetzten Energiemengen messen, sind diejenigen, aus deren Energieabfall die Zellen die für ihre Leistungen nötigen Energiemengen gewinnen, die sich als mechanische Arbeit und als Wärme nach außen hin erstrecken.

Diese beiden Arten von Prozessen gehen nun natürlich im Ablauf der Lebensvorgänge in untrennbarem Durcheinander vor sich. Wenn eben eine der lebenden Substanz zugehörige Eiweiß- oder Zuckermolekel unter Abgabe freier Energie zerfällt, so mag dies ursprünglich den Zielen der Abnutzung, der Vernichtung abgebrauchter Substanz dienen, es wird aber dabei auch immer ein Energiegewinn hervortreten. Und umgekehrt können wir gar nicht abgrenzen, inwieweit bei den Prozessen, die vorwiegend zur Gewinnung freier Energie von der Zelle ausgeführt werden, in unlösbarem Konnex auch Abnutzungsvorgänge eintreten. Wir müssen also dieses ganze Problem, soweit es sich um die Mitwirkung von Fermenten handelt, *rein chemisch* fassen; wir müssen das Ziel des Abbaues ganz bei Seite lassen und uns einfach fragen, auf welchem Wege, und mit Hilfe welcher Mittel wird eine Eiweißmolekel, eine Fettmolekel und eine Traubenzuckermolekel in der lebenden Zelle abgebaut.

Die definitive Lösung aller der unendlich komplizierten Probleme, die mit dieser Frage zusammenhängen, steht noch in weitem Felde. Indessen hat die fortschreitende experimentelle Forschung doch schon eine ganze Reihe Einzeltatsachen festgestellt, mit deren Hilfe wir eine Reihe von Hypothesen konstruieren können, die uns wenigstens so weit weiter führen, daß sie ein fruchtbringendes Arbeiten auf diesem Gebiete ermöglichen.

Die grundlegende Tatsache ist folgende: Wenn wir ein lebendes Gewebe unmittelbar nach dem Tode sich selbst überlassen, ohne daß eine Infektion von außen herzutreten kann, so können wir eine ganze Reihe von zweifellosen Fermentwirkungen beobachten, die man unter dem Gesamtamen der *Autolyse* zusammenfaßt. Nach dem Tode der Zelle tritt also plötzlich eine ganze Reihe von Fermenten auf den Plan, die, wie man wohl mit Sicherheit sagen kann, nicht neu gebildet sind, sondern schon vorher in der lebenden Zelle vorhanden waren. Nur war eben hier der Wirkung dieser Einzelfermente, solange sie im Bereich der lebenden Zelle waren, jene Korrelation von Hemmnissen gesetzt, die für uns ja das große Rätsel des Lebens ausmachen. Jedes einzelne Ferment hatte nur eine ganz beschränkte, im Arbeitsplan der Zelle liegende Wirkung; sobald aber mit dem Tode eben diese Korrelation der chemischen Vorgänge in der Zelle verschwunden ist, in dem Moment beginnt das schrankenlose Walten der einzelnen Fermente. So finden wir in der toten Zelle energische Fermente, welche ihre Eiweißkörper bis in die tiefsten Bausteine auseinanderspalteten. Wir finden fettspaltende Fermente, nucleinspaltende Fermente usw. usw. Das Endresultat der Autolyse der Zellen ist eine völlige Vernichtung ihrer Struktur und eine restlose Aufspaltung ihrer Bestandteile, ganz ähnlich, wie sie die Fermente des Darmkanales vollziehen, und an einzelnen Punkten noch weit darüber hinaus.

Sehen wir so in der Zelle energische Fermentwirkungen nach dem Tode vor sich gehen, so dürfen wir wohl nicht nur annehmen, daß dieselben Fermente auch während des Lebens tätig sind, sondern daß auch andere chemische Vorgänge, soweit sie freiwillig verlaufende Prozesse sind, wäh-

rend des Lebens der Zelle durch intracelluläre Fermente katalysiert werden können, die wir nach dem Tode der Zelle aus irgendwelchen unbekannten Gründen nicht nachweisen können. Damit beschreiten wir also das schlüpfrige Gebiet der Hypothese und müssen uns darüber klar sein, daß alle diese Annahmen nicht eher zu einer Fundamentierung gelangen können, als bis wir die Fermente wirklich als im Reagensglase wirksam dargestellt haben.

Dies ist nun in der Tat in einer ganzen Reihe von Fällen gelungen. Mit Hilfe des *Buchner'schen* Verfahrens oder einiger anderer Methoden ist es tatsächlich möglich, aus zerriebenen Zellen oder Organen eine ganze Reihe von Fermenten herauszubekommen, die *in vitro* wirksam sind. Vor allem sind dies die Eiweißspaltenden Fermente, die sog. *Endoproteasen* der Zelle, sowie auch die sog. *Peptasen* oder polypeptidspaltenden Fermente. Von solchen Fermenten, die im Verdauungskanal nicht vorkommen, sondern ausschließlich ein Reservat der Zelle sind, weil sie nur im Stoffwechsel gebraucht werden, sei z. B. die *Arginase* genannt, ein Ferment, welches das Eiweißspaltprodukt Arginin weiter verändert, und zwar in Ornithin und *Harnstoff* spaltet. Am interessantesten aber und theoretisch wichtigsten ist es, daß man aus den Zellen die sämtlichen Fermente isolieren kann, die in einer sehr komplizierten Stufenreaktion aus den *Nucleinsäuren* zunächst die Bausteine im Stoffwechsel abspalten, und die letzten Spaltprodukte (Purine) noch in weiteren oxydativen Veränderungen zur Ausscheidung als *Harnsäure* resp. *Allantoin* vorbereiten. Ohne auf die chemischen Details eingehen zu wollen, sei hier nur noch erwähnt, daß wir in der Spaltung und Stoffwechselumsetzung der Nucleinsäuren ein Schulbeispiel vor uns haben, indem wir hier sämtliche einzelne Phasen der fermentativen Umwandlung ganz genau kennen, und die Resultate der Fermentuntersuchung fast völlig mit den Resultaten der Stoffwechselversuche mit diesen Stoffen übereinstimmen.

Dagegen ist die definitive Verarbeitung der *Eiweißspaltprodukte* vorläufig noch dem Wirken hypothetischer Fermente zuzuschreiben. Denn die aus den Zellen isolierbaren Proteasen liefern, ebenso wie die des Darmes, nur die Aminosäuren. Diese sind aber ohne jeden Zweifel nicht das letzte Endprodukt des Umsatzes in den Zellen selbst; es tritt vielmehr hier noch eine sehr wichtige weitere Umwandlung ein, nämlich ihre *Desaminierung*. Wir können mit absoluter Sicherheit aus Stoffwechselversuchen schließen, daß diejenigen Aminosäuren, die vom Darmkanal aus resorbiert worden sind, aber nicht zum Aufbau lebender Zellsubstanz dienen, weil sie *überschüssig* sind, vor allen Dingen zunächst einmal durch einen chemischen Vorgang ihrer Aminogruppe beraubt werden. Der Stickstoff dieser Aminogruppe ist dann ein Gift für den Körper und wird nach synthetischer Umformung als *Harnstoff* möglichst schnell durch den Harn eliminiert. Die stickstofffreie Gruppe geht dann anderen Schicksalen entgegen, sie wird ganz ähnlich umgesetzt wie andere stickstofffreie Gruppen im Körper auch, sie wird entweder zu *Kohlensäure* und *Wasser* verbrannt oder als *Fett* in den Reserveständen thesauriert. Wir können nun den Vorgang dieser Desaminierung auch chemisch nachahmen, aber bisher nur an lebenden oder überlebenden Zellen. Sowohl überlebende Organe als auch z. B. lebende Hefezellen haben die Fähigkeit, Aminosäuren zu desaminieren, und zwar indem außer der Abspaltung der Aminosäure gleichzeitig eine geringfügige Oxydation stattfindet. Aller Wahrscheinlichkeit nach entstehen dabei zuerst *Ketosäuren* und aus diesen durch *Kohlensäureabspaltung* *Aldehyde*, die dann weiter im Stoffwechsel verändert werden. So können z. B. aus Aminosäuren *Alkohole* werden, wie Ihnen ja aus den schönen Arbeiten von *Felix Ehrlich* bekannt ist. Aber dieser Vorgang wird, wie gesagt, bisher nur von der lebenden oder überlebenden Zelle ausgeführt; ein Ferment, das im völlig zellfreien Medium diesen wichtigen Vorgang vollzieht, ist bisher nicht gefunden worden.

Außerordentlich interessant gestaltet sich die Frage des Abbaues der einfachsten *Kohlenhydrate* in der Zelle. Dieser Vorgang ist nicht nur chemisch, sondern vor allen Dingen auch allgemein biologisch von größtem Interesse.



Denn die Kohlenhydrate, speziell die einfachsten Zucker, sind es ja, welche die wesentlichsten Energielieferanten der Zelle darstellen. So wesentlich, daß mehrfach die Ansicht geäußert worden ist, daß die Arbeit des Muskels überhaupt nur auf Kosten von Zucker geleistet werden kann, daß alle anderen Nährstoffe erst in Zucker übergeführt werden müssen, ehe sie zur Oxydation unter Hergabe ihrer Energie gebracht werden können. Die Aufklärung dieser chemischen Vorgänge, soweit wir bisher überhaupt von einer Aufklärung sprechen können, gelang auf dem Umwege über die Erforschung der alkoholischen Gärung durch die Hefe. Wie Ihnen allen bekannt ist, zeigte zuerst E d u a r d B u c h n e r im Jahre 1897, daß die alkoholische Gärung ebenfalls das Werk eines Fermentes ist, daß er aus den Hefezellen mit Hilfe gewaltsamer Maßregeln herausbekommen konnte, und das er als Z y m a s e bezeichnet hat. Schon B u c h n e r war es klar, daß die Entstehung von Alkohol und Kohlensäure bei der Hefegärung nicht ein einfacher Zerfall des Zuckers in diese beiden Substanzen sein konnte, wie es die Formel angibt, sondern daß dieser Prozeß ein weitaus komplizierterer sein muß, der über verschiedene Zwischenstufen hindurch geht. Es erwies sich indessen als außerordentlich schwierig, die einzelnen Phasen dieses Prozesses aufzudecken, bis es schließlich vor kurzem vor allem den Arbeiten von N e u b e r g gelang, wesentlich neue Aufklärungen zu geben, so daß wir jetzt den Prozeß wenigstens im Großen verfolgen können, wenn auch noch nicht alle Einzelheiten geklärt sind. Der erste Akt dieses Vorganges ist danach die Überführung des Traubenzuckers in sehr labile Zwischenstoffe, unter denen wahrscheinlich Glycerinaldehyd und Methylglyoxal die Hauptrolle spielen. Der letztere Stoff entsteht wohl jedenfalls, ob direkt oder indirekt, und ist allem Anscheine nach das Substrat der weiteren Umwandlungen. Entweder nämlich entsteht aus dem gesamten Methylglyoxal durch Oxydation Brenztraubensäure, oder aber das Methylglyoxal geht durch die sog. Cannizarosche Umwandlung zur einen Hälfte in Brenztraubensäure, zur anderen Hälfte in Brenztraubenalkohol über. Jedenfalls entsteht als weiteres Zwischenprodukt Brenztraubensäure. Dieser Stoff wird nun durch ein neues spezifisches Ferment, die C a r b o x y l a s e, angegriffen, indem Kohlensäure abgespalten wird, und Acetaldehyd resultiert. Mit dieser wichtigen Entdeckung ist die Quelle der Kohlensäure bei der alkoholischen Gärung aufgeklärt. Der Acetaldehyd andererseits wird, und zwar allem Anschein nach unter Mitwirkung gleichzeitig entstandener, leicht Wasserstoff abgebender Stoffe, und zwar vielleicht auch wieder unter der Einwirkung spezifischer, Wasserstoff übertragender Fermente (P e r h y d r i d a s e n) zu Äthylalkohol reduziert. Man kann sich über die verschiedenen chemischen Möglichkeiten dieser Prozesse und über die Rolle eventueller weiterer Fermente dabei verschiedene Ansichten bilden, von denen aber keine bisher als exakt bewiesen anzusehen ist, so daß schon aus diesem Grunde hier ein weiteres Eingehen auf die Details unmöglich ist. Unter allen Umständen aber gewinnen wir, wenn wir das Methylglyoxal und die Brenztraubensäure in den Mittelpunkt stellen, ein sehr einfaches und plastisches Bild des Entstehens von Kohlensäure und Alkohol aus Traubenzucker. Dieser Vorgang ist also eine „Stufenreaktion“ mit Hilfe mehrerer spezifischer Fermente. Eine ganz allgemein biologische Bedeutung indessen erlangen diese Arbeiten erst dadurch, daß wir mit einem ziemlich großen Maß von Wahrscheinlichkeit annehmen können, daß zum mindesten ein Teil dieser Vorgänge sich in ganz ähnlicher Art auch in der tierischen und pflanzlichen Zelle beim Abbau des Zuckers vollziehen. Auch hier entstehen wahrscheinlich zunächst die labilen Zwischenstoffe, vor allen Dingen Methylglyoxal und Brenztraubensäure, und durch das Eingreifen des spezifischen Kohlensäure abspaltenden Fermentes, der C a r b o x y l a s e, wird auch hier das Entstehen von Kohlendioxyd aufgeklärt. Neue Probleme indessen stellen sich aber dar, wenn wir uns nun fragen, was denn mit dem Reste der Zwischenstoffe geschieht, nachdem die Kohlensäure abgespalten ist. Denn das Auftreten von Äthylalkohol in dem tierischen Zuckerstoffwechsel ist zum mindesten zweifel-

haft. Man nimmt dementsprechend an, daß im normalen tierischen Zellstoffwechsel, also bei Gegenwart von S a u e r s t o f f, die Zwischenstoffe, insbesondere also Acetaldehyd nicht reduziert werden, sondern unter Mitwirkung wieder anderer Fermente, der sog. O x y d a s e n, unter Aufnahme von Luftsauerstoff schließlich wiederum zu Kohlensäure und Wasser vollständig verbrannt werden. Eine besondere Schwierigkeit tritt im tierischen Zellstoffwechsel noch dadurch auf, daß hier zweifellos bei Abschluß des Sauerstoffes nicht wie im Stoffwechsel der Hefe regelmäßig Äthylalkohol, sondern vielmehr Milchsäure entsteht. Aber auch deren Bildung läßt sich leicht verständlich machen, wenn wir wiederum das Methylglyoxal als Zwischenstufe betrachten, das sehr leicht in Milchsäure übergehen kann. Und in der Tat haben N e u b e r g und D a k i n gleichzeitig ein Ferment in tierischen Geweben nachgewiesen, das die Umlagerung von Methylglyoxal zu Milchsäure vollziehen kann. In der Zelle höherer Pflanzen entsteht bei anaerobem Stoffwechsel ebenfalls Alkohol (Stoklassa, Palladin). Es gewinnt also in der Tat den Anschein, als ob auch der Zuckeraabbau in der Zelle aller höheren Lebewesen in seinen ersten Stadien durchaus dem Abbau der Zucker in der Hefezelle und dem ähnlichen in gewissen Bakterien zu vergleichen ist, und daß hier nur dadurch andere Verhältnisse eintreten, daß eben die tierische Zelle in der Norm einen oxydativen Stoffwechsel hat, so daß die zunächst entstehenden Zwischenprodukte eben durch das Eingreifen sauerstoffübertragender Fermente weiter verändert und schließlich vollständig oxydiert werden.

Sie werden sich erinnern, daß ich vorhin bei der Frage der Desaminierung der Aminosäuren davon sprach, daß auch hierbei unter dem Einfluß der lebenden Zelle und wahrscheinlich durch Fermente als erstes Zwischenprodukt K e t o s ä u r e n entstehen. Also ist Prinzip dieselben, leicht Kohlensäure abgebenden Substanzen, wie wir sie beim Zuckeraabbau in der Brenztraubensäure mit fast völliger Sicherheit annehmen können. In der Tat stoßen hierbei die beiden so wichtigen Probleme, nämlich der Abbau der Zucker und der Abbau der Eiweißspaltprodukte durch spezifische Fermente fast vollständig zusammen, und wir können heute schon mit ziemlicher Sicherheit annehmen, daß es dieselben fermentativen Mechanismen sein werden, welche sowohl den schließlichen Abbau der Zucker als auch den der Aminosäuren nach Abstoßung des stickstoffhaltigen Restes herbeiführen. Wir werden also vielleicht diese beiden für den Zellstoffwechsel und die Energiegewinnung der Zelle so außerordentlich wichtigen Probleme gemeinsam lösen können.

Das allergrößte Rätsel bieten bisher die F e t t s ä u r e n dar. Es ist niemals bisher gelungen, durch überlebende Organe oder durch Fermente auch nur die geringfügigste Beeinflussung der langen Kohlenstoffketten der Fettsäuren zu erzielen, und wir müssen infolgedessen dieses Problem bisher vollkommen als der Zukunft vorbehalten betrachten.

Sie ersehen aus diesen naturgemäß vollkommen aphoristischen Betrachtungen, daß wir mit Hilfe einiger weniger schon ziemlich gut gestützter Hypothesen uns in großen Zügen ein Bild machen können, wie mit Hilfe spezifischer Zellfermente der Abbau der wichtigsten Nährstoffe oder der ihnen homologen Zellstoffe zum Zwecke der Energiegewinnung geschieht. Es handelt sich immer um Reihen von S t u f e n r e a k t i o n e n, bei denen eine chemische Änderung immer durch die vorhergehende bedingt ist, und bei denen jede einzelne Phase oder doch wenigstens ein Teil dieser Einzelphasen durch spezifische Fermente katalysiert wird. Wohl mag es sein, daß ein Teil der Einzelvorstellungen, die wir heute hypothetisch für diese Abbauvorgänge supponieren, durch den Fortschritt der Erkenntnis als irrtümlich hingestellt werden wird. Das ist nun einmal das Schicksal vieler Einzelhypothesen. Aber daß im großen und ganzen die intracellulären Fermente, mögen wir sie schon isolieren können oder nicht, eine ganz ausschlaggebende Bedeutung in der Katalysierung dieser spezifischen Abbauprozesse haben, darüber kann wohl schon heute nach dem Stande unserer Erkenntnis kein Zweifel mehr sein. Wir sehen also, daß die Fermente in der zweiten Phase der

tierischen Umwandlungen, in der eigentlichen Umsetzung der Nährstoffe und Zellstoffe dieselbe fast fundamentale Bedeutung besitzen, wie wir sie ihnen mit viel größerer Präzision und experimenteller Sicherheit im Ablauf der Verdauungsvorgänge vindizieren können.

Der Vollständigkeit halber sei noch mit wenigen Worten die Rolle erwähnt, welche die Fermente bei der Entgiftung körperfremder Substanzen im Organismus spielen. Die eigentlichen Stoffwechselprozesse dienen ständig ebensowohl den Zwecken der Entgiftung wie den anderen genannten Zwecken. Die Abbaustoffe sind durchaus nicht immer unschädlich für den Körper und müssen infolgedessen noch in bestimmter Art umgeformt werden, bevor sie definitiv entgiftet den Körper verlassen können. Und bei diesen Prozessen in der Zelle sind natürlich die Fermente ebensowohl beteiligt wie bei allen anderen Umsetzungen. Eine besondere Rolle spielen die Fermente nur dann, wenn blutfremde Stoffe in die Blutbahn hinein gelangen, wenn man also z. B. einem Tier fremdes Eiweiß injiziert. Dann treten Fermente in der Blutbahn auf, welche diese fremden Stoffe abbauen und zerstören. Diese Blutfermente bezeichnet Abderhalden als „Abwehrfermente“. Er hat mit ihrer Erforschung ein, wie es scheint, sehr interessantes und zukunftsreiches Gebiet angeschnitten. Denn es hat sich gezeigt, daß diese Fermente nicht nur dann auftreten, wenn man wirklich körperfremde Substanzen in die Blutbahn einführt, sondern auch dann, wenn körpereigenes Eiweiß unter Umständen in die Blutbahn gelangt, die von der Norm abweichen. Es ist zwar dann körpereigenes Eiweiß, aber blutfremdes Eiweiß, indem es nämlich das Eiweiß pathologisch veränderter Organe darstellt. Auch dann finden sich im Blute Abwehrfermente, welche diese blutfremden Eiweißstoffe resp. dem Eiweiß nahe stehende noch komplizierte Abbaustoffe weiter zerstören und dadurch entgiften. Solche Erscheinungen hat man bei bösartigen Geschwülsten beobachtet, aber auch z. B. bei Schwangerschaft, wenn Placentareiweiß oder dessen höhere Abbauprodukte in die Blutbahn gelangen; und auf dem Auftreten solcher Fermente beruht z. B. die Abderhaldensche Reaktion zur Erkennung der Schwangerschaft, die ja heute eine so große Rolle spielt. Wir haben in dem Auftreten dieser Fermente eine Regulation derselben Art zu erblicken, wie es normalerweise mit den Fermenten im Verdauungskanal steht, daß sie nämlich die Funktion haben, die eigentlichen Zellen des Organismus vor dem Zustrom fremder Substanzen mit der Blutbahn zu schützen, gleichgültig ob diese aus der Nahrung oder aus sonstiger künstlicher Zufuhr stammen, oder ob sich aus pathologischen Bildungen im Organismus selbst blutfremde Eiweißkörper in die Blutbahn hineindrängen. Unter allen Umständen müssen sie zerstört und damit die unveränderliche Einheitlichkeit der Körpersubstanz wiederhergestellt werden.

Gestatten Sie mir zum Schlusse, meine Herren, noch mit ganz wenigen Worten auf die Frage einzugehen, welche Bedeutung denn die Erkenntnis dieser Fermentwirkungen für Ihr Spezialfach, für die experimentelle Pharmakologie haben kann. Nun, meine Herren, es ist wohl ohne weiteres ersichtlich, daß wenn tatsächlich, wie ich versucht habe Ihnen zu zeigen, die Fermente in so vielen Vorgängen des tierischen Haushaltes, ebensowohl bei den Verdauungsvorgängen wie bei den intrazellulären Abbauprozessen, die dominierende Rolle spielen, daß man dann auch die experimentell feststellbare Beeinflussung der Fermente durch Arzneistoffe nicht hintenan setzen kann. Wenn wir Stoffe finden können, die in spezifischer Weise gewisse Fermentwirkungen befördern, andere hemmen, so ist es ohne Zweifel ersichtlich, daß diese Arzneistoffe gerade durch diesen Mechanismus der Fermenthemmung oder -beschleunigung einen großen Einfluß auf den Umsatz in den tierischen Zellen und auf ihre Funktion haben können. Nun sind zwar eine sehr große Anzahl von Arbeiten ausgeführt worden, die bezweckten, in vitro die Beeinflussung von fermentativen Vorgängen durch Arzneistoffe zu untersuchen, selbstverständlich gerade im Hinblick auf die pharmakologische Wirkung dieser Stoffe. Aber es muß doch gesagt werden, daß die allermeisten dieser Untersuchungen

mit einer unzureichenden Methode unternommen worden ist. Wir wissen heute viel besser als früher, wie außerordentlich empfindlich die Katalyse durch Fermente gegen alle möglichen Einflüsse des Milieus ist. Und so zeigt denn eine ganze Reihe dieser Arbeiten nur die Einflüsse der Veränderung des Milieus durch das zugeführte Arzneimittel, nicht aber spezifische Wirkungen der chemischen Konfiguration dieses Arzneimittels selbst. Insbesondere möchte ich Sie auf einen Punkt hinweisen, der erst durch die Arbeiten der letzten Jahre (Sörensen, L. Michaelis) zur Klarheit gediehen ist. Und das ist der außerordentlich große Einfluß der aktuellen Reaktion auf die Fermente, mit anderen Worten, der Konzentration an Wasserstoffionen. Finden wir also, daß irgend ein Arzneimittel eine ausgesprochene Wirkung auf ein Ferment hat, so ist es unerlässlich, sich in jedem einzelnen Falle durch direkte Messung mittels Gasketten davon zu überzeugen, ob nicht diese Wirkung des Arzneistoffes einfach die Wirkung einer Säure oder Base ist, welche die Wasserstoffionenkonzentration vom Optimum weg oder zum Optimum zu verschiebt. Es muß also dieses große und außerordentlich wichtige Gebiet der Beeinflussung der Fermentwirkung durch Arzneistoffe auf eine völlig neue und exakte Basis gestellt werden, sollen wirklich Resultate dabei herauskommen, die für die Pharmakologie von direktem Nutzen sind.

Ein anderes Gebiet, das ebenfalls bisher mit großem Eifer und mit viel größerem Erfolge bearbeitet worden ist, ist die rein physiologische Frage, inwieweit denn Arzneistoffe auf die Sekretion und Bildung von Fermenten in der lebenden Zelle einen Einfluß haben. Hier handelt es sich außer um die Zuführung wirklicher Arzneistoffe ganz besonders auch um die Frage der Bedeutung der Produkte innerer Sekretion für die Bildung von Fermenten. Als Beispiel sei hier nur der Erzeugung der Pankreassekretion durch das Sekretin gedacht, jenen spezifischen Stoff der Darmschleimhaut, dessen Injektion in die Blutbahn eine lebhafte Sekretion der Bauchspeicheldrüse bewirkt. Aber auch auf diesem Gebiete sind noch unendlich viele Fragen zu lösen. So ist es z. B. durchaus nicht gesagt, daß die Anregung der Sekretion durch irgend ein Arzneimittel gleichzeitig mit der vermehrten Flüssigkeit, welche die Drüse produziert, auch eine wirkliche Vermehrung der Fermentmenge bewirkt. Denn der Fall ist häufig, daß mit der zunehmenden Menge des Saftes er ärmer an Fermenten wird, so daß die absolute Menge in der Zeiteinheit doch nicht größer wird als ohne Zuführung des Arzneistoffes. Bei allen Untersuchungen also über die Frage der Fermentsekretion muß auch immer in dem sezernierten Saft die Fermentwirkung quantitativ bestimmt werden, und auch hier unterliegt die Untersuchung denselben Fehlerquellen durch die Einwirkung des Milieus, wie wir es oben bei der Einwirkung der Arzneistoffe auf die Fermente berichtet haben. Sie sehen also aus diesen wenigen Worten, daß in der Untersuchung der Wirkung der Arzneistoffe auf Fermente noch ein weites Feld für die experimentelle pharmakologische Wirkung offen steht, dessen Urbarmachung auch für Ihre Spezialwissenschaft, die Beschaffung und Erprobung neuer, für die Ökonomie des kranken Organismus wertvoller Heilmittel von großer Bedeutung werden kann. [A. 196.]

## Über die quantitative Bestimmung des Radiums nach der Emanationsmethode:<sup>1)</sup>

Von ERICH EBELER, Heidelberg.

(Chemisches Laboratorium der Universität.)

(Eingeg. 8./10. 1913.)

Vor einiger Zeit beschrieb ich<sup>2)</sup> eine Versuchsanordnung zur quantitativen Bestimmung des Radiums, die besonders

<sup>1)</sup> Diese Versuchsanordnung hat sich seit einer Reihe von Jahren für die exakte Radiumbestimmung in Lösungen bewährt. Da sie demnächst in dem Abschnitt: „Die radioaktiven Substanzen“, im „Chemikerkalender 1914“ beschrieben wird, sei sie hiermit zunächst der Zeitschriftenliteratur einverleibt.

<sup>2)</sup> E. Ebeler, Z. f. Elektrochem. 18, 532 (1912).