

Brauchbarkeit bei sehr hohen Drucken darstellt, vielmehr sind Zusätze erforderlich, deren Menge und Art zunächst noch so gut wie unbekannt ist. Es müssen Stoffe entfernt und dauernd ferngehalten werden, die man früher bei geringeren Drucken sogar für notwendig hielt. Hier sind Aufgaben zu lösen, mit denen man sich bisher noch kaum beschäftigt hat und auch noch nicht gut beschäftigen konnte, weil die apparativen Schwierigkeiten für die Durchführung derartiger Versuche nur in Einzelfällen beseitigt werden konnten. Es ist aber jetzt notwendig, diese Versuche auf eine breite Basis zu stellen; die Untersuchungen fallen zunächst mehr in das Arbeitsgebiet der physikalischen Chemie als in das der reinen Wasserchemie. Dennoch wird es notwendig sein, daß auf beiden Wissenschaftsbereichen

Theoretiker und Praktiker sich mit diesen Fragen befassen; es sind Untersuchungen anzustellen über die Einflüsse bestimmter Ionen und Molekülgruppen auf die Größe und die Geschwindigkeit der Dampferzeugung und weiter auf die Geschwindigkeit der Dampfspaltung bei sehr hohen Drucken; ferner sind Stoffe zu suchen, die eine einmal eingetretene Dampfspaltung (Dissoziation) zu stabilisieren vermögen.

Dieser kurze Aufriß möge genügen, um die Vielseitigkeit der Aufgaben, die auf den Gebieten des Wasserfachs der Lösung harren, aufzuzeigen. Wir wünschen es uns, daß die Notwendigkeit der Erforschung und Bearbeitung dieser Fragen von den maßgebenden Stellen anerkannt wird, und entsprechende Mittel zur Verwirklichung bereitgestellt werden.

[A. 148.]

## Gesetzmäßigkeiten in der Verteilung von Arzneimitteln und anderen Stoffen im Organismus.

Von Dr. G. HECHT, Wuppertal.

(Eingeg. 11. Dezember 1934)

Vorgetragen auf der Naturforscher-Tagung in Hannover am 18. September 1934.

Wenn sich herausgestellt hat, daß ein Mittel, das man auf irgendeinem Wege in den Körper gebracht hat, in einem bestimmten Organ zur Wirkung gelangt, so muß die Frage gestellt werden: Wie gelangt das Gift gerade in dieses Organ, warum nicht in irgendein anderes; oder gelangt es auch in andere Organe, ohne dort sichtbare Wirkungen zu entfalten? Nach welchen Regeln verteilt sich das Gift über die einzelnen Organe des Körpers? Weiter sind in das Verteilungsproblem die wichtigen Fragen eingeschlossen, wohin gelangt das Gift, nachdem seine Wirkung abgeklungen ist, wo wird es abgelagert oder zerstört, auf welchen Wegen wieder aus dem Körper ausgeschieden, und wie rasch gehen die Verteilungsprozesse vor sich?

Alle diese Dinge gehören ebensogut zu den Grundlagen der therapeutischen Arzneimittelanwendung wie die Kenntnis von Wirkungsort und Wirkungsart. Die moderne Medizin verwendet außerdem zu diagnostischen Zwecken Stoffe, die gar keine Wirkung entfalten sollen, sondern bei denen die Besonderheiten ihrer Verteilung und Ausscheidung ausschließlich die Brauchbarkeit begründen. So z. B. die zur Nierenfunktionsprüfung benutzten Farbstoffe oder diejenigen Röntgenkontrastmittel, die nach Einverleibung in das Blut entweder durch Ausscheidung in die Harnwege oder in die Gallenwege gelangen oder in bestimmten Zellsystemen von Leber und Milz aufgestapelt werden und dadurch eine Röntgenaufnahme dieser verschiedenen Organe möglich machen.

Anlässlich des Studiums aller dieser Mittel ist eine Unmenge Kleinarbeit über Verteilungsfragen geleistet worden, so daß sich heute bereits ein großes experimentelles Material dieses Zweiges der Pharmakologie übersehen läßt. Daneben haben auch die Physiologie und die Vitalfärbung wertvollste Beiträge zu unserer Fragestellung geliefert. Im folgenden seien aber keine Einzelergebnisse aufgezählt, sondern wir versuchen, diese Ergebnisse bereits heute unter allgemeinen Gesichtspunkten zusammenzufassen und aus ihnen allgemeine Gesetzmäßigkeiten der Verteilungsvorgänge abzuleiten.

Es ist dazu notwendig, sich die Wege, die die einverleibten Medikamente im Körper zu beschreiten haben, kurz anatomisch zu vergegenwärtigen. Hier haben wir vier wesentlich verschiedene Abschnitte vor uns.

1. Der erste ist der Weg vom Orte der Einverleibung bis zum Eindringen in das kreisende Blut. Ein per os genommenes Medikament kann schon im Magen oder aber im Darm aufgenommen werden. Es kann entweder jenem Zweig der Blutzirkulation zugeleitet werden,

der zunächst ausschließlich zur Leber führt. Es kann aber auch von der Darmwand direkt in die Lymphe hineingelangen und so mit dieser in die allgemeine Blutzirkulation gebracht werden. Bei Einspritzung ins Gewebe kann der Weg wieder entweder direkt in die am Orte der Injektion vorhandenen Blutcapillaren führen oder mit der Gewebleymphe auf dem Umwege über die großen Lymphkanäle in die allgemeine Blutzirkulation. Wir wollen eine weitere Analyse dieses ersten Abschnittes hier nicht vornehmen, sondern die nun folgenden Abschnitte in den Vordergrund stellen. In allen den Fällen, wo ein Medikament direkt in die Blutbahn gespritzt wird, fällt dieser erste Abschnitt ohnehin ganz weg.

2. Nach dem Passieren des ersten Abschnittes, das man schlechtweg als Resorption bezeichnet, gelangen die Stoffe in den venösen Teil des Blutweges und werden jetzt von dessen rascher Zirkulation erfaßt, kommen in den rechten Herzabschnitt, passieren die Lunge und werden nun vom linken Herzabschnitt in den alle Körperorgane erreichenden arteriellen Blutstrom gepumpt. Hier besteht nun die erste Möglichkeit, die zu einer verschiedenartigen Verteilung des Giftes über die verschiedenen Organe führen kann, nämlich in der verschiedenen Größe der Blutversorgung der einzelnen Organe. Denn die Wahrscheinlichkeit, daß ein Organ unter sonst gleichen Umständen eine bestimmte Stoffmenge aus dem Blut aufnimmt, ist proportional der in der Zeiteinheit durch das Organ strömenden Blutmenge.

Wir sehen daraus, daß die großen, lebenswichtigen Organe Herz, Leber, Niere, Gehirn, deren Blutdurchfluß größer ist als der aller übrigen zusammen, die größte Möglichkeit haben, im Blut kreisende Gifte in sich aufzunehmen, und daß so schwach durchblutete Organe wie Fettgewebe, Haut und Muskulatur demgegenüber weit zurückstehen. Aber die Durchblutung der Organe ist keine feststehende Größe, sondern schwankt je nach den Anforderungen an ihre Leistung und besonders auch unter krankhaften Bedingungen, so ist z. B. die Durchblutung eines entzündlich erkrankten Organes meist stark vergrößert.

Abgesehen von der durch die Blutströmung verursachten Verteilung der Stoffe über den Organismus hingreift das Blut noch in einer besonderen Weise in die Verteilungsprozesse ein. Das Blut ist nämlich nicht ein Lösungsmittel, in dem die Stoffe in der Weise wie in Wasser frei gelöst vorhanden sind, sondern die Eiweißkörper haben, wie besonders *Bennhold* gezeigt hat, die Fähigkeit, viele Arzneistoffe an sich zu binden. Diese Arzneistoffe werden

also von den Eiweißpartikeln transportiert, wie etwa der Sauerstoff von Haemoglobin, das Bluteiweiß funktioniert als Vehikel. Da diese Bindung sehr fest ist, muß man annehmen, daß die einzelnen Organe in der Lage sind, die an die Eiweißkörper gebundenen Stoffe von diesen wieder abzuhängen, um sie in sich aufzunehmen. Erst das weitere Studium dieser wichtigen Bindungsfähigkeit des Bluteiweißes wird lehren, wieweit hierdurch eine spezifische Aufnahme von Substanzen durch bestimmte Organe zu erklären ist.

3. Der nächste Schritt auf dem Verteilungswege ist der vom Blut zum Organ bzw. zur Organzelle. Genau genommen zerfällt er wiederum in mehrere Stufen. Das Molekül des Giftes muß zunächst die aus Endothelzellen aufgebaute Capillarwand durchdringen. Soweit wir bisher wissen, stellt das Endothel der freien Diffusion der Moleküle gegenüber kein Hindernis dar, solange die Molekülgröße nicht kolloide Dimensionen etwa von der Größe der Bluteiweißpartikel annimmt, die ja durch das Endothel in der Blutbahn zurückgehalten werden. Auch zu der Annahme der aktiven Beförderung von Molekülen durch das Endothel haben wir keine begründete Veranlassung, wir können es vielmehr in erster Annäherung als ein passives Ultrafilter betrachten. Auf das Schicksal der Kolloide, die dadurch zurückgehalten werden, muß ich noch zurückkommen. Das Molekül, das nun durch die Capillarwand hindurchdiffundiert ist, befindet sich zunächst in einem Saftraum und kann nun in Wechselwirkung mit der eigentlichen „Parenchym“-Zelle des betreffenden Organes treten. Das Problem, dem wir jetzt gegenüberstehen, ist das Problem der Zellpermeabilität. Es ist ein Problem, das seit den Zeiten von *Pfeffer* von zahlreichen Botanikern und Physiologen besonders mit den Methoden der Plasmolyse und Haemolyse eine ganz besonders intensive Bearbeitung erfahren hat. Trotzdem wissen wir heute noch nicht, welches die Strukturen der Zelle sind, die den Ein- und Ausritt der Moleküle regeln, ob hier ultrafilterartige Membranen vorliegen, ob eine Lipoidschicht in der Zellgrenze vorliegt, wie sie sich *Overton* in seiner genialen Theorie vorstellte, oder ob der Stoffaustausch der Zelle mit ihrer Umgebung durch Adsorptionsvorgänge beherrscht wird. Sehr wahrscheinlich ist es, daß alle drei Dinge zusammenwirken, möglich aber auch, daß diese an die jeweils interessierenden physikochemischen Vorstellungen gebundenen Annahmen der tatsächlichen Struktur nicht gerecht werden können und die Zukunft uns eine ganz neue Formulierung dieser Strukturbegriffe erlauben wird, die die fehlende Einheitlichkeit herbeiführt.

Für die Stoffklassen aber, die leicht in die Zellen einzudringen vermögen, hat sich für die verschiedensten Zellarten, Pflanzenzellen, rote Blutkörperchen, Muskelzellen usw., immer wieder ein im ganzen erstaunlich einheitliches Bild ergeben. Die niederen aliphatischen Alkohole, Äther, Säureamide, also die sogenannten indifferenten Narkotika der Fettreihe, ferner Harnstoff, Ammoniak, niedere Fettsäuren und verwandte Stoffe, dringen offenbar in alle Zellarten sehr leicht ein und, was wesentlich ist, sie verlassen die Zelle ebenso rasch wieder, wenn ihre Konzentration in der Umgebung gesunken ist. Wie also auch die Strukturen der Zelle sind, sie sind jedenfalls so, daß sie der Diffusion dieser Stoffe kein Hindernis bereiten. Die Zellen sind dem Ein- und Auswandern solcher Substanzen auf Grund ihrer physikalischen Eigenschaften offenbar hilflos ausgesetzt. Man bezeichnet daher diese Seite der Permeabilität als physikalische Permeabilität. Interessant ist es nun, daß unter diesen hindernislos durch die Zellen wandernden Stoffen die physiologischen Nährsubstanzen der Zelle, Salze, Aminosäure, Kohlenhydrate, nicht vertreten sind. Diese Stoffe werden von den Zellen jedenfalls nur sehr langsam aufge-

nommen, und man kann sich von dem physikochemischen Prozeß dieser Aufnahme so wenig eine Vorstellung machen, daß man sie einer physiologischen Leistung des lebenden Protoplasmas zuschreiben muß, daher der Ausdruck physiologische Permeabilität für diesen Vorgang. Wesentlich ist dabei, daß hier keine Reversibilität, kein Gleichgewicht besteht. Solche Stoffe werden nach der Aufnahme in die Zelle dort festgehalten oder jedenfalls wiederum nur auf Grund eines physiologischen Prozesses wieder abgegeben.

Für unsere Betrachtung über die Verteilungsvorgänge ergibt sich daraus, daß wir zwei entgegengesetzte Typen der Verteilung zu unterscheiden haben: der eine Typ ist jener, den wir bei den Narkotica vor uns haben: rasches Eindringen aus dem Blut in die Organe und ebenso rasches Wiederaustreten in das Blut, sobald sich die Blutkonzentration infolge Ausscheidung wieder verringert hat. In jedem Augenblick des ganzen Ablaufs strebt die Verteilung einem Gleichgewicht zwischen Blut und Organ zu, so daß man diesen Verteilungstyp als Gleichgewichtsverteilung bezeichnen könnte. Wir können diesen Vorgang mit der Flutwelle eines Stromes vergleichen, die die Umgebung mit Wasser überschwemmt. Nach dem Absinken der Flutwelle läuft das Wasser ebenso rasch wieder in das Strombett zurück. Dieser Vergleich ist gemeint, wenn man das Eindringen der Narkotika aus dem Blut in die Organe als „Anflutung“, das Wiederaustreten als „Abflutung“ bezeichnet hat. Im Extrem steht diesem Verteilungstyp ein anderer gegenüber, bei dem ein Stoff aus dem Blut in ein bestimmtes Organ aufgenommen wird und dort für immer oder jedenfalls für sehr lange Zeit liegen bleibt, sozusagen aufgespeichert wird. Diesen Verteilungstyp nennt man Speicherung. Wir finden ihn in sehr reiner Form vertreten, etwa bei der Aufnahme von Alizarin in den wachsenden Knochen oder bei der Argyrose, der Aufnahme des Silbers in elastische Membranen, oder auch bei der Aufnahme von Kolloiden, z. B. Thoriumoxyd in Milz und Leber. Selbstverständlich bestehen zwischen diesen beiden Extremen, Gleichgewicht auf der einen Seite und Speicherung auf der anderen Seite, fließende Übergänge aller Art.

Wir haben damit die Aufnahme von Substanzen in die Zelle in einer für die Zellen aller Organe allgemein gültigen Form betrachtet. Nun ist aber gerade die wesentliche Frage für die Verteilung der Arzneimittel die, wie die verschiedenartige Aufnahme in die verschiedenen Organe zustande kommt. Diese Frage gibt uns auch heute noch für die Mehrzahl aller Substanzen die allergrößten Rätsel auf. Soweit es sich um die Narkotika, d. h. also um Substanzen handelt, deren Verteilung nach dem Gleichgewichtstypus vor sich geht, hat es sich immer wieder herausgestellt, daß der Fett- und Lipidgehalt der einzelnen Organe über das Ausmaß der Aufnahme dieser fettlöslichen Substanzen aus dem Blut entscheidet. So nimmt z. B. das Fettgewebe aus dem Blut mehr Äther auf als das Zentralnervensystem, an dem sich die pharmakologische Wirkung des Äthers äußert, aber das Zentralnervensystem immer noch mehr als das lipoidärmere Muskelgewebe. Diese spezifische Aufnahme von fettlöslichen Giften in das lipoidreiche Nervensystem äußert sich weiter auch bei Stoffen, die nicht mehr genau der Gleichgewichtsverteilung folgen, sondern bei denen bereits eine Tendenz der Speicherung erkennbar ist, nämlich den Alkaloiden und den ihnen physikochemisch verwandten basischen Farbstoffen. Das ist die Erscheinung, die von *Ehrlich* als „Neurotropie“ bezeichnet worden ist. Weiter hat man gefunden, daß die besondere Aufnahmefähigkeit des Herzens für die Digitaliskörper mit dem Gehalt des Herzmuskels an spezifischen Lipoiden in Zusammenhang steht. Aber in anderen Fällen von Speicherung haben wir vorläufig kein Verständnis dafür, warum gerade ein bestimmtes Organ speichert und andere nicht.

4. Der vierte und letzte Schritt der Verteilungsvorgänge ist die Wiederausscheidung aus dem Organismus. Abgesehen von der Ausatmung flüchtiger Stoffe durch die Lungen ist das wesentlichste Ausscheidungsorgan die Niere. Eine weit kleinere Zahl von Substanzen als durch die Niere wird von der Leber in die Galle ausgeschieden und gelangt dann in den Darminhalt und mit ihm nach außen. Dabei kommt die Besonderheit vor, daß solche mit der Galle in den Darm gebrachten Stoffe dort wieder resorbiert werden und so von neuem in den Kreislauf gelangen. Diesen Fall konnte ich für das Malariamittel Atebrin nachweisen. Endlich kommt als Ausscheidungsorgan die Darmwand in Betracht, die besonders an der Ausscheidung der Schwermetalle beteiligt ist. — Die Ausscheidungsorgane erhalten die Stoffe ebenfalls auf dem Blutwege, und so beginnt die Ausscheidung schon zu derselben Zeit, zu der die übrigen Organe die Stoffe aus dem Blut aufnehmen, und ist zu dieser Zeit auch am größten. Wenn durch diese Vorgänge die Substanz aus dem Blut mehr und mehr verschwindet, klingt die Ausscheidung ab und wird auf einem niedrigeren Niveau durch die aus den Organen in das Blut zurückwandernden Stoffmengen weiter unterhalten, bis zur völligen Elimination. Dementsprechend kann die Ausscheidung bei Stoffen, die sich einem Gleichgewicht entsprechend verteilen, sehr rasch beendet sein, wie etwa bei Abrodil, das schon nach mehreren Stunden vollständig wieder ausgeschieden ist. Oder aber sie kann bei speicherungsfähigen Substanzen schon auf einen verschwindenden Betrag zurückgehen, bevor auch nur die Hauptmenge eliminiert ist. So kann z. B. bei der Bleivergiftung noch nach Jahren eine erhebliche Bleimenge im Körper vorhanden sein, obwohl eine Bleiausscheidung nur mit empfindlichsten Methoden nachweisbar ist.

Nach diesen allgemeinen Betrachtungen über die Verteilung der Substanzen sei ein Ergebnis aus meinem Arbeitsgebiet vorgetragen, nämlich über die **Verteilung von Säurefarbstoffen**. Man hat über die Verteilung der Farbstoffe und insbesondere der Säurefarbstoffe deswegen ein viel klareres Bild gewinnen können, als über die Verteilung ungefärbter Arzneimittel, weil die Farbstoffe jederzeit entweder im Mikroskop oder im Colorimeter leicht zu erfassen sind und so ihr jeweiliger Aufenthaltsort viel sicherer zu bestimmen ist, als mit der chemischen Analyse, die überdies bei der Winzigkeit der oft in Betracht kommenden Mengen häufig versagt. Weiter haben die Säurefarbstoffe den großen Vorteil, daß die meisten von ihnen im Organismus chemisch nicht verändert oder zerstört werden, so daß es möglich ist, die Verteilung mit einer Vollständigkeit zu analysieren, wie sie bei Stoffen, die der Oxydation oder Spaltung unterworfen sind, niemals erreicht werden kann. Diese Säurefarbstoffe gehören ausnahmslos zu jenen Substanzen, die nicht auf Grund der physikalischen Permeabilitätseigenschaften aus dem Blut in die Zellen eindringen können. Ihr Molekül ist zu groß, als daß es die Poren passieren könnte, die von den Vertretern der Ultrafiltertheorie des Protoplasmas angenommen werden. Sie sind meist nicht fettlöslich und können daher auch etwaige Lipoidmembranen nicht durchdringen. Tatsächlich ist ihr Vermögen, in Organzellen einzudringen, auch außerordentlich beschränkt und im wesentlichen auf drei bestimmte Organe begrenzt, und zwar die Niere, deren Zellen sie bei der Ausscheidung in den Harn hinein durchwandern müssen, die Leber, von deren Zellen sie in die Galle hinein transportiert werden, und das Retikuloendothel, in dessen Zellen sie gespeichert werden können. Daß sie in andere lebenswichtige Organe praktisch nicht einzudringen vermögen, ist wohl auch der Grund dafür, daß sie fast alle pharmakologisch außerordentlich indifferente Substanzen sind.

Wenn man nun bei einer größeren Zahl von Säurefarbstoffen ihre Verteilung untersucht, so findet man, daß

einige vorwiegend vom Retikuloendothel aufgenommen werden, andere vorwiegend durch die Leber in die Galle hinein ausgeschieden werden, wieder andere ausschließlich in den Harn abgeschieden werden, und endlich gibt es solche, bei denen zwei oder drei dieser Vorgänge gleichzeitig stattfinden. Es herrscht also bereits bei diesen Substanzen, denen, wie gesagt, nur so wenige Verteilungsmöglichkeiten offenstehen, ein zunächst buntes Durcheinander des Verteilungsschicksals, dessen Erklärung ganz besonders interessant und aufschlußreich ist.

Die Aufnahme dieser Farbstoffe in das Organsystem des Retikuloendothels ist ein noch nicht sehr lange bekannter aber bereits gut durchforschter Vorgang. Das Retikuloendothel ist ein Teil des Endothels, also der Auskleidung der Blutgefäßwand, der aus besonderen Zellen besteht, die im ganzen Körper verstreut vorhanden sind, sich aber in größter Zahl in der Milz und in der Leber vorfinden, und die sich von den übrigen Endothelzellen dadurch unterscheiden, daß sie nicht passive Bestandteile der Gefäßwand sind, sondern besondere Funktionen im Stoffwechsel ausüben. Da sie mit dem strömenden Blut direkt in Berührung stehen, haben sie die Möglichkeit, aus diesem auch Stoffe aufzunehmen, die in die Zellen anderer Organe nicht hineingelangen können. Dazu gehören selbst grobe Partikel, wie z. B. Tusche, Bakterien, Reste untergegangener Blutkörperchen usw. Man kann ihre Aufgabe geradezu darin sehen, mit allen solchen im Blut kreisenden Partikeln aufzuräumen, die sonst nicht aus der Blutbahn fortgeschafft werden könnten. Die Aufnahme von Säurefarbstoffen in das Retikuloendothel ist von Schulemann besonders eingehend untersucht worden. Seine Forschungen haben ergeben, daß das Retikuloendothel grundsätzlich alle Säurefarbstoffe aufzunehmen und zu speichern vermag und daß die Unterschiede in der Speicherung gegenüber den verschiedenen Farbstoffen parallel gehen mit der Dispersität der betreffenden Farbstoffe. Während feindisperse Farbstoffe in geringerer Menge aufgenommen werden und nach kurzdauernder Speicherung bereits wieder eliminiert werden, werden grobdisperse sehr stark in Form von kleinen Körnchen gespeichert und können selbst nach Monaten am Orte der Speicherung wiedergefunden werden. Durch die Arbeiten von Janscs ist ein weiteres Licht auf den Vorgang dieser Aufnahme gefallen. Es hat sich nämlich herausgestellt, daß diese Speicherung ausbleibt, wenn die Kolloide dem Retikuloendothel nicht wie normalerweise im strömenden Blut angeboten werden, sondern in einer eiweißfreien künstlichen Nährlösung, die man in die Organe hineinbringt. Aber auch in diesem Falle findet ein erster Schritt zur Aufnahme bereits statt. Die kolloiden Teilchen häufen sich an der Oberfläche der Zelle an. Das heißt also, daß diese Speicherung in zwei Stufen verläuft, deren erste in der Adsorption des Kolloids an der Zelloberfläche besteht, und der nur in Gegenwart des normalen Bluteiweißes die Aufnahme in die Zelle hinein folgt. Wir haben hier wieder ein besonders deutliches Beispiel von der Bedeutung des Bluteiweißes für die Verteilungsvorgänge vor uns.

Während nun die Intensität und Dauerhaftigkeit dieser Speicherung im Retikuloendothel abhängig ist von dem Kolloidzustand der Farbstoffe in dem Sinne, daß mit zunehmender Dispersität die Intensität und Dauerhaftigkeit der Speicherung abnimmt, hatten Versuche von Möllendorffs ergeben, daß die Ausscheidbarkeit durch die Niere sich in entgegengesetztem Sinne verhält: Je feiner verteilt ein Farbstoff ist, um so leichter wird er in den Harn befördert. Erstaunlicherweise hatten einige Versuche des gleichen Forschers nun auch für das dritte Organ, das diese Stoffe aus dem Blut aufnimmt, die Leber, einen Zusammenhang zwischen der Ausscheidbarkeit in die Galle und der Dispersität nahegelegt, der in demselben Sinne lautete, wie

für die Niere. Wenn das richtig gewesen wäre, hätte man die Tatsache, daß einige dieser Farbstoffe immer durch die Leber, andere durch die Niere ausgeschieden werden, hiermit nicht erklären können. Spätere Forscher fanden aber, daß diese Befunde nicht allgemein gültig waren. Alle Versuche aber, die Fähigkeit der Leber, einen Teil dieser Farbstoffe sehr rasch und vollständig aus dem Blut auszuscheiden, andere dagegen gar nicht, auf bestimmte physikalische Eigenschaften der Farbstoffe zurückzuführen, waren bisher erfolglos. Ich habe diese Frage erneut experimentell bearbeitet, mußte aber bald einsehen, daß nur die Ausdehnung der Versuche auf eine sehr große Zahl von Farbstoffen verschiedenartigsten Charakters Aufklärung versprechen konnte. Glücklicherweise standen sie mir in unbeschränkter Zahl zur Verfügung, und ich habe zu meinen Versuchen etwa 80 benutzt.

So vollkommen ich nun die Beziehung zwischen der Dispersität der Farbstoffe und ihrer Ausscheidbarkeit durch die Niere oder, wie man dies kurz bezeichnet, ihrer Harnfähigkeit, bestätigen konnte — man kann mit großer Sicherheit behaupten, daß die Farbstoffe, die ganz gewöhnliche Cellophan-Membranen durchdringen, harnfähig sind, und solche, die durch Cellophan zurückgehalten werden, nicht — so unmöglich war es mir, irgend eine physikochemische Eigenschaft aufzufinden, die mit der Gallefähigkeit parallel gehende Resultate gegeben hätte, obwohl die Versuche in die verschiedensten Richtungen ausgedehnt wurden. Und doch war damit das Resultat meiner Versuche kein negatives. Denn schließlich ergab die Durchsicht der Konstitutionsformeln der Farbstoffe aus der Reihe der sauren Azoderivate, daß die Gallefähigkeit abhängig ist von der Zahl der Sulfogruppen, die das Farbstoffmolekül trägt. Farbstoffe, die bis zu 3 Sulfogruppen besitzen, sind gallefähig, solche mit vier und mehr nicht. Dabei ist es gleichgültig, ob es sich um Mono- oder um Disazofarbstoffe handelt. Auch die Stellung der Sulfogruppen hat keine bisher erkennbare Bedeutung und ebenso wenig die Zahl der übrigen Substituenten. Wenn nun mit dieser Zahl der Sulfogruppen das Prinzip gefunden ist, nach dem die Leber die von ihr in die Galle auszuscheidenden Farbstoffe auswählt, so ist es jetzt möglich, mit Hilfe der Konstitutionsformel und der Kenntnis des Dispersitätsgrades eines sauren Azofarbstoffes dessen Schicksal im Organismus vorauszusagen, etwa nach folgendem Schema:

	Feindispers	Grobindispers
1-3 Sulfogruppen	Ausscheidung durch Niere und Leber	Ausscheidung durch Leber
4 und mehr Sulfogruppen	Ausscheidung durch Niere	Dauerhafte Speicherung

## Beiträge zur Kenntnis der thermischen Grundlagen der Verschmelzung und Verkokung von Braunkohlen (Auszug<sup>1</sup>).

(Eingeg. 15. November 1934.)

Von Prof. Dr. ERNST TERRES, Dr. ing. HIE AN TJA, Dipl. ing. W. HERRMANN, Dr. ing. F. JOHNSWICH, Dr. G. PATSCHEKE, Dr. ing. J. PFEIFFER und Dr. ing. H. SCHWARZMANN, Technische Hochschule Berlin.

Die ganze Entwicklung der Schmelzindustrie war bisher ausschließlich auf praktischen Erfahrungen aufgebaut, und irgendwelche, auch nur einigermaßen sichere thermische Grundlagen, die eine rechnerische Voraussage über den zu erwartenden Erfolg neuer Verfahren und Konstruktionen ermöglicht hätten, fehlten so ziemlich vollkommen.

Die wichtigsten Kennzahlen, die für die Berechnung von Schmelzöfen, besonders in Bezug auf den Wärmebedarf

<sup>1</sup>) Die ausführliche Arbeit erscheint als „Beitrag zu den Zeitschriften des Vereins deutscher Chemiker“ Nr. 10 und ist zu beziehen vom Verlag Chemie, Berlin W 35, Corneliusstr. 3. Vorausbestellung bis zum 2. Februar 1935 zum Sonderpreis von RM. 2.40 statt RM. 3.20. Bestellschein im Anzeigenteil.

Einer weiteren Erklärung bedarf die Frage, warum für die Leber eine Eigenschaft des Farbstofffeinzelmoleküls entscheidend ist, da diese Stoffe doch stets als kolloide komplexe zahlreicher Moleküle angesehen werden. Auf diese Erscheinung fällt ein neues Licht durch den Befund *Bennholds*, daß die Serumweißkörper den Dispersitätsgrad der Farbstoffe uniformieren; feindisperse Farbstoffe werden durch die Bindung an das Eiweiß in gröbere Komplexe eingelagert, grobindisperse peptisiert, so daß in Serum gelöste Farbstoffe alle die gleiche Diffusionsgeschwindigkeit besitzen, und zwar die des Serumweißes. Erst nach Lösung von Serumweiß werden in Niere und Retikuloendothel die ursprünglichen Kolloideigenschaften wieder wirksam, nicht aber in der Leber.

Wenn wir nun den Einfluß der Zahl der Sulfogruppen erklären wollen, so scheint es mir am wahrscheinlichsten, daß die hydrophile Eigenschaft der ionisierten Sulfogruppe das Entscheidendste ist. Der Ausscheidungsmechanismus der Leber kann offensichtlich nur solche Moleküle erfassen, deren Oberfläche Bezirke von wasserabstoßenden, fettverwandten Eigenschaften besitzt. Wird dagegen ein zu großer Teil der Moleküloberfläche von hydratisierten Gruppen besetzt, so kann der Sekretionsmechanismus der Leber sie nicht ergreifen. Diese Deutung gewinnt an Wahrscheinlichkeit, wenn man die sonstigen in die Galle abgeschiedenen Stoffe durchmustert, wie z. B. die Gallenfarbstoffe und Gallensäuren. Auch dies sind Substanzen mit fettverwandtem Charakter.

Ich habe diese von mir aufgefundene Gesetzmäßigkeit ausführlicher dargestellt, weil sie m. E. ein gutes Beispiel dafür gibt, auf welchen verborgenen Gebieten die Erklärung für spezifische Aufnahme bestimmter Stoffe in bestimmte Organe zu suchen ist.

Der große Reiz, der in der Übertragung physikalischer, physikochemischer oder kolloidchemischer Ergebnisse auf biologische Objekte gelegen ist, hat in den letzten Jahrzehnten zu manchen überspannten Theorien über die Vorgänge in der lebenden Substanz geführt. Auch auf dem Gebiet der Verteilungsvorgänge ist das nicht ausgeblieben. So gibt es z. B. eine Schule, die alle spezifischen Stoffverteilungen auf besondere elektrische Potentiale der Organe zurückführen will.

Da aber, wie man sieht, jeder Versuch zur Deutung der Verteilungsvorgänge schließlich wieder auf physikochemisches Gebiet führt, dürfen uns solche voreiligen Theorien nicht daran hindern, in experimenteller Arbeit auf diesem Gebiet weiter vorzudringen. Denn von der weiteren Klärung solcher Fragen erhoffen wir nicht nur die Befriedigung theoretischer Interessen, sondern neue Anregung zur Weiterentwicklung unseres Arzneischatzes.

[A. 145.]

für den Schmelzprozeß, die Vorausbestimmung der Schmelzzeiten für bestimmte Schichtdicken bzw. die Bestimmung der Schichtdicken für bestimmte Schmelzzeiten und die Ermittlung der Schmelzeleistung je Quadratmeter Heizfläche erforderlich sind, sind die folgenden:

1. Schmelz- und Verkokungswärmen von Braunkohlen,
2. Spezifische Wärmen von Braunkohlen, Braunkohlenkoksen und von Koksaschen,
3. Wärmeleitzahlen als Grundlage für die Wärmeübertragung beim Schmelzprozeß.

Die Kenntnis der Wärmeleitzahlen bzw. der Temperaturleitzahlen gibt gleichzeitig die Möglichkeit, den