

## Über die Milchsäure in ihrer Bedeutung für die Chemie und Physiologie.

Von C. NEUBERG und M. KOBEL, Berlin-Dahlem.

(Eingeg. 13./8. 1925.)

Im Jahre 1780 hat Scheele die Milchsäure in der sauren Milch aufgefunden. Weder ihr Entdecker noch seine Zeitgenossen haben geahnt, welche Rolle dieser Substanz in der Entwicklung der Chemie und Physiologie beschieden sein würde. Ihre Entstehung bei Säuerung der Milch klärte 1857 Pasteur auf; er erkannte, daß Bakterien Milchsäure durch Gärung aus der Lactose bilden. Seither hat man eine große Zahl von Milchsäure erzeugenden Mikroorganismen kennengelernt, die ihre Tätigkeit, Zucker in Milchsäure überzuführen, unter verschiedenen Lebensbedingungen entfalten. Dabei entsteht überwiegend inaktive Milchsäure, doch bilden einzelne Arten eine Komponente im Überschuß<sup>1)</sup>. F. Schardinger<sup>2)</sup> hat durch Vergärung von Rohrzucker mittels des Bazillus *acidi laevolactici* als erster reine l-Milchsäure erhalten. Wie allgemein verbreitet die Fähigkeit zur Milchsäurebildung bei Bakterien ist, geht daraus hervor, daß Stoffe wie Pentosane und Inosit ebenfalls zu Milchsäure vergoren werden<sup>3)</sup>.

Die Umsetzung der Hexosen, die nach der Gleichung  $C_6H_{12}O_6 = 2 C_3H_5O_3$  erfolgt, vollzieht sich so glatt, daß sie auch industriell verwertet wird. Die Fabrikation der Milchsäure besitzt Interesse nach verschiedenen Richtungen. Technisch werden Milchsäure und Lactate für Zwecke der Gerberei und der Färberei, beim Beizen und Griffigmachen benutzt. Als eine Substanz, die dem Organismus adäquat ist wie keine andere organische Säure, findet sie ausgedehnte Anwendung in der Nahrungsmittelindustrie, besonders zur Limonaden- und Bonbonherstellung. Die Alkalisalze der Milchsäure (Per- und Peraglycerin) bilden hochviscose sehr beständige Liquida, so daß sie im Kriege das Glycerin bei zahlreichen Verwendungsarten, auch für medizinische Zwecke, haben ersetzen können<sup>4)</sup>.

Noch ehe die Milchsäure als ein chemisches Individuum erkannt worden war<sup>5)</sup>, entdeckte J. Berzelius<sup>6)</sup> ihr Vorkommen im Muskelsaft. 40 Jahre später beschrieb Justus v. Liebig<sup>7)</sup> in seiner berühmt gewordenen Abhandlung „Über die Bestandteile der Flüssigkeiten des Fleisches“ ausführlich die Isolierung der Milchsäure aus Muskelgewebe und gab ihre Eigenschaften sowie die Analysen ihres Calcium- und Zinksalzes an. Er wies zugleich die Beziehung zu der in der sauren Milch auftretenden Säure nach. Damit war das Vorhandensein der Milchsäure im Muskel und die chemische Zusammensetzung dieser Säure sichergestellt. Nach Liebig beschäftigten sich die Chemiker vielfach mit der Milchsäure. Insbesondere waren es H. Kolbe und A. Wurtz, die sie zum Gegenstande wichtiger

Untersuchungen machten. Wurtz vertrat in einer Reihe von Arbeiten den zweibasischen Charakter der Säure, sodann ihre Zweiatomigkeit gegenüber den Ausführungen Kolbes, der die Monobasizität der Milchsäure aus den durchsichtigen Beziehungen zu der unbestrittenenmaßen einbasischen Propionsäure ableitete und schließlich ihre Struktur als die der  $\alpha$ -Oxypropionsäure<sup>8)</sup> allen Zweifeln entrückte. Einen großen Impuls empfing die Forschung durch die klassischen Experimente von Johannes Wislicenus über die Milchsäure. In grundlegenden Untersuchungen „Studien zur Geschichte der Milchsäure und ihrer Homologen“<sup>9)</sup> und „Die isomeren Milchsäuren“<sup>10)</sup> beseitigte er die Verwirrung, die auf diesem Gebiete damals noch herrschte. Als seine ersten Erfolge sind die Reduktion der Brenztraubensäure zu Milchsäure<sup>11)</sup> und die Synthese<sup>12)</sup> der Milchsäure zu verzeichnen, die er aus Acetaldehyd und Blausäure nach der Cyanhydrinreaktion bewerkstelligt hat. Da sich die künstliche Säure mit der gereinigten Gärungsmilchsäure als vollständig identisch herausstellte, so war bewiesen, daß die gewöhnliche Milchsäure den Äthylidenrest beherbergt. Wislicenus baute auch die Äthylmilchsäure<sup>13)</sup> ( $\beta$ -Oxypropionsäure) aus dem Glykolchlorhydrin auf. Dies Vorgehen war wichtig, weil über die Stellung der im Tierkörper vorhandenen sogenannten Fleischmilchsäure noch keine Einigkeit erzielt worden war. Liebig hatte gelehrt, daß in der Fleisch- und Gärungsmilchsäure identische Verbindungen vorlägen. Wislicenus erkannte, daß dieselben zwar gleiche Zusammensetzung und Struktur besitzen, er fand aber zugleich die Erklärung für zwei Eigenschaften, in denen sich beide Substanzen in auffälliger Weise unterscheiden. Die Fleischmilchsäure dreht nämlich die Ebene der polarisierten Lichtes nach rechts und ihr Zinksalz kristallisiert mit 2 Mol Wasser, während die Gärungsmilchsäure optisch inaktiv ist und ihr Zinksalz 3 Mol Kristallwasser enthält. Die noch heute richtige Deutung dieser Tatsachen hat Wislicenus in einem 1869 auf der Naturforscherversammlung zu Innsbruck gehaltenen Vortrage geliefert. Er betonte mit großer Bestimmtheit, daß bei der Milchsäure die herrschenden Strukturformeln nicht ausreichen, alle Isomeren zu erklären, sondern daß hier bei gleichem Bau die räumliche Anordnung der Atome im Molekül eine verschiedene sei. Für diese neuen Isomerie-Erscheinungen führte er den Namen geometrische Isomerie ein. „Es ist somit der erste sicher konstatierte Fall gegeben, daß die Zahl der Isomeren die der Strukturmöglichkeiten übersteigen kann. Tatsachen wie diese werden dazu zwingen, die Verschiedenheiten isomerer Moleküle von gleicher Strukturformel durch verschiedene Lagerung ihrer Atome im Raume zu erklären und sich nach bestimmten Vorstellungen darüber umzusehen“<sup>14)</sup>. Dieser Hinweis in dem Berichtreferat eines in Zürich gehaltenen Vortrages hat Bedeutung für die Entwicklung der Chemie des asymme-

<sup>1)</sup> A. McKenzie, Journ. Chem. Soc. 87, 1373 [1905].<sup>2)</sup> F. Schardinger, M. 11, 545 [1890].<sup>3)</sup> W. H. Peterson u. E. B. Fred, Journ. Biol. Chem. 46, 329 [1922].<sup>4)</sup> C. Neuberger u. E. Reinfurth, Ber. 53, 1783 [1920].<sup>5)</sup> Berzelius sah die Milchsäure als eine Verbindung der Essigsäure mit einem eigentümlichen tierischen Stoff an, der mit ihr Salze bilden sollte.<sup>6)</sup> J. Berzelius, Handb. 9, 573 [1807].<sup>7)</sup> J. v. Liebig, Ann. 62, 257 [1847].

Angew. Chemie 1925. Nr. 36.

<sup>8)</sup> H. Kolbe, Ann. 113, 223 [1860].<sup>9)</sup> J. Wislicenus, Ann. 125, 41 [1863]; 128, 1 [1863]; 133, 257 [1865]; 146, 145 [1868].<sup>10)</sup> J. Wislicenus, Ann. 166, 1 [1873]; 167, 302 [1873]; Ber. 8, 1206 [1875].<sup>11)</sup> J. Wislicenus, Ann. 126, 225 [1863].<sup>12)</sup> J. Wislicenus, Ann. 128, 1 [1863].<sup>13)</sup> J. Wislicenus, Ann. 128, 1 [1863].<sup>14)</sup> Ber. 2, 620 [1869].

trischen Kohlenstoffatoms erlangt; war er doch eine der Anregungen<sup>15)</sup> für van't Hoff, seine Ansichten über die sterische Anordnung der Atome zu entwickeln.

Klar war erwiesen, daß sowohl Gärungs- als Fleischmilchsäure  $\alpha$ -Oxypropionsäure ist, und daß die Fleischmilchsäure<sup>16)</sup> sich nur durch ihr Drehungsvermögen von der Gärungsmilchsäure unterscheidet.

Die Zerlegung der inaktiven Gärungsmilchsäure in ihre aktiven Komponenten ist durch fraktionierte Kristallisation der Strychninsalze zuerst 1892 von T. Purdie und J. W. Walker<sup>17)</sup> ausgeführt worden. Durch Reduktion des Brenztraubensäure-l-Bornylesters mit Aluminiumamalgam gelang A. McKenzie und H. Wren<sup>18)</sup> die asymmetrische Synthese der l-Milchsäure.

Haben die Forschungen über die Milchsäure somit einen fundamentalen Einfluß auf verschiedene Entwicklungsperioden der Chemie ausgeübt, so ist ihre Bedeutung für die Physiologie nicht geringer zu veranschlagen. Wie zuvor erwähnt wurde, war das Vorhandensein der Milchsäure im Muskel bereits von Berzelius beobachtet und von Liebig sichergestellt worden. Auch die Spaltung des Zuckers im Blute zu Milchsäure war Liebig<sup>19)</sup> nicht unbekannt geblieben. Cl. Bernard<sup>20)</sup> schreibt darüber in seinen „Leçons sur le Diabète“: „Ce ferment lactique se rencontre dans le sang, dans les muscles, dans la fois lui-même; car j'ai constaté que le muscle et divers tissus ne deviennent acides après la mort qu'autant qu'ils renferment du sucre ou de la matière glycogène qui subit très rapidement une fermentation lactique. J'ai reconnu autrefois cette fermentation lactique de la matière glycogène, d'abord dans les muscles du fœtus ou elle présente son summum d'intensité; je l'ai constaté plus tard chez l'homme et les animaux adultes.“ Dar- aus geht hervor, daß Cl. Bernard diesen Vorgang als enzymatischen charakterisiert hatte. Dem Prozeß hat R. Lépine<sup>21)</sup> den Namen Glykolyse beigelegt, der sich seitdem eingebürgert hat. Die immense Bedeutung der Milchsäurebildung als vitalen Prozeß hat mit prophetischen Worten E. Salkowski<sup>22)</sup> 1890 gekennzeichnet: „Der Muskel bildet nicht Milchsäure weil er stirbt, sondern weil er lebt. Die Bildung von Milchsäure wäre demnach kein Absterbephänomen, sondern ein Lebensphänomen. Diese Anschauung hebt die Paradoxie auf, die darin liegt, daß ein und dieselbe Säure einerseits bei gesteigerter Leistung gebildet wird, andererseits beim Tode.“

Die Milchsäurebildung ist ein sinnfälliger Ausdruck der Glykolyse. Aber ganz erschöpft wird dieser Begriff durch die Tatsache der Milchsäure-Entstehung nicht, da es auch eine oxydative Zerstörung von Zucker und namentlich eine synthetische Verwendung (Reversion zu einem Disaccharid) nach den wichtigen Befunden von P. A. Levene und G. M. Meyer gibt<sup>23)</sup>. Die Autoren zeigten nämlich, daß ein Gemisch von Pankreasextrakt

und Muskelplasma auf d-Glucose wie d-Fructose kondensierend wirkt. Das Reduktionsvermögen nimmt ab, um nach der Säurehydrolyse in unveränderter Stärke zurückzukehren. Außer der genannten Organkombination fanden Levene und Meyer noch andere, z. B. auch Leberbrei, Muskelplasma und Milzextrakt, befähigt, die Glykose zu einem hydrolysierbaren Saccharid zu kondensieren.

Daß Milchsäure, und zwar die d-Form, als ein wichtiges Produkt des tierischen Kohlenhydratstoffwechsels anzusehen ist und namentlich bei Sauerstoffmangel auftritt, war seit den klassischen Versuchen von F. Hoppe-Seyler und T. Araki<sup>24)</sup> kaum noch zweifelhaft. Zahlreiche Autoren<sup>25)</sup> haben mehr oder minder überzeugend dargetan, daß die Glykolyse zum mindesten teilweise in einem Übergange von Zucker in d-Milchsäure besteht. Inouye und Kondo sahen Glykose bei der Durchleitung durch überlebende Organe in Milchsäure übergehen. Stoklasa betrachtete sie als Effekt der Wirkung seiner Lactolase, Slosse als äquivalentes Spaltungsprodukt des Zuckers im Blut. Bertoni und Ransom stellten aus Organen Fermentpräparate dar, die Zucker in d-Milchsäure umzuwandeln vermochten. Die quantitativ durchgeführten Feststellungen von Slosse wurden neuerdings durch Levene und Meyer wesentlich erweitert, welche für die Leukozyten die Fähigkeit zur glatten Milchsäurebildung aus Traubenzucker dartaten. Ihnen schlossen sich Kraske, Kondo und von Noorden jun. an. Nach Slosse führt der weitere Abbau der Milchsäure dann zur Essigsäure. Das Milchsäure erzeugende Agens hat sich als Ferment zuerst in den Versuchen mit Blutzellen zu erkennen gegeben.

Die Milchsäurebildung durch tierische wie pflanzliche Zellen stellt sich als die Wirkung einer Depolymerisation und intramolekularen Sauerstoffverschiebung dar, aber nicht als der Effekt eines eigentlichen Abbaus; denn das Verhältnis der Elemente Kohlenstoff, Wasserstoff und Sauerstoff ist im Zucker,  $C_6H_{12}O_6$ , das gleiche wie in der Milchsäure,  $C_3H_6O_3$ . Dementsprechend vollzieht sich auch der Übergang von Zucker in Milchsäure mit einer geringen Abgabe von Energie [27,8 cal]<sup>26)</sup>. An sich ist also die glykolytische Milchsäurebildung kein Verbrennungs-, sondern ein Spaltungsvorgang; er findet auch in Abwesenheit von Sauerstoff statt. Trotzdem wirkt aber der Sauerstoff auf die Glykolyse, so daß eine ungestörte glykolytische Milchsäureproduktion nur unter anaeroben Bedingungen zu beobachten ist. Der Einfluß des Sauerstoffs wurde zuerst für die Glykolyse des Muskels festgestellt. Die grundlegenden Arbeiten auf diesem Gebiete verdanken wir den beiden englischen Forschern Fletcher und Hopkins<sup>27)</sup>, welche die Bedingungen der Milchsäurebildung im ruhenden wie im arbeitenden Muskel eingehend studierten. Sie fanden, daß unter anaeroben

<sup>24)</sup> F. Hoppe-Seyler u. T. Araki, H. 15, 335 [1891]; 16, 453 [1892]; 20, 374 [1895].

<sup>25)</sup> K. Inouye u. K. Kondo, H. 54, 481 [1908].

I. Stoklasa, Ber. d. Botan. Ges. 22, 460 [1904]; Arch. Hyg. 50, 165 [1904].

A. Slosse, Arch. internat. de Physiol. 11, 143 [1911].

A. Bertoni, Maly, JI. 1909, 402.

F. Ransom, Il. of Physiol. 40, 1 [1910].

P. A. Levene u. G. M. Meyer, Il. of Biolog. Chem. 11, 361, [1912]; 12, 265 [1912].

B. Kraske, Bio. Z. 45, 81 [1912].

K. Kondo, Bio. Z. 45, 88 [1912].

K. v. Noorden jun., Bio. Z. 45, 95 [1912].

<sup>26)</sup> Siehe C. Neuberg in Oppenheimers Handb. der Biochemie 2. Aufl., Bd. II, S. 473 [1924].

<sup>27)</sup> W. M. Fletcher u. F. G. Hopkins, Journ. of Physiol. 35, 247 [1907].

<sup>15)</sup> Nachruf auf J. Wislicenus, Ber. 37, 4861 [1904].

<sup>16)</sup> Daß gelegentlich in Fleischpräparaten auch d. l-Lactate in reichlicher Menge vorkommen, hat E. Salkowski (H. 69, 471 [1910]) mitgeteilt.

<sup>17)</sup> T. Purdie u. J. W. Walker, Journ. Chem. Soc. 61, 754 [1892].

<sup>18)</sup> A. McKenzie u. H. Wren, C. 1906, II, 53.

<sup>19)</sup> J. v. Liebig, Ann. 62, 339 [1847].

<sup>20)</sup> Cl. Bernard, Leçons sur le Diabète, Paris, 1877, 328.

<sup>21)</sup> R. Lépine, C. r. 110, 742 [1890].

R. Lépine u. M. Barral, C. r. 110, 1314 [1890].

<sup>22)</sup> E. Salkowski, Du Bois-Reymond's Arch. Physiol. Abt. 1890, 554; vergl. Maly, 20, 455 [1890].

<sup>23)</sup> P. A. Levene u. G. M. Meyer, JI. of Biol. Chem. 9, 97 [1911]; 11, 347, 353, 361 [1912]; 12, 265 [1912].

Bedingungen bereits im ruhenden Muskel Milchsäure entsteht und sich allmählich anhäuft, daß aber bei der Arbeit ein Vielfaches von dem bei der Ruhe auftretenden Säurequantum erzeugt wird. Bringt man den ermüdeten Muskel in Sauerstoff, so verschwindet die anaerob gebildete Milchsäure und die Arbeitsfähigkeit wird damit wiederhergestellt. Chemische Reizung und mechanische Verletzung steigern die Milchsäurebildung auch im ruhenden Muskel. I. K. Parnas und R. Wagner<sup>27a)</sup> beschäftigten sich darauf mit der Wechselwirkung von Kohlenhydratschwund und Milchsäurebildung im Muskel. Sie bestätigten, daß bei der Starre wie auch der elektrischen Reizung die verschwundene Menge Kohlenhydrate ungefähr der gebildeten Milchsäure äquivalent ist; sie fanden aber in manchen Fällen, z. B. bei der zerschnittenen Muskulatur, Abweichungen in diesem Verhältnis. A. V. Hill<sup>28)</sup> hat sodann gezeigt, daß für die bei der Muskelkontraktion entwickelte Wärme zwei etwa gleiche Abschnitte nachweisbar sind, daß also zwei getrennte Prozesse ablaufen. Der erste Anteil, „die initiale Wärme“, wird während der Arbeitsleistung frei und ist von einer Sauerstoffzufuhr unabhängig, während der zweite Teil, „die verzögerte Wärme“, erst nach der Beendigung der Kontraktion, im wesentlichen bei Gegenwart von Sauerstoff, entsteht.

Die vollständige Aufklärung dieser Vorgänge im Muskel bezüglich des Stoff- und Energieumsatzes brachten die Arbeiten von O. Meyerhof<sup>29)</sup>. Er untersuchte quantitativ die maßgebenden anaeroben und aeroben Prozesse in ihrer zeitlichen Folge und kam zu nachstehenden Resultaten: Bei der anaeroben Arbeit des Muskels reichert sich in ihm Milchsäure an, gleichzeitig schwindet Glykogen, und zwar für je 2 Mol. gebildeter Milchsäure genau 1 Glucoseäquivalent. Es findet hier also der Vorgang der reinen glykolytischen Milchsäurebildung statt. Ein Froschmuskel bildet in neutraler Ringerlösung bei tetanischer Reizung, die bis zur Ermüdung geht, etwa 0,002 g Milchsäure, bei Wiederholung der Einzelreize bis zur Ermüdung etwa 0,0033 g Milchsäure auf 1 g Gewebe. Führt man den Muskel, nachdem er bis zur Erschöpfung gearbeitet hat, in eine Sauerstoffatmosphäre über, so setzt die Atmung ein und bringt die während der Tätigkeit produzierte Milchsäure zum Verschwinden. Aus quantitativen Bestimmungen der Milchsäure, der Sauerstoffzehrung und des gebildeten Kohlendioxyds ergab sich, daß nur ein Viertel bis ein Fünftel soviel Sauerstoff aufgenommen wurde, als zur Verbrennung der verschwundenen Milchsäure erforderlich wäre, daß also von 4—5 Mol Milchsäure nur 1 Mol oxydiert wurde. Aus den Glykogenanalysen folgte, daß der Rest der Milchsäure quantitativ in Glykogen zurückverwandelt wird. Es werden also in der aeroben Erholungsphase durch die Atmung nicht, wie man lange angenommen hatte, die Erzeugnisse des Spaltungsstoffwechsels durch Oxydation der Spaltprodukte beseitigt, sondern der Spaltungsvorgang wird von einer umgekehrt gerichteten Aufbaureaktion abgelöst. Der Anfangszustand wird wiederhergestellt und der Glykogenvorrat ist um das Äquivalent kleiner geworden, für das Sauerstoff aufgenommen und Kohlensäure abgegeben ist.

Nicht fest steht, ob der veratmete Sauerstoff direkt oxydierend auf die Milchsäure wirkt, oder ob diese quan-

titativ zu Kohlenhydrat restituiert wird und erst letzteres verbrennt; mit Hilfe des Abfangverfahrens ist jedenfalls dabei als eine wichtige Zwischenstufe Acetaldehyd in einer Ausbeute von 45% der Theorie von C. Neuberg und A. Gottschalk<sup>30)</sup> nachgewiesen worden.

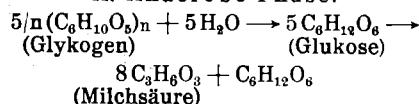
Der Zerfall von Kohlenhydrat in Milchsäure in der ersten Phase ist ein exothermer Prozeß. Er verläuft anaerob unter dem Einflusse des glykolytischen Fermentes und ist eine Quelle der Muskelkraft. Der zweite synthetische Vorgang ist eine endotherme Reaktion, zu deren Verwirklichung Energie erforderlich ist. Diese wird geliefert durch die Verbrennung eines Teiles der Milchsäure oder einer äquivalenten Kohlenhydratmenge mit Hilfe des bei der Atmung verbrauchten Sauerstoffs. Demnach ist der zweite Vorgang, der für die Erholung des Muskels so wichtig ist, an das Vorhandensein des Sauerstoffs gebunden. Dieser Zusammenhang von anaerobem Kohlenhydratzersfall und aerobem Kohlenhydrataufbau läßt sich mit den Arbeiten Hills (l. c.) über die Zweiteilung der bei der Muskularbeit freiwerdenden Wärme vollkommen in Einklang bringen. Der erste Wärmeabschnitt (während der Kontraktion) entspricht der Bildung von Milchsäure aus dem Glykogen und einer mit der Änderung der Acidität verbundenen Entionisierung von Muskeleiweiß. In dem während der Restitutionsperiode zur Geltung kommenden zweiten Abschnitt der Wärmebildung tritt der Überschuß der Oxydationsenergie über die endothermen Vorgänge der Resynthese zutage. Diese beiden Wärmephasen sind nach kalorimetrischen Messungen der Verbrennungswärmen der in Betracht kommenden Substanzen und bei Berücksichtigung der Entionisierungswärme des Eiweißes sowie der Neutralisationswärme der Milchsäure, die bei der Salzbildung frei wird, gleich, wenn das Verhältnis:

Mol verschwundene Milchsäure

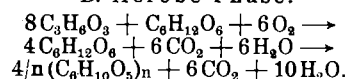
Mol oxydierte Milchsäure

nach Meierhof der Oxydationsquotient der Milchsäure genannt — gleich 5 ist, also auf 1 Mol oxydierte Milchsäure oder deren Kohlenhydratäquivalent 4 Mol Milchsäure in Glykogen zurückverwandelt werden. Die energetischen Messungen von Hill ergeben im Durchschnitt fünf für diese Relation, die chemischen Versuche Meyerhofs bei ganz frischen Muskeln fünf bis sechs, bei beschädigten erheblich niedrigere Werte. Mit den höheren Zahlen für den Oxydationsquotienten verkleinert sich der Wärmeanteil der Erholungsperiode, da ein größerer Teil der Oxydationsenergie zur Resynthese verbraucht wird. Es besteht eine energetische Verknüpfung von Spaltungs- und Atmungsprozessen derart, daß die Bilanz des Muskelstoffwechsels eine rein oxydative ist. Erst nach dieser energetischen Betrachtung Meyerhofs wird auch die chemische Formulierung verständlich, die sich schematisch folgendermaßen darstellt:

A. Anaerobe Phase:



B. Aerobe Phase:



Der Zerfall des Glykokens in Milchsäure findet wohl über Hexose statt. Der Übergang des 6-Kohlenstoffzuckers in Milchsäure ist chemisch nicht ohne weiteres verständlich. Im Zucker ist weder der Äthylidenrest noch eine Carboxylgruppe vorgebildet. Die Verhältnisse liegen also bei der Milchsäuregärung und der glykolytischen Milchsäurebildung in tierischen Zellen grundsätzlich ebenso wie bei

<sup>27a)</sup> I. K. Parnas u. R. Wagner, Bio. Z. 61, 387 [1914].

<sup>28)</sup> A. V. Hill, Ergebn. der Physiol. 15, I, 349 [1916].

A. V. Hill u. O. Meyerhof, Ergebn. d. Physiol. 22, 299 [1923].

<sup>29)</sup> O. Meyerhof, Naturwissensch. 12, 181 [1924].

<sup>30)</sup> C. Neuberg u. A. Gottschalk, Bio. Z. 158, 253 [1925].

der alkoholischen Zuckerspaltung. Man kann deshalb die notwendigen Umsetzungen mit einer besonders reaktionsfähigen Form<sup>31)</sup> des Zuckers (von späteren Autoren Reaktionsform genannt) beginnen lassen, wie sie vielleicht beim Zerfall der sogenannten Hexose-di-phosphorsäure entsteht und die sich wenigstens in bestimmten Fällen<sup>32)</sup> zwischen Glykogen und Milchsäure einschiebt.

Während der Ruheatmung bestehen dieselben Zusammenhänge, wie sie bei der Muskelkontraktion gefunden worden sind. Der einzige Unterschied liegt in der Geschwindigkeit der Milchsäurebildung, die auf das etwa 1000 fache verlangsamt ist. Der Milchsäuregehalt eines frischen ungereizten Froschmuskels ist 0,00015 g auf 1 g Substanz die anaerobe Milchsäurebildung eines Muskels beim unversehrten Tiere beträgt auf 1 g Gewebe bei 15° 0,00037 g pro Stunde, die anaerobe Milchsäurebildung eines ausgeschnittenen Froschmuskels in Ringerlösung bei 15° 0,00010 g pro Stunde und auf 1 g Substanz. Aber auch hier bringt die Atmung die Milchsäure zum Verschwinden, indem etwa ein Viertel oxydiert und der Rest in Glykogen zurückverwandelt wird. Die Atmung verhindert also fortwährend das Auftreten von Milchsäure; dabei wird die Atmungsgröße durch das Lactat-ion selbst bestimmt. Erhöht man nämlich die Milchsäureproduktion, z. B. durch mechanische Beschädigung des Muskels, so steigt unmittelbar die Atmungsgröße. Bei Zerkleinerung des Muskels wird die Milchsäurebildung ganz besonders verstärkt. Wenn auch die Atmung anwächst, so nimmt sie doch nicht in dem Maße zu, als daß sie die gesamte gebildete Milchsäure zum Verschwinden bringen könnte. Unter diesen Umständen häuft sich somit auch bei aeroben Bedingungen Milchsäure allmählich an. Im intakten Muskel ist die Atmung gerade so groß, wie zur Beseitigung der gesamten Milchsäure nötig ist. Die durch die Atmung fortschaffbare Milchsäure braucht nicht physiologisch im Muskel selbst entstanden zu sein, auch von außen mittels Durchspülungen zugeführte Milchsäure kann unter erheblicher Steigerung der Atmung zu Glykogen synthetisiert werden<sup>33)</sup>.

Durch Vergleich der anaeroben Arbeitsleistung mit der dabei gebildeten Milchsäure sieht man, daß das Auftreten von Milchsäure in direkter Beziehung zur Kontraktion des Muskels steht. Die Arbeitsleistung mißt man dabei am besten an der Spannung, die der an der Verkürzung gehinderte Muskel erfährt; dieser Spannungswert kann erstaunlich groß sein. Ein Froschmuskel z. B. von 1 g Gewicht erzeugt bei 1000 Zuckungen 160 kg Spannung. Das Lactat-ion bewirkt durch Selbststeuerung die Ermüdung und verhindert den vollständigen Verbrauch des Glykogens. Bringt man nämlich einen Muskel in eine Ringerlösung, die Bicarbonat oder alkalisches Phosphat enthält so ist seine Gesamtleistung bis zur Ermüdung viel größer, und er produziert soviel mehr Milchsäure, als in die umgebende Flüssigkeit übergeht. Das Ermüdungsmaximum durch Einzelreize beträgt beim Frosch in Carbonat-Bicarbonatlösung ( $p_H = 9,5$ ) etwa 0,005 g Milchsäure auf 1 g Muskel. Erhöhung der Arbeitsleistung und Abgabe der Milchsäure an die Lösung sind direkt proportional.

Sowie die Atmung den Spaltungsstoffwechsel des Muskels rückgängig macht, wirkt sie im gewissen Grade

auch auf die Milchsäuregärung der Bakterien<sup>34)</sup>. Der Oxydationsquotient einer fast obligat anaeroben Spezies war etwa 6; durch Methylenblau konnte die Oxydation derart gesteigert werden, daß die Gärung beinahe vollständig unterdrückt wurde und erst wieder bei Abschluß von Sauerstoff einsetzte.

Die von Meyerhof am Muskel aufgeklärte Relation von Spaltungs- und Atmungsstoffwechsel wurde von O. Warburg mit E. Negelein und anderen Mitarbeitern<sup>35)</sup> an den verschiedensten Organen und Gewebarten unter normalen und pathologischen Umständen studiert. Sie fanden, daß alle Zellen in zuckerhaltiger Ringerlösung unter anaeroben Bedingungen glykolytisch Milchsäure bilden, und zwar carcinomatöses und embryonales Gewebe unvergleichlich stärker als ausgewachsene Epithel- und Bindegewebszellen. Die anaerobe Milchsäureproduktion eines malignen Tumors ist etwa 100mal größer als die des Blutes, 200mal größer als die eines ruhenden Froschmuskels und 8mal größer als die eines arbeitenden Froschmuskels bei maximaler Leistung. Dabei wurde darauf geachtet, daß in allen Versuchen die Faktoren, welche auf die Glykolyse einwirken, nämlich die Konzentrationen von Wasserstoffionen, Bicarbonat und Glucose sowie die Temperatur gleich waren. In bicarbonatfreien Lösungen findet man nur eine sehr geringe Glykolyse, mit steigendem Bicarbonatgehalt wird bei gleichem  $p_H$  die Milchsäurebildung beschleunigt. Fast ebenso groß aber als die anaerobe glykolytische Wirksamkeit der Carcinomzelle ist die des embryonalen Gewebes. Die gesteigerte anaerobe Glykolyse ist also als eine Eigenschaft des wachsenden Gewebes schlechthin anzusehen. Unterschiede im Verhalten der Zellen geordneten (embryonalen) und ungeordneten (carcinomatösen) Wachstums zeigen sich erst bei der aeroben Glykolyse.

Bringt man die anaerob stark glykolysierenden Zellen eines Embryos in Sauerstoff, so häuft sich keine glykolytisch erzeugte Milchsäure an, und man hat wie beim Muskel bilanzmäßig einen Oxydationsstoffwechsel. Anders ist es im Falle des Tumors. In der Krebszelle sammeln sich auch unter aeroben Bedingungen beträchtliche Mengen Milchsäure an; damit nimmt der Tumor eine Sonderstellung ein. Das einzige nicht carcinomatöse Gewebe, das aerobe Glykolyse zeigt, ist die Netzhaut des Warmblüters. Da die resistenteren Kaltblüternetzhaut diese Eigenschaft nicht aufweist, erklärt Warburg diese Ausnahme dadurch, daß durch das Ausschneiden jenes äußerst empfindlichen Gewebes bereits die Atmung gestört ist, und er meint, daß in vivo auch die Warmblüternetzhaut nicht glykolysiere. Das Flexner-Jobling-sche Rattencarcinom scheidet unter anaeroben Bedingungen in einer Stunde 12% seines eignen Trockengewichtes an Milchsäure ab, unter aeroben Bedingungen 10%. Um diese Erscheinung aufzuklären, wurde zunächst der Oxydationsquotient der Milchsäure, den Meyerhof für den Muskel bestimmt hatte, an Carcinomgewebe, Milchsäurebakterien, embryonalen Organen und einer größeren Zahl anderer glykolysierender Zellen gemessen. Überall lag das Verhältnis Mol verschwundene Milchsäure : Mol oxydierte Milchsäure innerhalb derselben Grenzen 3—6, wie beim Muskel. Soweit ist die Wirkung der Atmung bei allen Geweben die gleiche; überall bringt 1 Mol. veratmeter Sauerstoff 1—2 Mol. Milchsäure zum Verschwinden.

Die Erklärung für die aerobe Glykolyse der Tumoren ist also die, daß die Atmung zu klein ist im Vergleich zur Stärke der glykolytischen Milchsäurebildung. Wir

<sup>34)</sup> O. Meyerhof u. P. Finkle, *Chemie d. Zellengewebe* 12, 157 [1925].

<sup>35)</sup> O. Warburg, *Naturw.* 12, 1131 [1924].

<sup>31)</sup> C. Neuberg, *Monogr.* Jena 1913, S. 14; sowie in Oppenheimers *Handb. d. Bioch.* 2. Aufl., Bd. 2 [1924], S. 459.

<sup>32)</sup> Über andre Quellen der Milchsäure liegen Untersuchungen von C. Neuberg u. L. Langstein (*Verh. d. Physiol. Ges.* 1903, 114) sowie von E. Schmitz u. F. Chrometzka (*H.* 144, 196 [1925]) vor.

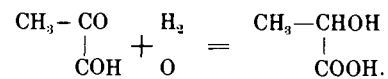
<sup>33)</sup> O. Meyerhof, K. Lohmann, R. Meyer, *Bio. Z.* 157, 459 [1925].

haben demnach hier eine Mischung von Oxydations- und Spaltungs-Stoffwechsel vor uns, in der letzterer aber bei weitem überwiegt. Es ist derselbe Fall wie bei der alkoholischen Gärung, bei der die Atmung im Verhältnis zur Spaltung so klein ist, daß bei gewöhnlicher Versuchsanordnung aerob wie anaerob praktisch dieselben Zuckermengen vergären. Beim Embryo dagegen ist, genau wie beim Muskel, die Atmung im Vergleich zur Spaltungsgeschwindigkeit groß genug, um die Wirkung der Glykolyse zu beseitigen, so daß nur der Oxydationsstoffwechsel in der Schlußrechnung erscheint. Solche Versuche über die glykolytische Milchsäurebildung wurden mit Hühnerembryonen sowie mit verschiedenen Formen natürlich vorkommender und auch künstlich gezüchteter bösartiger Neubildungen ausgeführt. Übereinstimmend zeigte sich bei allen Carcinomformen ein Überwiegen des anaeroben Spaltungsstoffwechsels über den Oxydationsumsatz. Die Untersuchung gutartiger menschlicher Geschwülste, z. B. Blasenpapillome und Nasenpolypen, ergab, daß auch hier eine starke anaerobe Glykolyse stattfindet und in der Bilanz unter aeroben Bedingungen nachweisbar ist, aber durch den begünstigten Oxydationsstoffwechsel teilweise verdeckt wird. Während im Falle des Carcinoms für 1 Mol veratmeten Sauerstoffs 3—4 Mol Milchsäure erscheinen, bleibt hier für jedes Mol aufgenommenen Sauerstoffs nur 1 Mol Milchsäure übrig. Danach besteht zwischen gutartigen und bösartigen Geschwülsten lediglich ein gradueller Unterschied. Tumoren dagegen unterscheiden sich von normalem embryonalen wie auch ausgewachsenen Gewebe grundsätzlich dadurch, daß bei den ersteren Milchsäure in der Bilanz des Stoffwechsels erscheint und eine mehr oder weniger große Rolle darin spielt, während sie in der Bilanz der letzteren vollständig fehlt. Da die Glykolyse in embryonalem und carcino-matösem Gewebe ungefähr gleich groß ist, der Tumor aber mit der starken glykolytischen Kraft nicht zugleich das gesteigerte Oxydationsvermögen erlangt, so stellt gewissermaßen die krebssige Entartung der Zelle einen mißlungenen Verjüngungsversuch in der Natur vor.

Bei den Betrachtungen über Milchsäureentstehung durch Glykolyse ist die Frage noch nicht berücksichtigt, über welche Zwischenprodukte die Milchsäure gebildet wird. Sicher ist, daß für die tierische Zelle der hauptsächlichste Speicher der Milchsäure das Glykogen ist. Da neben Milchsäure auch anorganische Phosphorsäure im Muskel nachweisbar ist und aus dem quergestreiften Muskel Hexose-di-phosphorsäure isoliert werden konnte, nimmt G. Embden<sup>36)</sup> diesen Phosphorsäure-ester als Durchgangsprodukt der Kohlenhydratspaltung an und nennt ihn Lactacidogen. Beim Übergang des Hexose-di-phosphats in Milchsäure muß natürlich Phosphorsäure frei werden. Die physiologische Bedeutung der Milchsäure- und der Phosphorsäure-Abspaltung ist aber eine durchaus verschiedene; denn die Milchsäure-Abspaltung ist eine Energie liefernde Reaktion, während das Erscheinen der anorganischen Phosphorsäure als hydrolytischer Prozeß nur von einer äußerst geringen Wärmetönung begleitet ist. Vergleichende Versuche der Milch- und Phosphorsäure-Bildung, die Embden und Mitarbeiter in großer Zahl ausführten, ergaben, daß bei einer Einzelreizung eine unvergleichlich größere Menge Phosphorsäure als Milchsäure auftritt, daß aber bei einer tetanischen Reizung die Milchsäure sich ansammelt, während der Gehalt an anorganischer Phosphorsäure gleichbleibt oder sogar abnimmt. Werden dagegen die Einzelreizungen des Muskels oft wiederholt, so erfolgt auch eine Phosphorsäure-Anhäufung und der Lactacidogengehalt des Muskels sinkt gleich-

zeitig. Darnach deutet Embden die Zusammenhänge folgendermaßen: Zu Beginn einer Kontraktion bildet sich verhältnismäßig viel Phosphorsäure und nur wenig Milchsäure. Während der Fortdauer des Kontraktionszustandes häuft sich nun die Milchsäure an und die Phosphorsäure wird wieder zur Synthese von Lactacidogen verbraucht. Die Phosphorsäurebildung steht also nach ihm mit dem Kontraktionsvorgang, die Milchsäurebildung mit der Kontraktionsunterhaltung in enger Verbindung. Die Erklärung für das Verschwinden der Phosphorsäure während der Kontraktion wird auch durch die Beeinflussung der Lactacidogen-Spaltung und -Bildung durch verschiedenartige Ionen gestützt. So wird<sup>37)</sup> durch Zusatz von Natriumchlorid, -bromid und -rhodanid die Spaltung des Lactacidogens beschleunigt, während Fluorid-, Citrat- und Tartrat-ionen sowie nach Deuticke<sup>38)</sup> Fettsäuren, zweibasische Säuren (Oxalsäure, Fumar- und Maleinsäure, Bernsteinsäure) und auch geringe Mengen Milchsäure den Lactacidogenstoffwechsel in die Richtung der Synthese lenken.

Wie freilich aus der Hexose-di-phosphorsäure die Milchsäure hervorgeht, ist ganz ungeklärt; denn durch das in den meisten Geweben und insbesondere auch im Muskel vorhandene Enzym Phosphatase<sup>39)</sup> wird primär ein Zucker der 6-Kohlenstoffreihe zurückgebildet, genau ebenso wie die von phosphorylierenden Gärungserregern gebildete Hexose-di-phosphorsäure durch den gleichen Mechanismus einen 6-Kohlenstoffkörper zurückliefert. Daß möglicherweise eine zerfallsbereite Zuckermodifikation bei der Esterhydrolyse auftritt, ist schon vorher erwähnt. Sie müßte mit entsprechendem Reaktionsvermögen und Energie-Inhalt ausgestattet sein. Ein solches passageres Gebilde wird man als alloiomorph oder brachybiotisch bezeichnen können. Es ist gut denkbar, daß es einerseits bei der Resynthese eine Rolle spielt und andererseits zur Milchsäure hinleitet. Bei der Struktur der letzteren muß jedoch mindestens noch eine geeignete Zwischenstufe vorhanden sein. Immer mehr festigt sich die Anschauung, daß hier dem Methylglyoxal die vermittelnde Rolle zukommt. Eine ganz wesentliche Stütze erhält diese Annahme in der Auffindung eines Fermentes, das Methylglyoxal in Milchsäure überführt.



Das Enzym, das in allen tierischen Organen enthalten ist und nach unveröffentlichten neuen Untersuchungen bemerkenswerterweise auch in Milchsäure bildenden Bakterien vorkommt, haben gleichzeitig und unabhängig voneinander Neuberg<sup>40)</sup> in Deutschland und Dakin und Dudley<sup>41)</sup> in Amerika entdeckt. Neuberg nannte dieses Ferment Ketonaldehydmutase, Dakin und Dudley bezeichneten es als Glyoxalase. Weitere Beiträge zur Lehre von der fermentativen Methylglyoxal-Umwandlung haben Levene und Meyer<sup>42)</sup> sowie Meyerhof<sup>43)</sup>

<sup>37)</sup> G. Embden u. E. Lehnartz, H. 134, 243 [1924]; H. Lange u. E. Mayer, H. 141, 181 [1924]; G. Embden, M. Kahlert u. H. Lange, H. 141, 254 [1924].

<sup>38)</sup> H. J. Deuticke, H. 141, 196 [1924].

<sup>39)</sup> M. Tomita, Bio. Z. 131, 170 [1922]; E. Forrai, ebendas. 142, 282 und 145, 47 [1924]; Y. Takahashi, ebendas. 146, 161 [1924]; F. Demuth, ebendas. 159, 415 [1925].

<sup>40)</sup> C. Neuberg, Bio. Z. 49, 502 [1913]; 51, 484 [1913].

<sup>41)</sup> H. D. Dakin u. H. W. Dudley, Journ. of Biol. Chem. 14, 155, 423 [1913].

<sup>42)</sup> P. A. Levene u. G. M. Meyer, Journ. of Biol. Chem. 14, 552 [1913].

<sup>43)</sup> O. Meyerhof, Bio. Z. 159, 432 [1925].

<sup>36)</sup> G. Embden, Klin. Wochenschr. 3, 1393 [1924].



geliefert. D a k i n und D u d l e y <sup>44)</sup> sowie N e u b e r g <sup>45)</sup> haben inzwischen auch Hexose in Natriumphosphat- und Bicarbonatlösung teilweise in Methylglyoxal spalten können. In bicarbonathaltigem Milieu wird Methylglyoxal mit großer Geschwindigkeit durch das Ferment dismutiert unter Bedingungen, bei denen das Methylglyoxal selbst praktisch beständig ist. Da das Enzym sich in all den Zellen vorfindet, in denen Milchsäurebildung statthat, kann man wohl ohne Zwang Methylglyoxal als die unmittelbare Vorstufe der Milchsäure betrachten. Damit treten Ähnlichkeiten zwischen physiologischer Milchsäurebildung und alkoholischer Gärung zutage, indem die moderne Gärungstheorie auch für die alkoholische Zuckerspaltung Methylglyoxal als ein Durchgangsglied vorsieht. Die Analogie wird dadurch noch größer, daß nach neuen Versuchen von V i r t a n e n <sup>46)</sup>, bei der Produktion von Milchsäure durch bestimmte Bakterien, ein Coferment nachweisbar ist, das mit dem der Gärung identisch oder nahe verwandt ist. Es erhebt sich nun die Frage, ob alle Milchsäure, die wir im Experiment ans Tageslicht ziehen, auch unter physiologischen Bedingungen tatsächlich in Gestalt der wahren Milchsäure vorhanden ist. Die Rückverwandlung von Milchsäure in Zucker, auf die wiederholt Bezug genommen wurde, ist chemisch nicht ganz leicht zu deuten. Stellt man sich vor, daß ein Teil der Substanz, die im Versuch zu Milchsäure stabilisiert werden kann, unter physiologischen Verhältnissen als ein alloiomorphes, brachybiotisches Gebilde, etwa im vorliegenden Falls als ein „Methylglyoxalhydrat“, zugegen ist, so wird dessen Restitution zu Zucker viel plausibler; denn es handelt sich dabei nur um eine Aldolpolymerisation und Wasser-Anlagerung oder -Verschiebung, wie sie umgekehrt bei dem von der Theorie geforderten Übergang von Zucker in Methylglyoxal in Form der Depolymerisation und Wasserabspaltung anzunehmen ist; vgl. hierzu C. Neuberg und G. Gorr <sup>47)</sup>. Wenn diese Anschauung das richtige trifft, so könnte man die Anhäufung von Milchsäure als die Stabilisierung einer labilen Zwischenform bezeichnen, als eine intramolekulare Dismutation des Methylglyoxals unter Bedingungen, die für die Betätigung dieses Fermentes optimal sind [A. 134].

## Fortschritte der Elektrochemie in den letzten zehn Jahren.

Von FRIEDRICH MÜLLER, Dresden.

(Eingeg. 25./7. 1925.)

Die große Bedeutung der Elektrochemie für Wissenschaft und Technik — es sei hier allein erinnert an den befruchtenden Einfluß, den die Elektrochemie durch Ausgestaltung des Ionenbegriffs auf die neueren theoretischen Ansichten über Atombau, Kristallstruktur usw. ausgeübt hat, und an die Bedeutung der elektrochemischen Industrie in Kriegs- und Nachkriegszeit — hat den Umfang des zu referierenden Gebietes außerordentlich stark anschwellen lassen. Die Fortschritte der Elektrochemie in den letzten zehn Jahren können daher hier nur in zusammengedrängter Form in ihren Hauptzügen unter Verzicht auf Vollständigkeit besprochen werden. Insbesondere müssen auch die Ergebnisse aus den engeren Grenzgebieten wie Physikalische Chemie und Physik, über die

ja auch in dieser Zeitschrift gesondert referiert wird, in diesem Bericht ausgelassen werden, soweit nicht ihre Behandlung zur Deutung elektrochemischer Begriffe unbedingt erforderlich erscheint. Im Interesse der Übersichtlichkeit erscheint es ratsam, theoretische und angewandte Elektrochemie getrennt zu behandeln und in nur wenige größere Gruppengebiete zu unterteilen.

### I. Theoretische Elektrochemie.

#### Elektrolytische Dissoziationstheorie und verwandte Gebiete.

Die außerordentlich wichtige Entwicklung, welche die neuere Theorie der Lösungen genommen hat, rüttelt nicht an der Grundannahme der Theorie von Arrhenius, daß die Elektrolyte in Lösung in Ionen zerfallen sind, wohl aber an dem Postulat, daß diese Ionen voneinander unabhängige Bestandteile sein sollen, welche die Gasgesetze befolgen.

Eine ganze Reihe von Erscheinungen ließ sich an Hand der klassischen Theorie nur mit teilweise recht unständlichen Hilfsmaßnahmen oder gar nicht erklären. So die Abweichungen der starken Elektrolyte, wenn man auf ihr Dissoziationsgleichgewicht das Massenwirkungsgesetz anwenden will; die „Neutralsalzwirkung“; die Nichtübereinstimmung der nach verschiedenen Methoden gemessenen Dissoziationsgrade; die Tatsache, daß die katalytische Wirkung der Elektrolyte nicht streng proportional der Ionenkonzentration ist, daß die molare Leitfähigkeit von Elektrolyten in vielen nichtwässrigen Lösungsmitteln mit steigender Verdünnung abnimmt usw. — Eine Reihe teilweise ganz brauchbarer Hypothesen wurde besonders zur Deutung der Leitfähigkeitsanomalien bekanntlich schon früher eingeführt, so die Annahme der stromleitenden Komplexe (polymerisierte Elektrolyte sind Stromleiter, einfache nicht) und die der aktivierenden Ionen. Man erkannte frühzeitig, daß die Dissoziation eines Elektrolyten nicht nur von der Natur des Lösungsmittels und von der Verdünnung, sondern auch von der Art des Elektrolyten selbst und anderer in Lösung befindlicher abhängt, und studierte insbesondere den Zusammenhang zwischen Dielektrizitätskonstante und elektrolytischer Dissoziation. Es zeigte sich oft, daß die Dissoziation in komplizierter Weise zusammengesetzt ist aus Depolymerisation, Solvolyse (Spaltung einer komplexen Molekel in ihre Bestandteile) und elektrolytischer Dissoziation, wobei die beiden ersten Vorstufen der letzteren sind.

Von einer Anzahl Forschern, z. B. Lewis, Noyes, Bjerrum, Milner, Brönstedt u. a. sind schon seit langer Zeit unabhängig von spezialisierten theoretischen Einzelvorstellungen sorgfältige Messungen zur Ermittlung der „Aktivitäten“ von Ionen angestellt worden. Das thermodynamisch beweisbare Massenwirkungsgesetz spricht ja zunächst vom Verhältnis von Drucken, denen man bei idealen Gasen oder sehr verdünnten Lösungen die Konzentrationen proportional setzte. Ist die freie Energie eines Vorgangs durch  $A = RT \ln \frac{p_1}{p_2}$  oder für den Fall, daß  $RT \ln p_2 = 0$ , durch  $RT \ln p_1$  gegeben, so muß, wenn zwischen den Molekeln Anziehungskräfte vorhanden sind (welche also in ihrer Wirkung einer Druckverminderung gleich kommen), der Druck mit einem Faktor  $< 1$  multipliziert werden. Ist dieser Faktor  $f_a$ , dann nennt man  $p \cdot f_a = a$  die Aktivität,  $f_a$  den Aktivitätskoeffizienten; die freie Energie ist also dann gegeben durch  $RT \ln f_a \cdot p$ . Übertragen auf Lösungen ergibt sich entsprechend  $A' = RT \ln f_a' \cdot c = RT \ln a'$ . Die Aktivität einer Molekel ist gleich der Summe der Aktivitäten der

<sup>44)</sup> H. D. Dakin u. H. W. Dudley, Journ. of Biol. Chem. 15, 127 [1913].

<sup>45)</sup> C. Neuberg u. W. Oertel, Bio. Z. 55, 495 [1913]; C. Neuberg u. B. Rewald, Bio. Z. 71, 144 [1915].

<sup>46)</sup> A. I. Virtanen, H. 138, 136 [1924].

<sup>47)</sup> C. Neuberg u. G. Gorr, Asher-Spiros Ergebn. d. Physiol. 24, 194 [1925].