

Wirkstoffe der Leber bei anämischen Erkrankungen¹⁾

Von Dr. habil. RUDOLF TSCHESCHE

Aus dem Kaiser Wilhelm-Institut für Biochemie, Berlin-Dahlem

Eingeg. 10. Februar 1938

Von den Krankheiten, die ihre Ursache in einer Veränderung der Blutzusammensetzung haben, wird eine Gruppe unter der Bezeichnung Anämien zusammengefaßt. Ihr besonderes Merkmal ist die Verminderung der Zahl der roten Blutkörperchen (Erythrocyten), ferner kann der Hämoglobanteil des Blutes vermehrt oder vermindert sein, so daß der Färbeindex, der anzeigt, mit wieviel Farbstoff das einzelne Blutkörperchen beladen ist, verändert gefunden wird. Die Menge der anderen Blutbestandteile, Thrombocyten und Leukocyten, kann ebenfalls Änderungen aufweisen, auch können teilweise Aussehen und Größe der Erythrocyten anders als normal sein. Nach dem heute noch in den Kliniken praktisch üblichen Einteilungsprinzip werden primäre und sekundäre Anämien unterschieden. Bei den primären Anämien ist die Blutbildung gestört, sie zeigen meist einen erhöhten Färbeindex. Bei den sekundären Anämien aber besteht ein vermehrter Blutzerfall, bei ihnen ist der Färbeindex vermindert. Leider läßt sich aber diese Unterscheidung nicht immer mit Sicherheit durchführen.

Die wichtigste und schwerste Erkrankung unter den primären Anämien ist die perniziöse Anämie oder Morbus Biermer, so genannt nach einem deutschen Kliniker Biermer, der im Jahre 1868 eingehend die Symptome der Krankheit darlegte. Wie schon der Name — perniziöse Anämie — ausdrückt, war die Prognose für den Verlauf der Krankheit sehr schlecht, da sie fast immer tödlich verlief. Neben der Verarmung des Blutes an Erythrocyten, die von normal 5 Millionen auf unter 1 Million pro mm³ absinken können, findet sich eine Verminderung des Hämoglobins, die aber nicht die gleichen starken Ausmaße annimmt, so daß der Färbeindex ansteigt. Weiterhin sind stets auch die Leukocyten und Thrombocyten vermindert (Leukopenie und Thrombopenie). Daneben bestehen aber auch Anzeichen eines vermehrten Blutzerfalls, z. B. eine vermehrte Urobilinogenausscheidung. Weiter beobachtet man Entzündungen der Zunge (Glossitis), die Magensaftsekretion versiegt (Achylie), der Patient wird ikterisch, und häufig treten Störungen im Nervensystem hinzu.

Neben der eigentlichen perniziösen Anämie gibt es andere primäre Anämien, z. B. die makrocytische tropische Anämie (Sprue), die viel Ähnlichkeit mit der Perniciosa hat, im Gegensatz zu ihr aber durch eine geeignete Änderung der Kost günstig beeinflusst werden kann. Bei ihr fehlen die nervösen Symptome, die für die Perniciosa bezeichnend sind, auch ist die Urobilinogenausscheidung im Harn nicht wesentlich verändert. Wesentlich häufiger sind die sekundären Anämien und die Blutungsanämien, die vor allem bei häufigen kleineren Blutverlusten auftreten (blutendes Magengeschwür, Hämorrhoidalblutungen u. a.). Es sei weiter auf die Milchanämie kleiner Kinder hingewiesen, die bei einseitiger Ernährung mit Ziegenmilch, oft auch nach Kuhmilch beobachtet wird, schließlich auf die Anämien, die im Gefolge einer Infektionskrankheit, z. B. bei Typhus, Tuberkulose u. a., auftreten können, nach Beseitigung der

Infektion aber wieder abklingen. Diese Anämien verlaufen i. allg. ohne Störungen der Magensekretion; sie bessern sich regelmäßig nach Fortfall der Ursache und sind einer Behandlung durch Knochenmarkreizmittel, wie Arsen oder Eisen, zugänglich.

Dagegen waren die therapeutischen Erfolge der Behandlung der perniziösen Anämie lange Zeit wenig ermutigend. Man versuchte auch hier die Anregung des Knochenmarks zu vermehrter Erythrocytenbildung durch Reizstoffe. Weiter wurde im bedrohlichen Stadium die Bluttransfusion angewandt, schließlich die Entfernung der Milz, in der Hoffnung, durch Ausschaltung dieser Stätte vermehrten Blutzerfalls der Krankheit Einhalt bieten zu können. Aber alle diese Methoden konnten höchstens zeitweilig eine gewisse Besserung hervorrufen, der tödliche Verlauf der Krankheit konnte durch sie nicht aufgehalten werden.

Einen wirklichen Fortschritt brachten erst die Versuche von Minot in Amerika, der nach dem Kriege die Behandlung der Perniciosa durch Leber in die Therapie einführte. Minot, ein Bostoner Arzt, war selbst zuckerkrank und hatte so an sich die günstigen Ergebnisse der Organtherapie kennengelernt. Auch war er mit diätetischen Maßnahmen vertraut, die ja bei der Behandlung der Zuckerkrankheit heute noch eine bedeutende Rolle spielen. Vielleicht, so folgerte er, würden ähnliche Maßnahmen auch bei der Perniciosa nicht erfolglos sein. Da die wachstumsfördernde Wirkung von Leber durch Tierversuche erwiesen war, läßt sich durch sie auch die mangelnde Vermehrung der roten Blutzellen beheben. Zur Anwendung gerade der Leber bestimmten ihn aber weiter noch die Versuche von Whipple. Letzterer hatte an Hunden die Beobachtung gemacht, daß die Erholung des Blutbildes nach einem Aderlaß sehr verschieden schnell erfolgt, je nach der Ernährung, welche die Tiere erhielten. Er führte seine Versuche so durch, daß er die Hunde durch wiederholten Aderlaß auf einem niedrigen Hämoglobinstand von nur etwa 30% des normalen hielt. Fütterte er die Tiere nun mit Fleisch, Niere oder Leber, so trat die Erholung sehr viel schneller ein, und er mußte öfter Blut entnehmen, bis wieder der niedrige Ausgangswert erreicht war. Die abgezapfte Blutmenge entsprach dann direkt der erythropoietischen Kraft der verwendeten Nahrung. Am wirksamsten von allen Organen des Körpers erwies sich bei diesen Fütterungsversuchen die Leber.

Zwar war schon damals bekannt, daß Fleisch bei der Perniciosa keine Wirkung hat, aber Minot ließ sich durch diesen Widerspruch nicht anfechten. Er verordnete seinen Patienten neben einer vitaminreichen Kost, vor allem Gemüse, täglich bis zu 240 g rohe oder wenig gekochte Leber. Im Jahre 1926 konnte er zusammen mit Murphy zum ersten Male Erfolge an zuerst 45, später an 100 Kranken mitteilen. Schon vor Minot hatten andere Ärzte, vielleicht von ähnlichen Gedankengängen aus wie Minot, die Lebertherapie der Perniciosa versucht, aber sie hatten offenbar zu wenig Leber verordnet. Minot hatte das große Glück, gleich genügend Leber zu geben, denn wir wissen heute, daß 150—200 g pro Tag gerade die Mindestmenge sind, die täglich von dem Kranken genossen werden muß, damit

¹⁾ Vorgetragen am 7. Februar 1938 im Colloquium des K. W. I. für Medizinische Chemie in Heidelberg.

eine schnelle Erholung des Blutbildes eintritt. Nach etwa 6–10 Tagen tritt eine starke Vermehrung der Reticulocyten, der Jugendformen der roten Blutzellen, auf, der anschließend eine Normalisierung des Blutstatus folgt. Diese sog. Reticulocytenkrise wird heute als Anzeichen der Erholung gewertet und damit der Wirksamkeit der Leber, vorausgesetzt, daß ihr dann auch die Vermehrung der Erythrocyten nachfolgt. Gleichzeitig bessern sich auch andere Symptome der Erkrankung, so daß sich die Patienten wieder besser fühlen, solange sie die Lebertherapie beibehalten. Beim Absetzen der Leber allerdings treten nach einiger Zeit die Erscheinungen der Krankheit wieder auf. Die Leber beseitigt also, wie z. B. das Insulin, die Symptome der Erkrankung, nicht aber deren eigentliche Ursache. Es muß gleich darauf hingewiesen werden, daß sich die Achylie des Magens und evtl. nervöse Symptome durch die Lebertherapie nicht wesentlich beeinflussen lassen. Zweifellos bedeutet aber die Lebertherapie einen gewaltigen Fortschritt gegenüber dem hoffnungslosen Zustand der Dinge vor ihrer Einführung. Den Patienten werden bei richtiger Therapie weitere Jahre bei leidlicher Gesundheit geschenkt, in denen sie ihrer Arbeit weiter nachgehen können. Die Perniciosa ist heute keine tödliche Krankheit mehr, und die davon Befallenen sterben meist nicht mehr an ihr, sondern an anderen Krankheiten, die nicht mit der Anämie in direktem Zusammenhang zu stehen brauchen. *Minot* und *Murphy* sind bekanntlich zusammen mit *Whipple* für ihre Entdeckung mit dem Nobelpreis ausgezeichnet worden.

Bald zeigten sich aber auch Nachteile der Lebertherapie, viele Patienten empfanden einen Widerwillen gegen den dauernden Lebergenuß. So begann *Cohn*, zusammen mit *Minot* und *Murphy*, eine Anreicherung des wirksamen Prinzips der Leber zu versuchen, um die Darreichung der lebensrettenden Leber zu erleichtern. Die Bostoner Forscher stellten Leberextrakte her, von denen 15–30 g täglich genügt, um die Kranken wieder arbeitsfähig zu machen. Einen weiteren Fortschritt brachten die Arbeiten des Deutschen *Günther* in Tübingen. Er ging von dem Gedanken aus, daß vielleicht ein injizierbares Präparat noch bessere Wirkungen haben könnte und in bedrohlichen Fällen schneller zum Ziel führen würde. Er entfernte also das Eiweiß aus den Extrakten und schuf zusammen mit der I. G. das Campolon, von dem täglich 1–2 cm³ genügen, die etwa 500 g Leber entsprechen. Solcher intramuskulär anzuwendenden Präparate sind heute eine ganze Anzahl auf dem pharmazeutischen Markt, wie das Pernämyl der Degewop, Hepracton (Merck), Hepatopson (Promonta), Hepatrat (Nordmark-Werke) u. a. Häufig wird jetzt die sog. Depotbehandlung angewandt, d. h. nachdem der Patient sein Blutbild wiederhergestellt hat, wird ihm eine größere Menge Leberpräparat intramuskulär injiziert, die dann für einige Zeit genügt, um ihn bei gutem Gesundheitszustand zu halten.

Die Versuche, für das Antiperniciosaprinzip noch wirksamere Quellen als die Leber zu finden, haben bisher keinen Erfolg gehabt. Der wirksame Stoff findet sich, außer in der Leber, nur noch im Magen, während andere Organe nur eine zweifelhafte Wirksamkeit entfalten. Er wurde auch schon in der Fötalleber beobachtet, während er in der Leber von Perniciosakranken fehlt. Im Pflanzenreich wurde er bisher nicht aufgefunden. Auch sei hier gleich erwähnt, daß alle Versuche, mit bekannten chemischen Stoffen Erfolge zu erzielen, gescheitert sind. Man hat eine große Zahl biogener Amine, Aminosäuren, alle Vitamine, Nucleinsäuren und verschiedene Eiweißstoffe geprüft. Auch die einmal beobachtete Wirkung von Farbstoffen, wie Kongorot, Eosin u. a., hat sich nicht bestätigen lassen.

Über die eigentliche Ursache der Perniciosa bestehen heute vorwiegend zwei Theorien. Die ältere, die

Vergiftungstheorie, vertritt die Ansicht, daß die Perniciosa durch eine Vergiftung hervorgerufen wird, und zwar wahrscheinlich vom Darm her. Stoffwechselprodukte einer vielleicht pathologischen Darmflora gelangen ins Blut, möglicherweise auch hervorgerufen durch Resorptionsstörungen im Darm, und verursachen eine Vergiftung der Blutbildungsstätten. Dadurch soll dann eine Hemmung der Blutbildung eintreten. Die anderen Erscheinungen der Perniciosa sind vielleicht nur Folgeerscheinungen des eingetretenen Knochenmarksschadens. Diese Theorie wurde von *Hunter*, *Gravitz* u. a. befürwortet und wird in Deutschland auch von *Seydewitz* vertreten. Die andere Theorie, die Reifungsstörungstheorie, sieht in der Perniciosa eine Krankheit, die in einer vielleicht auf erblichen Einflüssen beruhenden Minderwertigkeit der Blutbildungsstätten ihre Ursache hat und zu einer Störung der Ausreifung der Blutkörperchen führt. Ich werde auf diese Frage noch am Schluß dieser Abhandlung zurückkommen.

Einen großen Fortschritt in die Ätiologie der Perniciosa brachten die Versuche von *Castle*. Er ging von der Tatsache aus, daß bei Perniciosakranken eine Störung der Magensaftsekretion vorliegt. Besonders auffällig ist das Versiegen der Salzsäure- und Fermentproduktion. Vielleicht fehlt den Kranken im Magen ein Stoff, der mit der Blutbildung in Zusammenhang steht und der im Verlauf der Verdauung aus der Nahrung erst den blutbildenden Stoff entstehen läßt. Zur Prüfung dieser Annahme machte er folgenden Versuch: Er gab einem gesunden Menschen Muskelfleisch zu essen und heberte nach einiger Zeit den Mageninhalt aus. Diesen gab er einem Perniciosakranken ein und stellte überraschenderweise fest, daß der Kranke prompt eine Erholung seines Blutbildes aufwies. Da Magensaft und Muskelfleisch allein keine Wirksamkeit aufweisen und erst aus beiden zusammen das wirksame Agens entweder im Magen oder aber auch im Brutschrank entsteht, stellte *Castle* die folgende Theorie auf: Im Magen befindet sich normalerweise ein Stoff, der sog. „intrinsic“-Faktor, der aus der Nahrung, die einen „extrinsic“-Faktor enthält, das eigentliche Antiperniciosaprinzip bereitet. Im Magen von Perniciosakranken fehlt der „intrinsic“-Faktor, und daher kann bei ihnen der für die Blutbildung notwendige Stoff nicht entstehen. Es wurden auch noch folgende Bezeichnungen dafür eingeführt: Hämogen + Hämogenase gibt den eigentlich wirksamen Stoff, das Hämogen, wobei Hämogen den extrinsic- und Hämogenase den intrinsic-Faktor bezeichnet. Damit wird auch die von *Means* und *Richardson* sowie von *Sharp*, *Sturgis* u. *Isaacs* erkannte Wirkung von Magen bei der Perniciosa verständlich. Die Einnahme von Schweinemagen führt eben den Kranken gleichzeitig Hämogen und Hämogenase zu, wobei hier das Hämogen vielleicht aus dem Muskelfleisch des Magens stammt. Im Magen des Kranken entsteht dann das Hämogen.

Die Theorie von *Castle* ist nicht ohne Einwendungen geblieben. So müßte, wenn die Entfernung des Magens bei Versuchstieren erfolgt, bei diesen eine perniziöse Anämie hervorgerufen werden. Das ist aber i. allg. nicht der Fall. Auch die aus medizinischen Indicationen notwendig gewordene Entfernung des Magens, z. B. bei Geschwüren und Geschwülsten, hat bei den davon betroffenen Personen nur in sehr seltenen Fällen ein der Perniciosa vergleichbares Krankheitsbild hervorgerufen. Ja, man kann sogar vermuten, daß bei vielen dieser wirklich anämisch gewordenen Patienten auch ohne den Magenverlust eine Perniciosa aufgetreten wäre. Nach neueren Untersuchungen wird die Hämogenase auch noch in anderen Organen des Körpers, z. B. im Duodenum, sezerniert, und so wird die ohne Folgen verlaufende Entfernung des Magens verständlich. Eine andere Deutung der *Castleschen* Befunde wurde von *Greenopon* gegeben. Dieser glaubte festzustellen, daß gleichsam durch das Nahrungseiweiß eine Neutralisation des Pepsins erfolge,

das vorher das Antiperniciosaprinzip irgendwie verdeckt hätte. Wird nun das Pepsin ausgeschaltet durch die Bindung an Eiweiß, so tritt die Hämowirkung wieder auf. Die Annahme von *Greenspon* kann aber heute als überholt gelten, nachdem *Castle*, *Singer* u. *Wechsler* sowie *Flood* u. *West* nachgewiesen haben, daß die Ausfällung des Pepsins im Magensaft, z. B. durch alkalisiertes Casein, noch kein wirksames Präparat hervorruft. Ferner wurde festgestellt, daß auch entpepsinierter Magensaft erst mit Muskelfleisch das Häm bildet.

Durch die Arbeiten von *Castle* hat das Problem des Antiperniciosastoffes für den Chemiker eine weitere Erschwerung erfahren, da jetzt nicht ein, sondern gleich drei Stoffe der Aufklärung harren. Es scheint aber, daß die Dinge noch verwickelter sind. Vor dem eigentlichen Antiperniciosaprinzip sei deshalb erst einmal ausgeführt, welche Kenntnisse wir zurzeit über Hämogen und Hämogenase besitzen.

Von dem Hämogen oder extrinsic-Faktor ist heute bekannt, daß es sich um einen hitzebeständigen Stoff handelt, der irgendwie an das Muskelprotein gebunden zu sein scheint. Nicht jedes Eiweiß enthält den wirksamen Stoff, so ist Casein unwirksam, und sein Vorkommen in Hefeeiweiß und im Hühnerei ist zum mindesten zweifelhaft. Nach gewissen Bearbeitern soll das Hämogen mit 80%igem Alkohol ablösbar sein. Die Annahme von *Castle*, daß der Stoff etwas mit dem Lactoflavin zu tun haben könnte, ist heute erledigt. Zweifellos begegnet sich hier aber die Perniciosafage mit dem Vitaminproblem, und es ist nicht unwahrscheinlich, daß einer der weniger untersuchten B-Faktoren von Bedeutung sein wird.

Etwas mehr bekannt ist schon über den intrinsic-Faktor oder die Hämogenase. Es handelt sich hierbei um ein Enzym, das recht empfindlich ist und schon durch Erhitzen auf 45° zerstört werden soll. Es zeigt eine bemerkenswerte Reaktionsbreite (p_H 2—7, nach *Flood* u. *West* sogar bis 10). Von Pepsin und Trypsin wird es langsam angegriffen und ist sicher mit diesen Enzymen nicht identisch. *Lasch* konnte vor kurzem zeigen, daß sich das Enzym nicht im Magen von Perniciosakranken findet und daß man es nach Entfernung des Pepsins durch Casein + Alkali durch seine den Reststickstoffwert erhöhenden proteolytischen Eigenschaften nachweisen kann. Er empfiehlt seine Methode der Reststickstoffbestimmung nach Behandlung von Fleisch mit entpepsiniertem Magensaft zur Frühdiagnose der Pernicosa, da die Hemmung in der Magensaftsekretion sich bei Perniciosakandidaten schon vor Änderung des Blutbildes bemerkbar machen soll.

Vor der Behandlung des eigentlichen Antiperniciosastoffes, des Hämogens, sei gleich auf eine besondere Schwierigkeit des Problems aufmerksam gemacht.

Bisher ist es nicht gelungen, an Tieren ein Krankheitsbild hervorzurufen, das in allen Einzelheiten der menschlichen Pernicosa entspricht. Zwar gibt es eine Reihe von Tiertesten, die zur Prüfung des Hämogens empfohlen worden sind; sie haben sich aber bisher alle als nicht geeignet erwiesen. Man kann wohl heute behaupten, daß in den meisten Fällen durch sie nicht das Hämogen erfaßt wird oder zum mindesten nur ein Teil desselben, falls es sich um mehrere Stoffe handeln sollte. Als allein gültig kann daher immer noch nur der klinische Versuch gewertet werden. Aber auch damit hat es neuerdings Schwierigkeiten. Durch die Arbeiten von *Minot* und die Anwendung der Leberpräparate ist die Behandlung der Pernicosa eine relativ einfache Sache geworden, die von jedem Arzt durchgeführt werden kann. Die Patienten kommen daher nicht mehr in die Kliniken oder nur in komplizierteren Fällen, so daß es oft an Möglichkeiten fehlt, Präparate auszuwerten. Neben den mannigfachen Bedenken, die der Erprobung von Präparaten am Menschen an sich entgegen stehen, kommt noch der Mangel an geeigneten Versuchspersonen überhaupt.

So ist es nicht verwunderlich, daß trotz der großen zur Lösung des Problems aufgewandten Mühe das Ergebnis nicht befriedigend ist. Zu der gleichen Zeit, in der die Untersuchung der Vitamine und Hormone ihre Triumphe

feierte, zeigt, wie sich *Friedrich* vor einiger Zeit in seinem Artikel „Die Wirkstoffe zur Bekämpfung der perniziösen Anämie“ ausdrückte³⁾, die Perniciosaforschung nur ein Minimum von konkreten Ergebnissen. Wir sind heute noch nicht in der Lage, mit Sicherheit anzugeben, ob es sich bei dem Antiperniciosawirkstoff um einen oder mehrere Stoffe zusammen handelt. Während *Cohn*, *Minot* u. Mitarb. zunächst an eine sekundäre oder tertiäre Stickstoffbase glaubten, kann diese Ansicht heute wohl nicht mehr aufrechterhalten werden. Nach *Dakin* u. *West* handelt es sich um eine einzige Substanz, und zwar um ein den Albumosen nahestehendes Polypeptid, eine ähnliche Ansicht wird auch von *Laaland* vertreten. Andere Forscher, wie *Eisler*, *Hammarsten* und *Theorell*, nehmen zwei Faktoren an, von denen der eine vielleicht ein Polypeptid ist, das Reticulocytose und Erythropoiese nicht beeinflusst und mit E-Stoff bezeichnet wird. Seine Wirksamkeit erhält dieser Faktor erst durch den sog. R-Stoff, der Reticulocytose hervorruft, aber die Erythropoiese unbeeinflusst läßt. Erst beide Stoffe zusammen ergeben eine volle Remission des Blutbildes. Der R-Stoff, über dessen Natur nichts angegeben wird, soll durch das Natriumsalz der Thymusnucleinsäure ersetzbar sein.

Zu ähnlichen Ergebnissen kommt ein amerikanischer Forschungskreis um *Jacobson*. Diese Forscher haben das Antiperniciosaprinzip in drei Komponenten zerlegt, ein Polypeptid, über dessen Bedeutung eine gewisse Einstimmigkeit herrscht, und zwei niedermolekulare Stoffe, von denen der eine als l-Tyrosin erkannt worden ist; bei dem anderen Stoff handelt es sich um ein komplexes Purin, von dem die Bearbeiter annehmen, daß es mit den Pterinen der Insektenflügel Verwandtschaft hätte. Jede einzelne der Fraktionen war im klinischen Test unwirksam, erst alle zusammen ergaben eine volle Wirkung. Der Unterschied zu den Befunden von *Hammarsten*, *Eisler* u. *Theorell* beruht also nur darauf, daß die skandinavischen Forscher in ihren Versuchen Tyrosin und pterinähnlichen Stoff durch Thymusnucleinsäure ersetzen konnten.

Ganz andere Ergebnisse erhielt *Karrer*, der nach einer kurzen vorläufigen Mitteilung in seinen reinsten Präparaten einen erheblichen Phosphorgehalt (3,8%) festgestellt hat, ferner Adenin und eine Pentose. Er vermutet, daß das wirksame Prinzip vielleicht ein Nucleotid sein könnte. Seine Präparate waren hoch wirksam, 10—20 mg pro Tag ergaben eine völlige Wiederherstellung des Blutbildes. Diese Annahme steht im Widerspruch mit allen bisherigen Befunden, und *Dakin* u. *West* weisen ausdrücklich darauf hin, daß ihre reinsten Präparate Phosphor-Zucker und Purine nicht enthalten.

Da eine Reihe von Forschern der Ansicht ist, daß ein polypeptidartiger Stoff ein wesentlicher oder der wesentliche Faktor des Antiperniciosaprinzips ist, seien zuerst einmal die Eigenschaften dieser Verbindung behandelt, folgend den Angaben von *Dakin* u. *West*, die genauere Angaben über ihr sog. Anahäm in gemacht haben. Danach handelt es sich um einen den Albumosen nahestehenden Stoff, der viele, aber nicht alle Eigenschaften dieser Körperklasse zeigt.

Er ist löslich in Wasser und 70%igem Alkohol, nicht löslich in wasserfreiem Alkohol; in organischen Lösungsmitteln wie Äther, Chloroform, Aceton u. a. ist er unlöslich. Gegen Erwärmen ist das Anahäm verhältnismäßig stabil, bei 70° tritt keine Inaktivierung ein, und auch kurzes Erwärmen auf 100° wird vertragen. Von Ammoniumsulfat wird es bei Halbsättigung schon teilweise ausgesalzen, bei Zweidrittelsättigung ist die Abscheidung vollkommen. Trotzdem soll das Molekulargewicht nur 2000—5000 betragen, diese Zahlen sind aus der

³⁾ Medizin und Chemie, Bd. 3 der Abhandlungen aus den Mediz.-chem. Forschungstätten der I. G. Farbenindustrie (Leverkusen 1936).

Porenweite von Filtrationsversuchen ermittelt. Es wird nicht gefällt von Ferrocyanwasserstoffsäure, Ferrisulfat, Kupfersulfat, Bleiacetat, Metaphosphorsäure, Rufiansäure und Trichloressigsäure in verdünnter Lösung. Dagegen liefert es Niederschläge mit Phosphorwolframsäure, Pikrinsäure, Flaviansäure, Rhodanilsäure, Reineckesalz, Tannin und Uranylacetat. Die Biuretprobe der Substanz ist negativ oder höchstens schwach positiv. Die spezifische Drehung liegt bei etwa -100° . Durch verd. Alkali tritt schnelle Inaktivierung ein, die durch Racemisierung der das Anahämin aufbauenden Aminosäuren gedeutet wird. Enzyme scheinen keine oder nur sehr geringe Wirkung zu zeigen, jedenfalls ist bisher kein proteolytisches Ferment bekanntgeworden, welches das Hämon zu zerstören vermocht hätte. Das Anahämin wird von Kohle adsorbiert und durch Phenol wieder eluiert. Die Analyse des amorphen Materials von Dakin u. West ergab folgende Werte:

C 50—51,4, H 7—7,2, N 15,2—15,4, S fehlt, NH_4 0,4—0,5, nach Hydrolyse NH_4 10,6—10,8. Auffällig und bemerkenswert ist der geringe Gehalt an freien Aminogruppen. Die Hydrolyse ergab nur Aminosäuren, von denen folgende bestimmt wurden:

Arginin 14%, Lysin 5%, Leucin 15%, Oxyprolin 10—14%, Asparaginsäure 41—45%, Glykokoll 10%, wahrscheinlich ist auch noch Prolin und Oxyglutaminsäure in kleinen Mengen vorhanden, Glucosamin fehlt. Bemerkenswert ist ferner vielleicht noch, daß das Anahämin durch Schwermetallsalze inaktiviert wird, die daher zur Anreicherung nicht brauchbar sind. Anscheinend tritt dabei eine Oxydation ein. Die Wirksamkeit der reinsten Präparate von Dakin u. West war etwa 30—40 mg pro Tag, die zu einer vollkommenen Remission notwendig sind, während schon der dritte Teil davon eine Vermehrung der Reticulocyten hervorbringt. Da von anderer Seite verschiedentlich behauptet worden ist, daß noch wirksamere Präparate zu gewinnen sind, ist möglicherweise auch damit zu rechnen, daß das Anahämin durch niedriger molekulare Inhaltsstoffe der Leber noch aktiviert werden kann. Das Anahämin ist übrigens auch im Handel und hat sich anscheinend gut bewährt.

Von den Tierversuchen, die zur Prüfung der Leberpräparate auf ihre antianämische Wirkung empfohlen worden sind, wurde das Verfahren von Whipple anfangs schon erwähnt; daß es nicht geeignet sein konnte, zeigt schon die Feststellung, daß bei der Perniciosa Fleisch ohne Wirkung ist, während es bei den durch Blutentziehung anämisch gemachten Hunden erfolgreich war. Eine weitere Reihe von Tiertesten beruht auf der Auslösung eines vermehrten Blutzerfalls durch Einverleibung von Blutgiften, wie Saponine, Phenylhydrazin, Hydroxylamin, Nitrobenzol, Toluylendiamin, Sulfonal, Bleisalze u. a. Hierher gehört wohl auch die Saponin-Kollargol-Anämie von Zips u. Gottlebe. Daß auch diese Tests bisher zu keinem brauchbaren Ergebnis geführt haben, ist zu verstehen, da die Perniciosa ja nicht vorwiegend durch einen vermehrten Blutzerfall, sondern wahrscheinlich durch eine Störung der Reifung und Ausschüttung der Blutzellen hervorgerufen wird. Zwar gehen die Blutzellen des Perniciosakranken schneller zugrunde als die von gesunden Personen; das liegt aber daran, daß das Knochenmark später viel unreife Blutzellen in das Blut schickt, die dann eine weniger lange Lebensdauer aufweisen. Es wäre auch noch der sog. Methämoglobintest von Duisberg zu nennen, der eine Methämoglobinbildung durch Leberpräparate in vivo und vitro als charakteristisch ansah. Auch hat man versucht, die Hämolyse im Reagenzglas durch Leberextrakte zu beeinflussen.

Andere Tierteste gründen sich auf die schon erwähnte Vergiftungstheorie der Perniciosa, nach der giftige Stoffwechselprodukte von Darmparasiten oder Bakterien für die Entstehung der Krankheit verantwortlich zu machen sind. So hat man festgestellt, daß durch den Bacillus Welchii bei Tieren eine Anämie erzeugt werden kann, ferner sei hier die sog. Bartonellenanämie der Ratten erwähnt, bei diesen Tieren nach Milzentfernung auftritt. Alle diese Versuche aber haben bisher nicht weiter geführt, vermutlich, weil die Giftstoffe der erwähnten Erreger nur hämolytisch auf die Erythrocyten einwirken, nicht aber die Blutbildungsgastätten angreifen. Von Singer ist der sog. Ratten-Reticulocyten test ausgearbeitet worden, der die Vermehrung der Reticulocyten bei gesunden Tieren als Test für die Wirksamkeit einer zu prüfenden Substanz empfiehlt. Aber auch hiergegen lassen sich erhebliche Einwände machen. Einmal zeigen viele Tiere schon spontan bedeutende Veränderungen in ihrem Reticulocytengehalt, und dann wirken in diesem Test auch solche Stoffe vermehrend auf die Zahl der Reticulocyten, die bei der Perniciosa sicherlich nicht von ausschlaggebender Bedeutung sind. So kann man z. B. durch Arsen oder Histidin-Tryptophan-Gemische bei Ratten eine Reticulocytenkrise hervorrufen. Immerhin scheint der Test zur Prüfung auf Knochen-

marksbeeinflussung überhaupt mit großer Vorsicht brauchbar. Auf andere, ganz unspezifische Tests sei hier nicht weiter eingegangen.

Dagegen müssen noch Versuchsanordnungen behandelt werden, die sich auf die Tatsache gründen, daß sich bei Tieren durch besondere Diät ein anämisches Krankheitsbild erzeugen läßt. Diese Anämien sind in ihrer Ätiologie und in ihrem Verhalten sicher verschieden von der menschlichen Perniciosa, da sie durch Änderung der Ernährung leicht geheilt werden können. Wills, Clutterbuck u. Evans fütterten Rhesusaffen mit einer Diät aus poliertem Reis, Weißbrot, Margarine, Salzmischung, Lebertran, Eisensalz, einem Fullererdeadsorbat aus Reiskleie als Vitamin-B₁-Zusatz und ferner täglich einem Apfel, einer Apfelsine oder Tomate. Dabei entwickelten die Tiere innerhalb mehrerer Monate eine Anämie, die weitgehend der makrocytischen tropischen Anämie des Menschen glich. Es ist nun besonders bemerkenswert, daß bei dieser Anämie Anahämin von Dakin u. West, das bei Perniciosakranken zweifellos wirkt, ganz ohne Einfluß war. Ebenso waren die Vitamine B₁, B₂ und Tyrosin ohne Wirkung. Dagegen sind roher Leberextrakt, Hefeextrakt und auch Campolon sehr gut wirksam. Die Forscher schließen aus ihren Versuchen, daß in den genannten Materialien ein anscheinend noch unbekannter Faktor vorliegt, der vielleicht der Vitamin-B-Gruppe zugehört. Aus einigen Befunden äußern sie die Vermutung, daß das Anahämin diesen unbekannten Faktor in seiner Wirkung vielleicht unterstützt, allein aber sicher wirkungslos ist. Die Beziehungen dieses Anämiefaktors zu dem extrinsischen Faktor von Castle sind unbekannt.

Ein anderer Test baut sich auf der sog. Milchanämie auf, die an jungen Ratten in einem gewissen Alter durch alleinige Verfütterung von Ziegen- oder Kuhmilch ausgelöst werden kann. Nachdem schon vorher amerikanische Bearbeiter sich mit dieser Anämieform befaßt hatten, wurde sie von Rominger u. Bomskov (vor allem die Ziegenmilchanämie) zur Prüfung von Leberpräparaten auf antianämische Wirkung an jungen wachsenden Ratten empfohlen. Jacobson verwendet einen Tiertest, der mit Meer-schweinchen arbeitet, die auch eine bestimmte Diät erhalten. Es seien nun kurz die Ergebnisse unserer Untersuchungen mitgeteilt, die in Gemeinschaft mit dem Göttinger Mediziner Dr. H. J. Wolf durchgeführt wurden und die sich mit der Milchanämie von Rominger u. Bomskov befassen. Es gelang uns nicht, entsprechend den Angaben von Rominger u. Bomskov, bei jungen Ratten einen Unterschied der durch Kuh- und der durch Ziegenmilch verursachten Anämie festzustellen. Beide Anämien reagieren in gleicher Weise auf Leberbehandlung und auf Zuführung von Eisen- und Arsenpräparaten. Das gute Ansprechen der Milchanämien auf Leberextrakte schien sie uns aber doch bedingt geeignet zu machen, um sie zur Prüfung auf antianämische Wirkstoffe heranzuziehen.

Ausgehend von Pernämyl, dem Leberpräparat der Firma Degewop, stellten wir fest, daß das wirksame Prinzip sich zum größten Teil in der Purinfraction ansammelt. Wurde dieses Material perniciosakranken Menschen verabfolgt, so erwies es sich völlig wirkungslos. Es zeigte sich also bald, daß der Rominger-Bomskov-Test einen anderen Stoff erfaßt, als zur Heilung der Perniciosa benötigt wird. Es schien uns damals aber doch wichtig festzustellen, welcher Natur dieses wirksame Prinzip wäre, da schließlich die Möglichkeit nicht auszuschalten war, daß der Substanz neben anderen auch bei der Perniciosa Bedeutung zukäme. Zu dieser Zeit hatte Koschava einen neuen Harnfarbstoff isoliert, der sich ebenfalls in der Purinfraction fand und der mit Uropterin bezeichnet wurde. Er sollte wahrscheinlich mit dem Xanthopterin der Schmetterlingsflügel identisch sein. Da sich unser wirksamer Stoff auch im Harn fand, schien es wichtig, Uropterin im Milchanämie-Test zu prüfen. Koschava hatte auch berichtet, daß Uropterin in der Leber vorkommt, ein weiterer Grund, dieses Material zu prüfen. Wir waren sehr erstaunt festzustellen, daß das Uropterin mit 1γ pro Tag und Tier (bei der Ratte) eine erhebliche Erythrocytenvermehrung hervorzubringen vermochte, während die Kontrolltiere während dieser Zeit mit ihren Zellwerten weiter heruntergingen. Prof. Schöpf überließ uns dann freundlicherweise auch Xanthopterin, Leukopterin und Guanopterin aus Schmetterlingen, die sich alle als mehr oder weniger wirksam herausstellten. Die erythropoietische Wirkung des Harns dürfte zum mindesten teilweise auf seinem Uropterin gehalt beruhen.

Einige Zeit später wurde uns die Arbeit von Jacobson u. Mitarb. zugänglich, der ein komplexes Purin aus Leber isoliert hatte, von dem er eine Verwandtschaft mit den Pterinen der Insektenflügel annahm. Es sollte allerdings mit keinem der bis dahin bekannten Pterine identisch sein. Dieser Stoff sollte bei diätanämischen Meer-schweinchen Reticulocyten vermehrend sein und einen Teilfaktor des Antiperniciosaprinzip darstellten. Mit l-Tyrosin und einem Polypeptid

sollte er die menschliche Perniciosa heilen. Wir haben daraufhin auch Tyrosin im Milchanämie-Test geprüft und ebenfalls wirksam befunden. Da uns natürlich das *Jacobson'sche Leberpterin* sehr interessierte, haben wir es nach seinen Angaben hergestellt. Es zeigte sich, daß das Rohmaterial in der Tat mitunter recht gut wirksam war, bei der Reinigung aber verlor sich die Wirkung ganz. Wir erhielten schließlich reines Xanthin, dem keine Wirksamkeit zukommt. Ob in dem *Jacobson'schen* Material ein Pterin vielleicht als Verunreinigung enthalten ist, vermögen wir noch nicht mit Sicherheit zu sagen, immerhin erscheint beachtenswert, daß alle einfachen Purine, die wir geprüft haben, auf das Blutbild keinen Einfluß zeigen. Es wurden untersucht Xanthin, Hypoxanthin, Adenin, Guanin, 1-Methylxanthin, 9-Methylxanthin, 1,7-Dimethylxanthin und 7-Methylguanin. Pterine und Tyrosin sind auch im *Singerschen* Reticulocyten-test sehr gut wirksam, so daß ein Einfluß dieser Stoffe auf das Knochenmark jetzt in drei verschiedenen Tier-testen beobachtet worden ist. Für das sog. Leberpterin hat *Jacobson* eine Wirksamkeit von 10000000 Meerschweinchen-einheiten pro Gramm festgestellt, während er für Tyrosin 16700000 Einheiten ermittelte. Leider ist bisher in der Literatur nicht festzustellen, wie diese Werte erhalten worden sind und was unter einer Meerschweinchen-einheit zu verstehen ist. In diesem Zusammenhang wäre noch darauf hinzuweisen, daß sowohl Pernämyl als auch Campolon freies Tyrosin enthalten, das man durch Butylalkoholextraktion gewinnen kann.

Es mag in diesem Zusammenhang noch auf einige Stoffe hingewiesen werden, die auch mit der Blutbildung in Beziehung gebracht werden. Nach Arbeiten japanischer Forscher läßt sich bei Ratten durch tryptophanfreie Diät eine Anämie erzeugen, die durch Zulage dieser Aminosäure zur Diät wieder behoben werden kann. *Verzár* und *Matsuo* glauben, daß dem Bilirubin eine wichtige Rolle als Regulator der Erythrocytenzahlen zukäme, eine Erhöhung des Bilirubinspiegels im Blut soll sofort eine Erhöhung der Erythrocytenzahlen bewirken. Auf das angebliche Vorkommen eines thermostabilen erythropoetischen Hormons im Hypophysenvorderlappen sei ferner hingewiesen (*Flaks, Himmel, Zlotnik*). Weiter darf auch nicht die starke Beeinflussung der Blutbildungsstätten durch Eisenpräparate bei einigen Anämieformen (nicht oder kaum bei der Perniciosa) vergessen werden, bei der angeblich auch die Darreichungsform des Eisens, zwei- oder dreiwertig, Bedeutung haben soll. Von einigen Forschern wird der zweiwertigen Form des Eisens entschieden der Vorzug gegeben. Ohne zu dieser Frage Stellung nehmen zu wollen, sei erwähnt, daß bei der Milchanämie der Ratten nach *Rominger-Bomakov* Eisenpräparate gleich welcher Wertigkeit Heilung erzielen. Eisen bringt dabei auch eine Vermehrung des Hämoglobins hervor, während Pterine und Tyrosin nur die Zellbestandteile vermehren. Es scheint daher nicht ausgeschlossen, daß die Milchanämie mindestens teilweise eine Eisenmangelanämie ist. Damit stimmt überein, daß die Milch sehr arm an Eisen ist. Die oft behauptete Wirkung von Kupfer wird heute durch eine Mobilisierung der Eisenreserven gedeutet. Bei der Milchanämie haben wir mit ihm keine Wirkung erzielen können.

Da sich bisher alle Tierteste zur Bestimmung des Antiperniciosaprinzip als nicht geeignet erwiesen haben, haben wir uns bemüht, einen neuen Test zu schaffen, da uns nur dann eine fruchtbare Weiterarbeit möglich schien. Ausgehend von dem Gedanken, daß die Perniciosa durch Giftstoffe bakteriellen Ursprungs mit verursacht werden könnte, haben wir Kaninchen, die besonders empfindlich gegen Blutgifte aller Art sind, mit einem nicht eiweißartigen Toxin aus Typhusbakterien behandelt. Es tritt dann bei diesen Tieren nach kurzer Zeit eine schwere Anämie auf, die so lange besteht, wie Typhustoxin injiziert wird. Nach dem Aufhören der Toxininjektionen tritt nach kurzer Zeit Wiederherstellung des normalen Blutbildes ein, die von einer starken Thrombocyten- und Reticulocytenkrise eingeleitet wird. Die gleiche Normalisierung des Blutstatus kann aber auch durch Behandlung mit Leberextrakten erreicht werden, trotz weiterer Zuführung von Typhustoxin. Es tritt dann ähnlich wie bei der perniciosen Anämie nach etwa 8–10 Tagen eine ausgesprochene Reticulocytenkrise auf, der schließlich eine völlige oder fast völlige Wiederherstellung des Blutbildes folgt. Es ist weiter bemerkenswert, daß die Typhusanämie bei längerer Dauer häufig zum Verschwinden von Lab, Pepsin und Salzsäure im Magen der Versuchstiere führt; weiter beginnt später auch eine vermehrte Urobilinausscheidung, die bekanntlich auch für die Perniciosa bezeichnend ist. Es soll nun natürlich nicht behauptet werden, daß die Perniciosa

vielleicht durch einen verkappten Typhus hervorgerufen wird. Wir haben das Typhustoxin deswegen gewählt, weil bei ihm besonders eine weitreichende Ähnlichkeit mit der Wirkung des sog. Perniciosagiftes zu erwarten war. Bei beiden kommt es nämlich zu Anämie, Thrombopenie und Leukopenie, während sonst die bakteriellen Infekte, wenn sie schon eine Anämie hervorrufen, zu einer Leukocytenvermehrung führen.

Wenn man sich das Knochenmark solcher mit Typhustoxin behandelten Kaninchen ansieht, so findet man bei ausgeprägter Anämie eine starke Vermehrung unreifer Bildungszellen der Erythrocyten und Leukocyten, unter Rückgang der reifen Formen. Man wird unwillkürlich zu der Auffassung geführt, daß hier eine Reifungs- und vielleicht dann auch Ausschwemmungssperre aus den Blutbildungsstätten besteht, die durch das Toxin hervorgerufen wird. Es liegt also nicht eine verminderte Bildung von Blutzellen an sich vor, sondern die Zellen verharren auf einem unreifen Zustand und können das Knochenmark nicht in der notwendigen Weise verlassen. Dafür spricht weiter, daß nach dem Absetzen der Typhustoxininjektionen eine äußerst rasche Vermehrung der Reticulocyten erfolgen kann. Ähnliche Bilder bietet auch das Knochenmark von Perniciosakranken. Die Wirkung des Antiperniciosastoffes besteht daher möglicherweise in einer Entgiftung des noch hypothetischen Perniciosagiftes und Aufhebung einer Knochenmarksperre. Es ist ferner bedeutungsvoll, daß Pterine und Tyrosin, allein wie zusammen, bei der Typhusanämie wirkungslos sind. Dagegen hilft hier eine Leberfraktion, die das Anahämin von *Dakin* u. *West* enthält.

Wir vermuten, daß die Wirkung von Leberpräparaten vielleicht zweifacher Natur ist, einmal vorzugsweise entgiftend auf das hypothetische Perniciosagift durch Hämon und weiter anregend zu vermehrter Zellbildung durch Stoffe, die entweder zum Aufbau der Blutbestandteile benötigt werden oder einen Reiz auf die Blutbildungsstätten ausüben. Zu den letzteren Stoffen gehören Tyrosin, vielleicht Pterine und weitere noch unbekannte Faktoren.

Daß die Wirkung des Hämons möglicherweise vorwiegend eine Entgiftung ist, läßt sich noch von einer anderen Seite her stützen. Es ist bekannt, daß gerade die Leber das Organ des Körpers ist, in dem die Unschädlichmachung von Giften aller Art durchgeführt wird. Erinnert sei an die Kupplung von Phenolen mit Glucuronsäure, die Bildung von Thioäthern mit Cystein, die Verknüpfung von Benzoesäure mit Glykokoll u. a. Man sollte daher auch erwarten, daß sich ein solches entgiftendes Prinzip wie das Hämon gerade in der Leber findet und dort gespeichert wird, wie es in der Tat der Fall ist. Es mag hier noch erwähnt werden, daß nach *Wakerlin* Harn perniciosakrankter Patienten einen toxischen Stoff enthält und daß die Annahme eines besonderen Perniciosagiftes der Medizin lange geläufig ist. Es ist schon oft versucht worden, das sog. Perniciosagift nachzuweisen, bisher allerdings noch ohne Erfolg. Daß die Entgiftung durch Hämon sicherlich ein komplizierter Vorgang und nicht mit einer einfachen chemischen Reaktion zu erklären ist, zeigt z. B. folgender Versuch: Führt man bei einem Kaninchen vor der Toxinbehandlung eine tägliche Injektion von Leberextrakten durch, so gelingt es nicht, die Typhustoxinanämie zu verhindern. Auch bei gleichzeitiger Injektion von Toxin und Leberpräparaten kommt es erst zur Anämie, die anschließend geheilt wird.

Wenn man das gesamte vorliegende Material auf dem Gebiet der Anämieforschung durchsieht, so kommt man zu dem Schluß, daß eine Einteilung der Anämien nach ätiologischen Gesichtspunkten möglich ist. 1. Anämien, die durch erhöhten Bluterfall oder Blutentziehung entstehen. Bei ihnen ist im wesentlichen die Regeneration nicht gestört, es können aber nicht so schnell Zellelemente nachgeliefert werden, wie zur Herstellung eines normalen Blutbildes notwendig wäre. Dazu gehören die Anämien durch hämolytische Gifte, Saponine, Phenylhydrazin u. a., sowie durch Blutentnahme. Sie sind als Test für Leber-

präparate auf Antiperniciosawirkung ungeeignet. 2. Anämien auf der Grundlage eines Nährschadens. Solche können entstehen durch Eisenmangel, Fehlen des extrinsic-Faktors, tryptophanarme Ernährung u. a. Dazu gehören die makrocytische tropische Anämie, die Milchanämie, die verschiedenen Diätanämien usw. Auch diese Gruppe von Anämien ist als Perniciosatest nicht brauchbar, da die Zahl der für die Blutbildung notwendigen Ernährungsfaktoren unbekannt ist. 3. Anämien durch Blockierung der Blutbildungsstätten, insbes. des Knochenmarks. Sie werden hervorgerufen einmal durch mangelnde Bildung des intrinsic-Faktors (Hämogenase) oder Überangebot von Giftstoffen für das Knochenmark, so daß die vorhandene Menge an Hämoglobin nicht zur Aufhebung der Sperre ausreicht (Perniciosa, Typhusanämie, vielleicht die Botrioccephalusanämie u. a.).

Man könnte gegen die Zusammenfassung der Perniciosa und Typhusanämie einwenden, daß letztere ja keinen irreparablen Schaden setzt, sondern nach Aufhören der Toxininjektionen wieder abklingt. Dagegen besteht bei der Perniciosa eine Primärerkrankung, die auch durch Leberpräparate nicht beseitigt werden kann. Dazu ist zu sagen, daß wahrscheinlich bei der Perniciosa noch eine Funktionsstörung auf konstitutioneller Grundlage hinzukommt, vielleicht derart, daß im Darm sich eine pathologische Darmflora entwickeln kann. Ob dabei die Minderproduktion

von Hämogenase oder das ungehemmte Einströmen von Giftstoffen das ausschlaggebende Moment ist, sei vorerst dahingestellt. Nach den Befunden bei der Typhusanämie gewinnt man allerdings mehr den Eindruck, daß das Überangebot an Toxin gleichzeitig auch zu verminderter Magensekretion führt und so fortlaufend eine Verschlimmerung des anämischen Zustandes herbeigeführt wird. Dann darf man aber auch nicht außer acht lassen, daß die Perniciosa eine Krankheit ist, die sich i. allg. über viele Monate entwickelt, während die experimentelle Typhusanämie nur nach Wochen zählt. Man gewinnt nach den bisherigen Befunden den Eindruck, daß, je länger die Typhustoxinanämie dauert, desto ähnlicher das Erscheinungsbild mit dem der menschlichen perniziösen Anämie wird.

Wenn wir auch nicht mit Sicherheit sagen können, daß der neue Typhusanämietest wirklich einen Test auf das Antiperniciosaprinzip darstellt, so scheinen uns die bisherigen Befunde zum mindesten aussichtsreich. Wenn man die vielen Enttäuschungen auf diesem Gebiet kennt, so wird man sehr vorsichtig. Ich kann heute nur sagen, daß wir hoffen, mit diesem Test auf den richtigen Wege zu sein. Mit der Gewinnung eines brauchbaren Tiertestes kann man erwarten, daß sich auch ein schnellerer Fortschritt auf dem Gebiet der Erforschung der Wirkstoffe der Leber gegen perniziöse Anämie einstellen wird. [A. 11.]

Zur Bestimmung der Bindungsart in Adsorptionsmitteln¹⁾

Von Dozent Dr. R. JUZA, Dipl.-Ing. R. LANGHEIM und Dipl.-Ing. H. HAHN

Chemisches Institut der Universität Heidelberg

Eingeg. 3. Mai 1938

Die neueren Anschauungen über Adsorptionsvorgänge unterscheiden eine physikalische und eine chemische Adsorption. Die sehr mannigfaltigen Vorgänge bei diesen Prozessen sind mit Hilfe vieler Methoden untersucht worden. Zunächst mit den klassischen Methoden der Gleichgewichtsdruckmessung und der Bestimmung der Adsorptionswärmen. In neuerer Zeit wurde u. a. auch die Beeinflussung der Elektronenemission von Metallen²⁾, der Lichtabsorption des adsorbierten Stoffes³⁾ und der Änderung der elektrischen Leitfähigkeit von festen Oberflächen bei der Adsorption von Sauerstoff⁴⁾ herangezogen. Untersuchungen der Elektronenbeugung an Oberflächen⁵⁾, die mit einem adsorbierten Stoff bedeckt waren, gaben in vielen Fällen unmittelbaren Einblick in den Aufbau solcher Oberflächen.

Frühere tensimetrische Untersuchungen über die Einwirkung von Schwefel auf Kohlen verschiedener Art⁶⁾ hatten uns einige eigene Beobachtungen über das Ineinandergreifen von chemischer und physikalischer Adsorption gebracht. Wir haben uns nun die Frage vorgelegt, ob nicht die adsorbierten Stoffe infolge der besonderen Bedingungen, unter denen sie sich an den Oberflächen von festen Adsorbentien befinden, in gewissen Fällen eine andere magnetische Suszeptibilität haben als die freien Stoffe und ob man nicht, wenn solche Effekte vorhanden sind, etwas über die Art der Bindung der flüchtigen

Komponente an den Oberflächen fester Stoffe aussagen kann. In einer vorläufigen Mitteilung wurden einige Versuchsergebnisse veröffentlicht, die diese Frage zu bejahen schienen⁷⁾. Weitere Versuche, über die im folgenden berichtet werden soll, die mit etwas verbesserten Methoden und unter stärkerer Berücksichtigung störender Einflüsse durchgeführt worden sind, schließen sich diesen Ergebnissen an.

Es sollen drei Systeme besprochen werden: Die Adsorption von Brom durch aktive Kohle, von Brom durch aktive Kieselsäure und die Adsorption von Sauerstoff durch aktive Kohle. In allen diesen Fällen wurde festgestellt, daß die magnetische Suszeptibilität des Adsorbates (z. B. Kohle plus Brom) nicht mit der Suszeptibilität übereinstimmt, die man nach der Mischungsregel aus den Suszeptibilitäten des Adsorbens (Kohle) und des Adsorptivs (Brom) berechnet.

Bei den Untersuchungen wurden zwei Meßmethoden verwendet: Mit einer magnetischen Waage nach Gouy⁸⁾ wurden die in zylindrischen Röhrchen eingeschlossenen Adsorbentien vor und nach der Adsorption gemessen. In einer zweiten Apparatur, die an anderer Stelle beschrieben werden soll, wurde die Messung des Adsorbens direkt in dem zu adsorbierenden Gas durchgeführt.

1. Kohle—Brom.

Die Untersuchung des Systems Kohle—Brom sei etwas ausführlicher beschrieben; vor allem soll auch besprochen werden, inwiefern der beobachtete Effekt durch Versuchsfehler gestört werden kann.

¹⁾ R. Juza u. R. Langheim, Naturwiss. 25, 522 [1937].

²⁾ Die Arbeitsweise schließt sich an die Angaben von W. Klemm in „Magnetochemie“ 1936, S. 50 an.

¹⁾ Nach einem Vortrag auf dem X. internationalen Kongreß für Chemie in Rom am 16. Mai 1938.

²⁾ I. Langmuir, Physic. Rev. 22, 357 [1923].

³⁾ J. H. de Boer u. J. F. H. Custers, Z. physik. Chem. Abt. B. 21, 208 [1933].

⁴⁾ J. H. de Boer u. H. H. Kraak, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 56, 1103 [1937].

⁵⁾ C. J. Davison u. L. H. Germer, Physic. Rev. 20, 705 [1927].

⁶⁾ R. Juza u. W. Blanke, Z. anorg. allg. Chem. 210, 81 [1933].