

des Rückstandes von Ammoniumsalzen befreit. Der Rückstand wird mit Essigsäure aufgenommen und durch Ammoniumoxalat von Calcium befreit, dann eingedampft, gegläht, in Salpetersäure gelöst und mit Ammoniak gefällt. Dieser Niederschlag soll dann das Element 75 enthalten.

Franke hat 500 g Manganochlorid und 500 g Mangansulfat und schließlich auch noch 2 kg Braunstein in dieser Weise verarbeitet, den zuletzt übrigbleibenden Ammoniakniederschlag noch zur Anreicherung des Ekamangans mit Flußsäure und Schwefelsäure von Kieselsäure befreit und schließlich im Wasserstoffstrom reduziert.

Die röntgenspektroskopische Untersuchung des Rückstandes, eines schwärzlichen Pulvers von etwa 50 mg Gewicht, ergab die Anwesenheit von Wolfram bzw. von Wolfram, Eisen und Mangan bei dem Präparat aus Braunstein, aber die Abwesenheit von 75. Offenbar hat die Gegenwart von Wolfram und von Zink Loring und Druce das Vorhandensein von 75 vorgetäuscht.

V. Dolejsk und Heyrovsky<sup>3)</sup> haben bei der Untersuchung der elektrolytischen Abscheidungspotentiale von Mangan aus Mangansalzlösungen mit Hilfe der Quecksilberkathode und des automatisch registrierenden Polarographen aus Unregelmäßigkeiten der beobachteten Spannungskurven auf das Vorhandensein von Verunreinigungen auch in den reinsten Präparaten von Kahlbäum und Merck („pro analysi“) geschlossen, und zwar kamen sie schließlich zu der Überzeugung, daß diese Verunreinigungen nur die Homologen des Mangans Nr. 43 und 75 sein könnten.

Zu deren Isolierung und Nachweis verfahren sie folgendermaßen: In die konzentrierte Mangansalzlösung tauchen sie Streifen von Zink- oder Platinfolie, die mit Zinkstangen verbunden sind, damit alle Metalle mit einem weniger negativen Potentiale als das des Zinks sich abscheiden. Der Niederschlag wird abgekratzt, in Salzsäure gelöst und die Lösung eingedampft oder mit Natronlauge gefällt und das Röntgenspektrum untersucht. Es wurde die  $L\beta_1$ -Linie des Elementes 75 (welche, wie schon erwähnt, mit einer Wolframlinie zusammenfällt) beobachtet, die  $La_1$ -Linie von 75 wurde durch die  $K\alpha_1$ -Linie des vorhandenen Zinks verdeckt.

Wegen der großen Zinkmengen, welche nach dieser Methode in die Lösung gebracht wurden, schlugen nun Dolejsk und Heyrovsky einen anderen Weg ein: In die nahezu gesättigte Lösung von Mangansulfat wurde ein kleiner Tiegel, der Manganamalgam enthielt, und ein großes Stück Platinfolie, das mit dem Manganamalgam in Berührung war, gebracht. Nach einigen Tagen wurde die Platinfolie herausgenommen, abgespült, der Niederschlag mit konzentrierter Salzsäure abgelöst, diese Lösung mit Wasser verdünnt, mit Soda neutralisiert, nach dem Ansäuern mit Essigsäure zur Entfernung von Zink, Nickel, Kobalt usw. mit Schwefelwasserstoff gefällt. Das Filtrat vom Sulfidniederschlag soll dann Mangan mit etwa 2% des Elementes 75 enthalten. Als besondere Eigenschaft der das Element 75 enthaltenden salzsauren Chloridlösung wird angegeben, daß sie grün gefärbt ist. Im Röntgenspektrum wurden folgende Linien von 75 beobachtet:

$La_1$ ,  $L\beta_1$ ,  $L\beta_2$  und  $L\gamma_1$ , also die mit den Linien von Zink und Wolfram koinzidierenden Linien.

Die Wiederholung der Versuche Dolejsks und Heyrovskys durch Franke hatte folgendes Ergebnis: Das käufliche Mangansulfat, auch das reinste Kahlbäumsche „pro analysi“ enthält geringe Mengen von Wolframsäure, Zink und Kobalt, aber keine Spur von Ekamanganen. Die auch von uns beobachtete Grün-

färbung der salzsauren Chloridlösung ist durch den kleinen Kobaltgehalt verursacht. Wenn man an der Luft geglähtes Manganoxyd in konzentrierter Salzsäure löst und zu der Lösung einen Tropfen einer sehr verdünnten Kobaltchloridlösung hinzufügt, so erhält man genau die gleiche grüne Lösung, wie sie Dolejsk und Heyrovsky sowie bei der Wiederholung ihrer Versuche auch wir erhalten haben.

Nach privater Mitteilung haben auch Noddack, Tacke und Berg bei der Nachprüfung der Angaben von Loring und Druce und der von Dolejsk und Heyrovsky die Ekamangane nicht gefunden.

In den Veröffentlichungen von Loring und Druce und Dolejsk und Heyrovsky ist immer nur von dem Element 75 die Rede. Das Element 43, Noddack und Tackes Masurium, wurde anscheinend sonst von niemand mehr beobachtet. Die Spektrogramme Grimms zeigen keine Andeutung für dessen Vorhandensein, obwohl sein röntgenspektroskopischer Nachweis insofern leichter wäre als der des Elementes 75, als mit seinen Röntgenlinien keine anderen zusammenfallen. Noddack, Tacke und Berg scheinen auch nur eine Aufnahme erhalten zu haben, die dessen Linien, allerdings äußerst schwach, zeigt.

Die Frage: Sind die Ekamangane bereits entdeckt? läßt sich meines Erachtens heute noch nicht beantworten. Bejahen läßt sie sich erst, wenn es gelungen ist, in reproduzierbarer Weise zink- und wolframfreie Präparate herzustellen, die ihr Röntgenspektrum einwandfrei zeigen. [A. 168.]

## Das Insulin.

Einiges über seine Eigenschaften und die Darstellung im Großen.

Von Privatdozent Dr. FRITZ LAQUER (Frankfurt a. M.)  
in Nymwegen, Holland.  
(Eingeg. 15. Juli 1926.)

Daß es im menschlichen und tierischen Organismus eine Reihe von Drüsen gibt, die ihr Sekret nicht nach außen absondern, wie z. B. die Speicheldrüse, sondern es, gewissermaßen unsichtbar, direkt in die Blutbahn ergießen, dürfte allgemein bekannt sein. Man nennt die in diesen Drüsen gebildeten Stoffe „innere Sekrete“ oder in neuerer Zeit auch Hormone. Das sich mächtig ausdehnende Grenzgebiet zwischen Medizin und Chemie, das sich mit der Erforschung dieser Drüsen und der Gewinnung der Hormone beschäftigt, bezeichnet man als die Lehre von der inneren Sekretion. Da die Hormone für den normalen Ablauf des Lebens unbedingt notwendig sind, ihr Ausfall schwere, zum Teil scharf umrissene Krankheitsbilder hervorruft, so hat dieses Gebiet auch großes praktisches Interesse, weil aus diesen endokrinen Drüsen eine Reihe wichtiger Heilmittel gewonnen werden, deren Zahl dauernd wächst.

### I. Die Entdeckung des Insulins.

Die Bauchspeicheldrüse (Pankreas), unterhalb des Magens zwischen die oberen Darmabschnitte eingebettet, ist eine Drüse, welche äußere und innere Sekrete absondert. Sie ergießt in den Darm Eiweiß, Fett und Kohlenhydrat spaltende Fermente, die uns hier nicht weiter beschäftigen sollen. Daß sie daneben auch ein wichtiges inneres Sekret produziert, wurde im Jahre 1889 von den deutschen Forschern v. Mering und Minkowski erwiesen, die feststellten, daß bei Hunden nach Entfernung der Bauchspeicheldrüse eine Reihe schwerer Störungen auftreten, die völlig mit dem Bilde der Zuckerkrankheit (Diabetes mellitus) übereinstimmen, das die Ärzte schon sehr lange kennen. Man schloß daraus, daß

<sup>3)</sup> Nature 116, 782 [1925]; Chem. Zentr. 1926, 859.

die Bauchspeicheldrüse ein Hormon absondert, das für den normalen Ablauf des Stoffwechsels, vor allem den der Kohlenhydrate, unbedingt notwendig ist. Aber während es bei anderen innersekretorischen Drüsen, wie z. B. bei der Schilddrüse, leicht gelingt, durch einfache Verfütterung die schweren Ausfallserscheinungen, vor allem die Entwicklungsstörungen, zu heilen, die mit Erkrankung oder Verlust der Schilddrüse verbunden sind, glückte das beim Pankreas nicht. Verfütterte Bauchspeicheldrüse erwies sich beim zuckerkranken Menschen als völlig wirkungslos. Auch die unter die Haut eingespritzten Extrakte des Pankreas waren bei Diabetikern entweder gleichfalls ohne jede Wirkung, oder sie riefen nicht die gewünschte Verminderung der Zuckerausscheidung hervor, sondern sehr unangenehme Vergiftungserscheinungen, die bald allen diesen therapeutischen Versuchen ein Ende bereiteten.

Erst im Jahre 1922 gelang es zwei jungen kanadischen Forschern, Banting und Best, Auszüge aus der Bauchspeicheldrüse zu gewinnen, die nicht nur beim Tier den Kohlenhydratstoffwechsel deutlich beeinflussten, sondern auch beim zuckerkranken Menschen alle Krankheiterscheinungen nach subkutaner Einspritzung vorübergehend zum Verschwinden brachten. Da man schon seit langer Zeit annahm, daß bestimmte, mikroskopisch abgrenzbare Gebilde der Bauchspeicheldrüse — die sogenannten Langerhansschen Inseln — das spezifische Hormon absondern, gaben die Entdecker dem neuen Stoff den Namen: Insulin.

Die Originalität dieser Entdeckung, um die sich früher vergeblich eine Reihe tüchtiger Forscher abgemüht hatte, scheint mir in drei Schritten zu bestehen. Erstens schwächten sie die Wirkung des in der Bauchspeicheldrüse vorhandenen eiweißspaltenden Trypsins durch Salzsäure so weit ab, daß es dem Hormon nicht mehr gefährlich werden konnte. Zweitens gelang es ihnen durch geschickte Kombination von Fällen und Auflösen dieser Auszüge in Alkohol verschiedener Stärke ziemlich eiweißfreie und hormonreiche Fraktionen zu erhalten. Schließlich fanden sie — und das war wohl das wichtigste —, daß ein richtig hergestellter Auszug, wenn er das Hormon enthält, auch beim normalen Tier, wenn es nüchtern ist, den Blutzucker auf die Hälfte seines ursprünglichen Wertes herunterdrücken kann. Im gesunden Organismus wird nämlich der normale Zuckergehalt des Blutes von 0,1 % durch eine Reihe feinsten Regulationen sehr genau festgehalten. Beim zuckerkranken Menschen, wo diese Regulationen, vor allem eben die Tätigkeit der Bauchspeicheldrüse, teilweise versagen, kann der Blutzucker auf das Dreifache seines Normalwertes steigen. Spritzt man dagegen einem Menschen oder einem Tiere das Hormon des Pankreas ein, so sinkt der Blutzucker bis auf die Hälfte seines ursprünglichen Wertes, wobei häufig noch eine Reihe weithin sichtbarer Erscheinungen, wie Schwindel, Muskelkrämpfe usw. auftreten können. Alle diese Symptome werden durch die Verabreichung von Traubenzucker beinahe momentan behoben.

Mit dieser Wirkung auf den Blutzucker war für die Herstellung und Eichung des Insulins eine einfache Richtschnur gegeben, so daß man mit dieser Substanz arbeiten konnte, noch bevor man sich über ihre chemische Natur nähere Aufklärung verschafft hatte. Es ist ja ein dem mit physiologisch wirksamen Substanzen arbeitenden Biochemiker geläufiges Verfahren, daß man chemisch unbekannte Stoffe qualitativ und mit einer gewissen Annäherung auch quantitativ indirekt dadurch bestimmt, daß man die Wirkungen mißt, die sie unter bestimmten Bedingungen auf gewisse Systeme ausüben. Es sei hier nur

an das große Gebiet der Fermente erinnert. Man bezeichnet also beim Insulin ein Drittel der Dosis, die bei etwa 75 % von möglichst vielen, etwa 2 kg schweren Kaninchen, die 24 Stunden gehungert haben, innerhalb 4 Stunden eine Blutzuckersenkung auf ungefähr 0,045 % hervorruft, als eine Einheit. Da die Technik der Blutzuckerbestimmungen in neuerer Zeit sehr vervollkommen worden ist und in wenigen Tropfen Blut ausgeführt werden kann, können solche Blutzuckerbestimmungen mit Leichtigkeit an vielen Tieren serienweise in verhältnismäßig kurzer Zeit gemacht werden. Im Laufe der Zeit ist die ursprüngliche Einheit übrigens langsam verlassen worden, oft aus nicht rein wissenschaftlichen Beweggründen heraus, so daß man jetzt damit rechnen kann, daß die „Einheit“ der im Handel befindlichen Präparate fast dreimal so stark ist, als ursprünglich festgesetzt war. Durch die Aufstellung eines internationalen Standardpräparates, nach dem sich alle Insulin herstellenden Fabriken richten sollen, hat man diese etwas willkürliche Erhöhung der Stärke nachträglich legalisiert.

## II. Seine physiologischen und chemischen Eigenschaften.

Nachdem die ersten Veröffentlichungen über das Insulin bekannt geworden waren, befaßten sich in allen Ländern zahlreiche Forscher eifrig mit den hierdurch neu gestellten Problemen. Es erfolgte eine wahre Hochflut wissenschaftlicher, bzw. wissenschaftlich gemeinter Veröffentlichungen, deren Zahl die 1000 weit überschritten haben dürfte. Abgesehen von rein ärztlichen Fragen, auf die wir noch kurz zurückkommen werden, suchte man vor allem zwei Probleme aufzuklären. Erstens die physiologische Frage nach dem feineren Wirkungsmechanismus des Insulins innerhalb des Körpers, und zweitens die rein chemische nach der Natur, bzw. Konstitution des neuen Stoffes.

Was die physiologische Wirkung betrifft, so ist sie noch wenig geklärt und soll auch hier nicht näher beleuchtet werden. Interessant für den Chemiker dürfte vielleicht die Hypothese sein, die auch nach meiner Ansicht noch am besten experimentell gestützt erscheint, nach der unter dem Einfluß des Pankreashormons der gewöhnliche Traubenzucker des Blutes in eine besonders leicht verwertbare „Reaktionsform“ umgewandelt wird. Nur aus dieser labilen Form heraus kann der Organismus überhaupt Zucker weiterhin abbauen oder zu Glykogen aufbauen. Hierbei werden die neueren Auffassungen der Zuckerchemie über die verschiedenen Formen, in denen Zucker im allgemeinen und der Traubenzucker im besonderen je nach Lage und Anordnung der Sauerstoffbrücken usw. erscheinen können, oft in etwas kritikloser Weise auf die recht verwickelten Verhältnisse innerhalb des Organismus übertragen. Auch die Anlagerung des Traubenzuckers an Phosphorsäure, die bekanntlich nicht nur bei der alkoholischen Gärung, sondern auch im Muskel Bedingung für seinen weiteren Abbau sein dürfte, wird mit dem Eingreifen des Pankreashormons in nicht unbegründeter Weise in Verbindung gebracht. Aber wie gesagt, alle diese Vorstellungen und Theorien haben noch keine scharfe und beweiskräftige Formulierung erfahren, so daß wir uns hier mit allgemein gehaltenen Andeutungen begnügen müssen.

Auch für die chemische Natur des Insulins hatte man zunächst nicht den geringsten Anhaltspunkt. Es gelang zwar, die anfänglich gewonnenen Fraktionen immer weiter zu reinigen, so daß in 1 mg der erhaltenen Endsubstanz 10–40 der oben definierten biologischen Einheiten enthalten waren. Aber selbst diese reinsten Prä-

parate gaben im allgemeinen noch alle Eiweißreaktionen, so daß man nicht wußte, ob Insulin selbst ein Eiweißkörper ist oder nur nach den bisherigen Methoden von anhaftenden proteinartigen Begleitstoffen nicht getrennt werden könne. Erst vor wenigen Monaten ist es dem Amerikaner Abel geglückt, Insulin in kristallinischer Form darzustellen. Er löste sein Ausgangsmaterial in verdünnter Essigsäure, fällte wiederholt mit Pyridin, um dann mit Brucin eine Reihe störender Verunreinigungen abzutrennen. Bei erneutem Auflösen in Essigsäure und Ausfällen mit Pyridin erhielt er schließlich das reine Insulin, dessen Kristallisationsfähigkeit durch Zusatz von etwas Phosphatlösung begünstigt wurde. Aber auch dieses kristallinische Insulin, von dem 1 mg 100—120 Einheiten enthält, gibt noch alle Eiweißreaktionen. Wir haben es also offenbar mit einem kristallisierenden Eiweißkörper zu tun, wie man das auch von anderen Proteinen, z. B. dem Serumalbumin, her kennt.

### III. Aus der Praxis der Insulinherstellung und Verwendung.

Wenn sich, woran nicht zu zweifeln ist, die Befunde von Abel bestätigen sollten, so ist die Gewichtseinheit seines reinen Insulins mindestens zehnmal so wirksam, wie die besten im Handel befindlichen Insulinpräparate. Oder mit anderen Worten: die üblichen Insulinlösungen enthalten höchstens 10 % Insulin und mindestens 90 % unwirksame, meist eiweißartige Begleitstoffe. Für die therapeutische Anwendung spielt das aber keine Rolle. Man hat im Gegenteil gefunden, daß sich die Insulinlösungen um so kürzer halten, je reiner sie sind, wenigstens unter gewissen Umständen, und was noch wichtiger ist, um so schneller klingen ihre Wirkungen ab. Von dem reinen wissenschaftlichen Interesse abgesehen, besteht also augenblicklich für die praktische Herstellung und Verwendung des kristallisierten Insulins kein besonderer Anreiz. Das Augenmerk der Insulin herstellenden Industrie ist vielmehr noch immer auf ein anderes Hauptziel gerichtet, nämlich aus dem kostbaren Ausgangsmaterial, den tierischen Bauchspeicheldrüsen, möglichst große Ausbeuten zu erzielen. Je frischer ferner das Material zur Verarbeitung kommt, um so größer ist der Insulingehalt der Drüsen. Obgleich an sehr vielen Stellen die Insulingewinnung in Angriff genommen wurde, dank der Großzügigkeit, mit der die mit dem Nobelpreis gekrönten Entdecker ihre Erfindung der ganzen Welt freiwillig und ohne Gegenleistung zur Verfügung gestellt haben, hat man über diese technischen Fortschritte bisher noch so gut wie nichts gehört. Aus eigener Erfahrung kann ich jedoch mitteilen, daß man zur Gewinnung einer Flasche Insulin, die gewöhnlich in 5 ccm 100 Einheiten enthält, anfänglich rund 5 kg Pankreas gebrauchte, während man jetzt aus einem Kilogramm 4—6 Flaschen im Großbetrieb herstellen kann. Hierbei ist noch zu berücksichtigen, daß die öfters erwähnten Einheiten in ihrer Stärke sich inzwischen beinahe verdreifacht haben. Die Durchschnittsausbeute hat sich also im Verlauf weniger Jahre auf das 60fache steigern lassen. Hiermit scheint allerdings eine vorläufige Grenze erreicht zu sein. Entweder wird nun tatsächlich alles Insulin, das in den verarbeiteten Bauchspeicheldrüsen enthalten ist, erfaßt, oder es müßten ganz neue Wege der Darstellung ersonnen werden, um zu anderen Größenordnungen des technisch gewonnenen Insulins zu gelangen.

Diese beträchtliche, nicht zum wenigsten durch den Ansporn des freien Wettbewerbs verursachte Erhöhung der Ausbeuten ist auf die Preisgestaltung des Insulins nicht ohne Einfluß geblieben. Während noch vor drei Jahren 100 Einheiten Insulin in der Apotheke bis zu

30 M kosteten, kann man sie jetzt in der dreifachen Stärke für 3—4 M kaufen. Weitere Preissenkungen sind nicht unwahrscheinlich. Auch hier hat es sich als segensreich und richtig erwiesen, dem freien Spiel wirtschaftlicher Kräfte die natürliche Entwicklung zu überlassen und nicht zu behördlichen Maßnahmen zu greifen, nach denen im Anfang bei den hohen Insulinpreisen stürmisch gerufen wurde.

Trotzdem stellt auch heute noch eine regelmäßige Insulinbehandlung eine schwere finanzielle Belastung für den zuckerkranken Menschen dar. Denn wenn auch „das Insulin dem Diabetiker das gibt, was ihm fehlt“, wie Minkowski es treffend formulierte, so ist doch die Wirkung einer einmaligen Einspritzung von 20—60 Einheiten, je nach der Schwere des Falles, nach einigen Stunden wieder abgeklungen, so daß sie mehrmals täglich, mindestens zweimal am Tage, wiederholt werden muß. Nach allen bisherigen Erfahrungen tritt zwar keine Gewöhnung ans Insulin ein, wie das bei manchen anderen Heilmitteln, wie Morphium und ähnlichen Stoffen, der Fall ist, aber auf der anderen Seite bringt das Insulin auch nicht die Zuckerkrankheit an sich zum Verschwinden. Ein Diabetiker braucht also immer wieder seine der Schwere der Krankheit entsprechende tägliche Insulindosis, muß es sich also unter Umständen sein ganzes Leben lang einspritzen. Abgesehen davon, daß diese dauernden Injektionen von empfindlichen Patienten lästig empfunden werden, kostet diese Dauerbehandlung trotz der oben beschriebenen Verbilligung doch noch täglich 1—2 M, was unter den heutigen wirtschaftlichen Verhältnissen für viele Patienten auf die Dauer unerträglich ist. Hier ist der Punkt, an dem nach meiner Ansicht staatliche oder behördliche Hilfe einsetzen könnte, was voraussichtlich auch geschehen wird.

Die täglichen subkutanen Einspritzungen dagegen lassen sich vorläufig nicht vermeiden. Trotz vieler Versuche gibt es kein brauchbares Insulinpräparat, das per os verabreicht zuverlässig wirkt. Alles was wir bisher über die chemische Natur des Insulins wissen, läßt es auch als unwahrscheinlich erscheinen, daß es auf einem anderen als dem subkutanen oder intravenösen Wege dem Organismus zugeführt werden kann, ebensowenig wie das Adrenalin, das wichtige Hormon der Nebenniere, vom Magendarmkanal aus auf den ganzen Organismus einwirkt.

Aber — prophezeien ist gefährlich, besonders auf dem Gebiete der Hormone, auf dem, wie eingangs erwähnt, eine Epoche fruchtbarster Forschertätigkeit eingesetzt hat. Daß Deutschland, früher auch hier in der ersten Reihe, auf diesem Gebiete gegenüber Amerika etwas ins Hintertreffen geraten ist, läßt sich großenteils aus den bekannten Erschwerungen der Kriegs- und Nachkriegszeit erklären. Zum Teil mag es aber auch an der etwas stiefmütterlichen Behandlung liegen, die man dem Grenzgebiete der physiologischen Chemie eben angedeihen läßt. Hoffen wir, daß auch diese Erscheinung als Funktion der wirtschaftlichen Verhältnisse in einigen Jahren vorübergehen wird.

[A. 199.]

## 50 Jahre Reichsgesundheitsamt.

(Eingeg. 15. Juli 1926.)

Am 30. Juni 1926 konnte das Reichsgesundheitsamt die Feier seines 50 jährigen Bestehens festlich begehen. Im Jahre 1876 hatte es mit einem Direktor, einem ärztlichen und einem tierärztlichen Mitglied, 2 Bureau-, einem Kanzleibeamten und einem Kanzleidiener in einer Mietwohnung in der Luisenstraße seine Arbeiten aufgenommen, im Laufe der 50 Jahre ist es zu einer Behörde geworden, die aus einem Präsidenten, 4 Direktoren,