

Ueber die quantitativen Beziehungen des Protagon's zum Nervenmark.

Von

A. Noll.

(Aus dem physiologischen Institut zu Marburg.)

(Der Redaction zugegangen am 13. Mai 1899.)

Es wäre für die Untersuchung des normalen wie krankhaft veränderten Nervensystems von Bedeutung, wenn das Nervenmark welches einen hervorragenden Antheil an dem Aufbau des Nervengewebes nimmt, auch auf chemischem Wege genau bestimmt werden könnte. Man müsste dahin gelangen, mit exacten chemischen Methoden seine Mengenverhältnisse ziffernmässig auszudrücken und physiologische wie pathologische Vorgänge in ihm ihrem stofflichen Wesen nach zu ergründen. Auf diese Weise würde der anatomischen Untersuchung dieser Materie eine wesentliche Ergänzung zu Theil. Denn diese vermag nur über die Vertheilung des Nervenmarks im Ganzen und seine Bauverhältnisse im Einzelnen Aufschluss zu geben. Vor Allem da, wo sich bei degenerativen Vorgängen in ihm Formveränderungen mikroskopisch nachweisen lassen, ist ein Hand-in-Hand-gehen der anatomischen mit der chemischen Untersuchung unerlässlich.

Um diesem Ziele näher zu kommen, bietet das Protagon einen Angriffspunkt. Es ist durch die Untersuchungen nämlich, welche auf die Reindarstellung dieses Körpers abzielten, wahrscheinlich gemacht, dass das Protagon im Nervensystem nur dem Nervenmark zukommt, und zwar anscheinend in beträchtlicher Menge. Wenn diese Annahme richtig ist, so müssen Bestimmungen des Protagon's sich ohne Weiteres auf

das Nervenmark übertragen lassen. Eine Methode zur genauen quantitativen Bestimmung dieses Körpers existirt jedoch bis jetzt noch nicht. Baumstark¹⁾ hatte den Versuch gemacht, das Protagon neben den anderen Bestandtheilen des Nervengewebes an Gehirnen von Pferden zu bestimmen. Er berechnete es aus der Gewichtsabnahme, welche die mit kaltem Aether extrahirte und dann mit kaltem Alkohol behandelte Gehirnmasse nach Erschöpfung mit Alkohol bei 45° erfuhr. Genauere Resultate aber können auf diesem Wege, wie Baumstark selbst zugibt, nicht erreicht werden.

Ich versuchte deshalb in anderer Weise das Protagon quantitativ zu bestimmen und theile im Folgenden die Methode sowie einige mit ihr am Nervensystem angestellte Untersuchungen mit.

Zuvor möchte ich ein Wort zu der Frage bemerken, inwieweit das Protagon als ein chemisches Individuum zu betrachten ist. Dass das Protagon kein Gemenge aus Lecithin und Cerebrin darstellt, wie es entgegen der ursprünglichen Auffassung Liebreich's von Diakonow²⁾ und Anderen betrachtet worden war, ist durch die Untersuchungen Gamgee's und Blankenhorn's, Baumstark's, A. Kossel's und Freytag's und Ruppel's erwiesen. Man betrachtet demgemäss jetzt das Protagon als einen einheitlichen chemischen Körper, ohne indessen seine Constitution genau zu kennen. Er ist dadurch charakterisirt, dass man erst nach eingreifender Spaltung neben anderen Zersetzungsprodukten die Cerebroside: Cerebrin, Kerasin and Encephalin, aus ihm erhält.

Aber es ist durch A. Kossel und Freytag³⁾ in Frage

¹⁾ Baumstark. Ueber eine neue Methode, das Gehirn chemisch zu erforschen. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. IX, S. 194.

²⁾ Die Litteratur über diese Streitfrage findet sich ausführlich bei Ruppel: „Zur Kenntniss des Protagons“. Zeitschr. f. Biologie Bd. XXXI, S. 86, zusammengestellt. Ich verweise auf dieselbe sowie bezüglich der Einwände Thudichum's auf dessen Schriften: Grundzüge der anatom. u. klin. Chemie, 1886 und: Ueber das Phrenosin. Journal f. prakt. Chem. N. F. 53, S. 49.

³⁾ Kossel und Freytag. Ueber einige Bestandtheile des Nervenmarks. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. XVII, S. 431.

gestellt worden, ob es nur ein Protagon gäbe. Denn die verschiedenen Autoren haben bei der Analyse ihrer Protagonpräparate etwas abweichende Zahlen erhalten, und vor Allem enthielten die Präparate Kossel's und Freytag's Schwefel, während Ruppel ein schwefelfreies Präparat analysirte. Es ist hierdurch wahrscheinlich gemacht, dass nicht nur ein Protagon von constanter elementarer Zusammensetzung existirt, sondern dass es deren mehrere gibt, so wie auch verschiedene Lecithine vorkommen. Und zwar könnte dies darauf zurückgeführt werden, dass jedesmal entweder nur das eine oder ein anderes der Cerebroside an dem Aufbau eines Protagons theilnähme. Diese Möglichkeit muss bei den vorliegenden Untersuchungen in Betracht gezogen werden. Es ist jedoch deshalb nicht die Beschränkung gegeben, dass die von mir erhaltenen Werthe, welche sich auf das meinen Untersuchungen zu Grunde gelegte Protagon beziehen, nicht ohne Kritik verallgemeinert werden dürften.

Methode der quantitativen Bestimmung des Protagons.

Die Methode beruht darauf, das Protagon aus dem Reductionsvermögen der in ihm enthaltenen reducirenden Substanzen beim Kochen mit Fehling'scher Lösung zu bestimmen, analog dem Verfahren, welches zuerst von Fehling zur quantitativen Bestimmung der Zuckerarten eingeschlagen wurde. Dass man aus dem Protagon reducirende Substanzen in beträchtlicher Menge abspalten kann, war zuerst von Baeyer und Liebreich²⁾ bemerkt worden. Später vermochte Thierfelder³⁾ den aus dem Cerebrin zu gewinnenden reducirenden Körper als Galaktose zu erkennen. Dagegen ist die reducirende Atomgruppe, welche das Kerasin enthält, noch nicht unter-

1) Herr Dr. Ruppel hatte bereits früher in Fortsetzung seiner Untersuchungen über Protagon die Absicht, auf diese Weise das Protagon zu bestimmen, und auch damit bereits begonnen.

2) Baeyer und Liebreich, Virchow's Archiv, Bd. XXXIX, S. 183 (1867).

3) Thierfelder, Ueber die Identität des Gehirnzuckers mit Galaktose. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. XIV, S. 209.

sucht. Ob ferner nicht noch andere Atomcomplexe im Protagonmolekül vorhanden sind, welche zur Reduction Veranlassung geben, ist nicht bekannt. Eine genauere Kenntniss derselben war jedoch für den vorliegenden Zweck nicht nöthig.

Nach Analogie der Zuckerarten, deren Reductionsvermögen bei gleichen Kupfermengen von der Concentration der Zuckerlösung abhängt, war zu erwarten, dass auch das Reductionsvermögen des Protagon bei verschiedenen Mengen desselben unter sonst gleichen Verhältnissen ein verschiedenes sein würde. Es musste hierauf bei dem in Folgendem zu schildernden Verfahren Rücksicht genommen werden. Das Verhältniss von reducirtem Kupfer zu Protagon wurde in der Breite bestimmt, welche für die vorliegenden Untersuchungen erforderlich war. Das Protagonpräparat, welches zu diesen Bestimmungen diente, war zu dem Zwecke hergestellt und analysirt. Die bei der Analyse gefundenen Werthe werde ich zur Charakterisirung dieses Präparates unten mittheilen.

Die Spaltung des Protagon geschah mit siedender Salzsäure. Um während des Siedens eine Schädigung der einmal abgespaltenen reducirenden Produkte durch zu starke Säureconcentration zu verhüten, wurde die Salzsäure in möglichster Verdünnung angewandt. Es erwies sich eine Salzsäure von 0,75% Gehalt an HCl als stark genug, bei längstens 20stündiger Einwirkung alle reducirenden Substanzen aus dem Protagon abzuspalten. Bei längerer Einwirkung der Säure bis zu 35 Stunden erhielt ich dieselbe Wirkung.

Mit dieser Salzsäure wurden 2 gr. des obengenannten Protagonpräparates zu einer dünnen Milch angerieben, in einem geräumigen Kolben am Rückflusskühler vorsichtig erhitzt und, um Schäumen des Inhalts zu vermeiden, allmählich ins Sieden gebracht. Nach 20stündigem Sieden wurde das mit bräunlichen Flocken durchsetzte trübe Reactionsprodukt erkalten gelassen und mit einigen Cubikcentimetern einer kaltgesättigten Natriumsulfatlösung versetzt, wodurch ein leichteres Filtriren ermöglicht wird. Von dem Filtrat wurden vier verschiedene Antheile entsprechend 0,025, 0,05, 0,1 und 0,2 g Protagon auf ihr Reductionsvermögen geprüft. Zu dem Ende wurden die abgemessenen

Flüssigkeitsmengen auf 50 ccm. aufgefüllt, mit Natronlauge nicht vollständig neutralisirt und zum Sieden erhitzt. Zur siedenden Flüssigkeit wurden 30 ccm. einer siedenden Fehling'schen Lösung (34,65 g Kupfersulfat, 173 g Seignettesalz, 65 g Aetznatron im Liter enthaltend) hinzugefügt und das Ganze 2 Minuten lang gekocht. Die Erhitzung geschah in Soxhlet'schen Porzellampfannen. Das ausgeschiedene Kupferoxydul wurde hierauf auf einem Asbestfilter abgesaugt. Zur Bestimmung des Kupfers diente eine Methode, welche sich auf ein von Parkes angegebenes Verfahren gründete. Das Kupferoxydul wurde auf dem Filter in 15 ccm. Salpetersäure (1,40 sp. Gew.) gelöst, abgesaugt, die Lösung in ein geräumiges Titirgefäss gespült, mit 25 ccm. 25° iger Ammoniakflüssigkeit versetzt und auf 100 ccm. mit Wasser aufgefüllt. Nach dem Erkalten wurde die ammoniakalische Kupferoxydlösung mit einer Cyankaliumlösung bis zur Entfärbung titirt. Letztere war aus käuflichem Cyankalium bereitet und so stark, dass 1 ccm. derselben 0,005—0,006 gr. Kupfer entsprach: sie war gegen eine Kupferlösung vorher eingestellt, welche im Liter 2 gr. chemisch reines Kupfer in 300 ccm. Salpetersäure (sp. Gew. 1,40) gelöst enthielt.¹⁾

So ergaben sich für

0,025 gr. Protagon	4,5 mgr. Kupfer
0,050 „ „	10,9 „ „
0,100 „ „	24,2 „ „
0,200 „ „	50,0 „ „

Trägt man diese Werthe für Protagon und Kupfer in ein Coordinatensystem ein, so entsprechen die gefundenen Punkte

¹⁾ Diese Methode der quantitativen Kupferbestimmung ist zuerst von Elbricht (Beiträge zur Methode der Most- und Weinanalyse. Landwirthschaftliche Versuchsstation, Bd. 24) für die Bestimmung von Zucker verwandt worden, und es sind von ihm die Bedingungen genauer festgelegt worden, unter denen die Methode gute Resultate liefert. Ich muss dazu bemerken, dass ich, um genaue Resultate zu erlangen, den Kupferwerth meiner Cyankaliumlösungen für verschiedene Mengen Kupfer gesondert bestimmte, da ich denselben um so niedriger fand, gegen je geringere Kupfermengen ich die Cyankaliumlösung einstellte.

einer gleichmässig ansteigenden Linie: es war somit möglich, die zwischenliegenden Werthe durch Interpoliren zu finden.

Es genügte für die folgenden Untersuchungen, das Verhältniss von Kupfer zu Protagon bis zu 200 mgr. des letzteren zu ermitteln. Die kleine Tabelle, welche ich auf diese Weise erhielt und die den folgenden Berechnungen zu Grunde liegt, gebe ich nachstehend:

mgr. Kupfer	mgr. Prot.	mgr. Kupfer	mgr. Prot.	mgr. Kupfer	mgr. Prot.
5	27.5	20	84.4	35	141.9
6	31.3	21	88.3	36	146.0
7	35.1	22	92.0	37	149.8
8	39.0	23	95.8	38	153.5
9	42.6	24	99.7	39	157.4
10	46.4	25	103.5	40	161.3
11	50.3	26	107.3	41	165.2
12	54.2	27	111.1	42	169.1
13	58.0	28	115.0	43	172.8
14	61.6	29	118.7	44	176.6
15	65.5	30	122.6	45	180.5
16	69.4	31	126.6	46	184.4
17	73.1	32	130.4	47	188.3
18	76.9	33	134.3	48	192.2
19	81.7	34	138.1	49	196.1
				50	200.0

Das zu diesen Bestimmungen verwandte Protagonpräparat war aus Rückenmark des Ochsen dargestellt durch Extraction des von den Häuten befreiten und fein zerhackten Organs mit 80% igem Alkohol bei 45°. Das beim Erkalten der Alkohol-extracte ausgefallene Rohprodukt wurde gesammelt und gründlich mit kaltem Aether behandelt, danach wurde noch dreimal aus 80% igem Alkohol bei 45° umkrystallisirt, nachdem die einzelnen Fractionen jedesmal von Neuem mit Aether gereinigt waren.

Das so gewonnene Protagon wurde zur Analyse über Schwefelsäure im Vacuum getrocknet. Die Verbrennungen geschahen mit Bleichromat unter Vorlegung reducirter Kupfer-spiralen. Der Stickstoff wurde nach Dumas-Zulkowsky bestimmt.

I. 0,1833 gr. Substanz gaben 0,4508 gr. CO_2 = 67,07% C und 0,1854 gr. H_2O = 11,24% H.

II. 0,1503 gr. Substanz gaben 0,3705 gr. CO_2 = 67,23% C und 0,1488 gr. H_2O = 11,00% H.

III. 0,2824 gr. Substanz gaben 6,2 ccm. N bei 756,5 mm. Bar. und 14° C. = 2,57% N.

IV. 0,5607 gr. Substanz gaben mit Soda und Salpeter geschmolzen 0,0232 gr. $\text{Mg}_2\text{P}_2\text{O}_7$ = 1,156% P.

V. 0,5398 gr. Substanz gaben mit Soda und Salpeter geschmolzen 0,0250 gr. BaSO_4 = 0,654% S.

Die Resultate dieser Analysen stelle ich zum Vergleich mit denen früherer Autoren in folgender Tabelle zusammen.

	Liebreich	Gamgee und Blankenhorn ²⁾	Baumstark ³⁾ im Mittel	Kossel und Freytag ⁴⁾	Rüppel ⁵⁾	Gulewitsch ⁶⁾	Meine Analysen
C	66,74	66,39	66,48	66,25	66,29	—	67,15
H	11,74	10,69	11,12	11,13	10,75	—	11,12
N	2,80	2,39	2,35	3,25	2,32	2,11	2,57
P	1,23	1,068	1,02	0,97	1,13	1,062	1,156
S	—	—	—	0,51	0,096	0,70	0,654

Aus dieser Zusammenstellung ist ersichtlich, dass das von mir analysirte Präparat bezüglich seines Stickstoff-, Wasserstoff- und Phosphorgehaltes unter die Mittelwerthe früherer Autoren eingereiht werden kann, während sein Kohlenstoffgehalt über dem Mittelwerth der anderen liegt. Die von Liebreich gefundenen Zahlen für den C-Gehalt seiner Präparate liegen zwischen 66,2 und 67,4%. Der von mir gefundene Werth entspricht also den höheren von Liebreich ermittelten. Der

1) Liebig's Annalen, Bd. 134, S. 32.

2) Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. III, S. 278.

3) Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. IX, S. 170.

4) Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. XVII, S. 438.

5) Zeitschr. f. Biol. Bd. XXXI, S. 86.

6) Gulewitsch, Ueber Cholin und Neurin. Moskau 1896 (russisch).

s-Gehalt meines Präparates liegt zwischen denen der Präparate Kossel's und Freytag's und Gulewitsch's.

Hieraus geht hervor, dass mein aus dem Rückenmark des Ochsen dargestelltes Protagon zu der Gruppe derjenigen Protagone gehört, welche bis jetzt aus Gehirn gewonnen wurden. Auch bezüglich seines Reduktionsvermögens stimmt es mit zwei Protagonpräparaten, welche aus Ochsenhirn stammten, überein. Diese entsprachen (für 100 mgr. Protagon) 24,18 resp. 23,80% Kupfer: mein Präparat, wie aus der oben angeführten Bestimmung zu ersehen ist, 24,20% Kupfer.

Man wird nach diesem Verfahren das Protagon überall da bestimmen können, wo sein Vorkommen durch seine Darstellung festgestellt ist. Jedoch ist dabei zu berücksichtigen, dass gleichzeitig vorhandene Körper, welche auf Fehling'sche Lösung reducirend wirken, bei den Bestimmungen ausgeschlossen sein müssen.

Quantitative Bestimmungen des Protagons im normalen Nervensystem.

Der wässrige Auszug der Gehirnsubstanz, welchen man in der noch zu beschreibenden Weise gewinnen kann, reducirt Fehling'sche Lösung beim Kochen nicht. Es muss dies vor Allem bemerkt werden, weil von Baldi¹⁾ das von Drechsel²⁾ aus der Leber gewonnene Jecorin auch aus menschlichem Rohcerebrin dargestellt worden ist und die wässrige Lösung dieses Körpers zu reduciren vermag. Auch nach Behandeln der frischen Gehirnmasse mit kaltem Alkohol vermochte ich aus dem Rückstand des letzteren zwar einen in Aether löslichen Körper zu gewinnen, welcher aus der ätherischen Lösung durch absoluten Alkohol fällbar war und in Wasser sich nicht ganz klar löste. Mit dieser entstand jedoch beim Kochen mit Fehling'scher Lösung unter den bei meinen Bestimmungen

¹⁾ Baldi: «Einige Bemerkungen über die Verbreitung des Jecorins im thierischen Organismus.» Du Bois' Archiv, 1887, Supplement, S. 100.

²⁾ Drechsel: «Ueber einen neuen schwefel- und phosphorhaltigen Bestandtheil der Leber.» Journal f. prakt. Chemie, Bd. XXXIII, S. 425, N. F.

eingehaltenen Bedingungen keine Reduction des Kupferoxyds. Es kann demnach das von Baldi aus dem Rohcerebrin erhaltene Jecorin im frischen Gehirn sich nicht in solchen Mengen finden, welche bei diesen Untersuchungen gegenüber dem Protagon in Betracht kommen könnten. Da aus dem oben angeführten Grunde auch kein freier Zucker in irgendwie beachtenswerther Menge im frischen Gehirn vorhanden sein kann, so ist es ausgeschlossen, dass während der Behandlung des Gewebes mit Alkohol eine Lecithinzuckerverbindung entstehen möchte, wie sie von Bing¹⁾ beschrieben sind.

Dass bei Gegenwart von Lecithin und anderen alkohol-löslichen Substanzen des Nervengewebes neben dem Protagon dieses auch quantitativ nach dem eingeschlagenen Verfahren zu bestimmen ist, entschied ich durch folgende Probe. Ich stellte aus Ochsenrückenmark zwei genau gleiche Mengen heissen alkoholischen Extractes her, verdampfte den Alkohol und setzte der ersten Portion 1 gr. Protagon hinzu. Dann wurden beide Portionen für sich mit Salzsäure gespalten und die Kupfermengen bestimmt, welche den einzelnen Portionen entsprachen.

Die erste Portion ergab 0,5348 gr. Kupfer, die zweite 0,2856 gr. Kupfer. Die Differenz dieser beiden Zahlen zeigt die Kupfermenge an, welche auf das der ersten Portion zugegebene 1 gr. Protagon entfällt = 0,2492 gr. Kupfer, d. i. 24,92% Kupfer, während das gleiche Protagonpräparat, unter gleichen Verhältnissen behandelt, 25,08% Kupfer ergab.

Um die Methode zunächst am normalen Nervensystem zu prüfen, wählte ich verschiedene Theile desselben, welche durch mehr oder minder reichlichen Gehalt an markhaltigen Nervenfasern sich unterschieden. Es kamen zur Untersuchung reine weisse Substanz der Grosshirnhemisphären und des Rückenmarks, graue Substanz der Grosshirnrinde, ferner nuclei caudati, cauda equina und peripherer Nerv. Das Material entstammte lediglich ausgewachsenen Individuen, und zwar theils eben getödteten Thieren, theils menschlichen Leichen: das letztere

1) Bing: «Ueber das Jecorin». Vorläufige Mittheilung. Centralbl. f. Physiologie, 1898, Bd. XII, Nr. 7.

verdanke ich dem hiesigen pathologischen Institut, einiges erhielt ich von auswärts zugesandt.

Bei der Verarbeitung des Materials wurde eine Verunreinigung mit Blut nach Möglichkeit ausgeschlossen. Die weisse und graue Substanz, auf deren reine Gewinnung es vor Allem ankam, wurde durch flache Scheerenschnitte dem Organ entnommen, die *nuclei caudati* wurden im Ganzen aus dem Gehirn herausgeschält, die Nerven möglichst frei von Fett und Bindegewebe präparirt. Mit Ausnahme der letzteren wurde das so gewonnene Gewebe nach der Wägung sehr fein zerhackt und mit wenig Wasser zu einem dünnen Brei angerieben. Um das Wasser, welches durch die Waschflüssigkeit sich beträchtlich vermehrte, von dem Gewebe wieder zu trennen, fügte ich von einer 10%igen Magnesiumsulfat- oder Natriumsulfatlösung¹⁾ der gesammten Emulsion solange zu, bis die morphologischen Partikelchen in feinen Flocken sich abzusetzen begannen. Dasselbe erreicht man durch Zusatz verdünnter Mineralsäuren oder Essigsäure, auch durch Bleizuckerlösung, welche ja schon häufiger angewandt wurde, während Ammoniak und Natronlauge nicht zum Ziele führen. Um ein schnelles Absetzen zu erreichen, wurde die Masse centrifugirt, und so resultirte am Boden des Gefässes der zusammengepresste Gehirnbrei und darüber eine ziemlich klare Flüssigkeit, welche nun ein verdünntes wässeriges Extract der Masse darstellt. Dies Verfahren dürfte wohl am schnellsten und ohne den Nachtheil stärkerer chemischer Eingriffe zu einem Auszug der wasserlöslichen Bestandtheile des Nervengewebes führen. Nach Abgiessen der wässerigen Flüssigkeit wurde der Rückstand mit 95%igem Alkohol versetzt und mit diesem auf dem Wasserbade extrahirt. Solange beim Abkühlen des Alkohols von selbst etwas zur Ausscheidung gelangte, wurde das alkoholische Extract täglich abgesaugt, wenn dies nicht mehr der Fall war, wurde zur Extraction der letzten Antheile mehrere Tage hintereinander

1) Bei Liebreich (Liebig's Annalen, Bd. 134, S. 44) findet sich die Angabe, dass Hoppe-Seyler bereits Gehirnsbstanz mit Natriumsulfatlösung behandelt hat und so einen gut filtrirenden wässerigen Auszug gewann.

noch mit siedendem Benzol ausgezogen, bis eine Probe desselben beim Verdunsten keinen Rückstand mehr hinterliess.

Zur Erschöpfung des Gewebes mit Alkohol und Benzol waren im Ganzen 8—10 Tage erforderlich.

Die Nerven wurden durch Zerschneiden mit der Scheere und nachheriges Zerzupfen zerkleinert, um dann direkt in Alkohol gebracht und in der eben beschriebenen Weise der Extraction mit Alkohol und Benzol unterworfen zu werden.

Die zweckmässiger Weise in Porzellanschalen gesammelten Auszüge wurden nach beendeter Extraction in denselben auf dem Wasserbade zur Trockene eingedampft, der Rückstand wurde mit 0,75%iger HCl angerieben und dann gespalten in der Weise, wie es oben für das Protagon beschrieben ist. Bei den in den einzelnen Bestimmungen verwandten Substanzmengen genügten jedes Mal höchstens 100 ccm. dieser Säure. Das Sieden unterbrach ich nach 30 Stunden, nachdem ich mich mehrmals überzeugt hatte, dass nach dieser Zeit die vollständige Abspaltung der reducirenden Substanzen aus dem Nervenmark gelungen ist. Das weitere Verfahren gestaltete sich so, wie es für das Protagon angegeben ist.

Um bei der Kupferbestimmung die gleichen Bedingungen, wie dort, zu befolgen, musste im einzelnen Falle das Filtrat so verdünnt werden, dass 50 ccm. desselben nicht mehr als 50 mgr. Kupfer entsprachen. Nach der für 50 ccm. gefundenen Kupfermenge wurde nach der oben wiedergegebenen Tabelle die Protagonmenge bestimmt. Aus mehreren solcher Bestimmungen wurde das Mittel genommen und hieraus die Protagonmenge für das gesammte Filtrat berechnet.

Da es zum genaueren Vergleich der einzelnen Bestimmungen untereinander wünschenswerth war, die ermittelten Protagonmengen auf die trockene Gewebssubstanz zu beziehen, so führte ich mit Ausnahme von zweien in allen Fällen gleichzeitig Trockenbestimmungen aus. Dazu wurde das Gewebe in gewogenen Porzellanschalen gewogen, bei 105—110° im Luftbade getrocknet bis zur Gewichtsconstanz, die so gefundene Gewichtsabnahme als Wasser berechnet. Da vielfach angegeben wird, dass bei dieser hohen Temperatur einige Gehirn-

stoffe eine Zersetzung erleiden und dadurch die Trockenbestimmungen ungenau ausfallen könnten, so bestimmte ich an weisser Substanz des Ochsenhirns vergleichsweise den Gewichtsverlust einmal bei 105° und ausserdem bei $65-70^{\circ}$ im Vacuum. Beide Male erhielt ich die gleiche Gewichtsabnahme.

I. 2,650 gr. der Substanz verloren bei 105° 1,845 gr. an Gewicht = 69,62%.

II. 3,858 gr. verloren bei $65-70^{\circ}$ im Vacuum 2,693% an Gewicht = 69,80%.

Im Folgenden gebe ich nun die Belege für die von mir ausgeführten Protagonbestimmungen im Einzelnen:

I. Weisse Substanz aus den Grosshirnhemisphären des Menschen (Meningitis). H_2O -Gehalt = 69,53%.

1. 10,685 gr. Substanz ergaben 0,6768 gr. Protagon, d. i. 6,33% der feuchten Substanz.

2. 8,302 gr. Substanz ergaben 0,5260 gr. Protagon, d. i. 6,33% der feuchten Substanz = 20,79% der trocknen weissen Substanz.

II. Weisse Substanz aus den Grosshirnhemisphären des Menschen (Sepsis). H_2O -Gehalt = 70,68%.

11,825 gr. Substanz ergaben 0,6732 gr. Protagon = 5,69% der feuchten Substanz = 19,42% der trockenen weissen Substanz.

III. Weisse Substanz aus den Grosshirnhemisphären des Menschen (Gliom des Stirnhirns). H_2O -Gehalt = 71,22%.

10,310 gr. Substanz ergaben 0,6380 gr. Protagon = 6,19% der feuchten Substanz = 21,50% der trockenen weissen Substanz.

IV. Weisse Substanz vom Rückenmark desselben Individuums (Nr. III). H_2O -Gehalt = 73,60%.

7,752 gr. Substanz ergaben 0,4530 gr. Protagon = 5,84% der feuchten Substanz = 22,13% der trockenen weissen Substanz.

V. Graue Substanz von den oberflächlichsten Theilen der Grosshirnrinde des Menschen (morb. Adison). H_2O -Gehalt = 84,44%.

19,162 gr. Substanz ergaben annähernd 0,0357 gr. Protagon = 0,186% der feuchten Substanz = 1,197% der trockenen grauen Substanz.

VI. Weisse Substanz aus den Grosshirnhemisphären vom Ochsen. H_2O -Gehalt nicht bestimmt.

22,80 gr. Substanz ergaben 1,3650 gr. Protagon = 5,98% der feuchten Substanz.

VII. Weisse Substanz aus den Grosshirnhemisphären vom Ochsen. H_2O -Gehalt = 69,01%.

10,038 gr. Substanz ergaben 0,6169 gr. Protagon = 6,14% der feuchten Substanz = 19,83% der trockenen weissen Substanz.

VIII. Weisse Substanz aus den Grosshirnhemisphären vom Ochsen. H_2O -Gehalt = 70,35%.

8,520 gr. Substanz ergaben 0,5405 gr. Protagon = 6,34% der feuchten Substanz = 21,39% der trockenen weissen Substanz.

IX. Weisse Substanz aus den Grosshirnhemisphären der Kuh. H_2O -Gehalt = 69,62%.

1. 5,555 gr. Substanz ergaben 0,3596 gr. Protagon = 6,47% der feuchten Substanz.

2. 3,710 gr. Substanz ergaben 0,2535 gr. Protagon = 6,83% der feuchten Substanz, im Mittel = 6,65% der feuchten Substanz = 21,89% der trockenen weissen Substanz.

X. Weisse Substanz vom Rückenmark des Ochsen. H_2O -Gehalt nicht bestimmt.

12,80 gr. Substanz ergaben 1,0596 gr. Protagon = 8,27% der feuchten Substanz.

XI. Weisse Substanz vom Rückenmark des Ochsen. H_2O -Gehalt = 64,17%.

1. 15,593 gr. Substanz ergaben 1,2700 gr. Protagon = 8,14% der feuchten Substanz.

2. 14,865 gr. Substanz ergaben 1,2130 gr. Protagon = 8,16% der feuchten Substanz, im Mittel = 8,15% der feuchten Substanz = 22,75% der trockenen weissen Substanz.

XII. Weisse Substanz vom Rückenmark des Ochsen. H_2O -Gehalt = 64,20%.

6,297 gr. Substanz ergaben 0,5640 gr. Protagon = 8,96% der feuchten Substanz = 25,02% der trockenen weissen Substanz.

XIII. Vier nuclei caudati aus 2 Gehirnen vom Ochsen. H_2O -Gehalt (an 2 nucl. caud. eines anderen Ochsenhirns bestimmt) = 80,20%.

11,50 gr. Substanz ergaben 0,1055 gr., Protagon = 0,917% der feuchten Substanz = 4,84% der trockenen Substanz.

XIV. Weisse Substanz aus den Grosshirnhemisphären vom Hund. H_2O -Gehalt = 69,02%.

2,920 gr. Substanz ergaben 0,1830 gr. Protagon = 6,27% der feuchten Substanz = 20,22% der trockenen weissen Substanz.

XV. Cauda equina zweier Ochsen. H₂O-Gehalt (bestimmt an der cauda equina eines anderen Ochsen) = 70,79%.

5,647 gr. Substanz ergaben 0,2056 gr. Protagon = 3,64% der feuchten Substanz = 12,46% des trockenen Gewebes.

XVI. Nervus ischiadicus vom Oberschenkel des Pferdes H₂O-Gehalt = 67,80%.

14,56 gr. Substanz ergaben 0,2056 gr. Protagon = 2,41% der feuchten Substanz = 7,47% des trockenen Gewebes.

Die Annahme, welche zunächst bestehen konnte, dass bei dem menschlichen Material der Protagongehalt möglichenfalls von der stattgehabten Erkrankung des Individuums beeinflusst gewesen sei, hat sich, wie ein Durchgehen der Zahlen zeigt, nicht bestätigt. Es sind nämlich bei den menschlichen Gehirnen die Differenzen der einzelnen Bestimmungen der weissen Substanz untereinander nicht grösser, als bei dem nämlichen Gewebe vom Ochsen. Ferner musste berücksichtigt werden, dass die menschlichen Objecte nach wenigstens 24 Stunden nach erfolgtem exitus erst zur Verarbeitung kamen. Da es ohne Weiteres nicht sicher war, ob dieser Umstand nicht von Einfluss auf die Resultate sein könnte, so machte ich einen dahingehenden Versuch.

Zu dem Zweck liess ich von dem Ochsenhirn, dessen eine Grosshirnhemisphäre zur Bestimmung VII gedient hatte, die andere Hemisphäre sammt Hirnhäuten 3 Tage lang an der Luft liegen und führte an dieser dann gleichzeitig mit einer Trockenbestimmung eine Protagonbestimmung aus. Es ergaben sich 70,45% Gewichtsabnahme gegenüber 69,01% der anderen Hemisphäre und 18,98% Protagon, auf die trockene Substanz berechnet, gegenüber 19,83%. Es ist unwahrscheinlich, dass von vornherein im Wassergehalt beider Hemisphären eine Differenz von 1,44% bestanden hätte. Vielmehr ist anzunehmen, dass während des dreitägigen Liegens Veränderungen im Gewebe vor sich gegangen sind, in Folge deren etwa flüchtige Substanzen sich gebildet haben, die später beim Trocknen die Gewichtsabnahme vermehrten. Unter Zugrundelegung der jeweiligen Trockenbestimmung zur Zeit der Untersuchung haben sich bei diesem Versuch Zahlen für den Pro-

tagongehalt der verglichenen Theile ergeben, die nicht weit genug von einander abweichen, um aus ihnen schliessen zu können, dass selbst durch dreitägige Verzögerung in der Verarbeitung eines Gehirnes nennenswerthe Fehler bedingt werden.

Da ferner Theile des Nervensystems von gleicher Herkunft bei Thier und Mensch in den untersuchten Fällen keine grösseren Unterschiede aufweisen, als es zwischen verschiedenen Individuen derselben Art der Fall ist, so dürften sich die sämtlichen gefundenen Zahlen gleichwerthig untereinander ordnen lassen. In nachfolgender Tabelle sind sie deshalb ihrer Höhe nach in absteigender Reihe zur Uebersicht noch einmal zusammengestellt.

Nummer	Material	Herkunft	Protagonmenge	
			in % des feuchten Gewebes	in % des trockenen Gewebes
1.	Rückenmark, weisse Substanz	Ochs	8,27	—
2.	» » »	»	8,96	25,02
3.	» » »	»	8,15	22,75
4.	» » »	Mensch	5,84	22,13
5.	Gehirn, » » »	Kuh	6,65	21,89
6.	» » »	Mensch	6,19	21,50
7.	» » »	Ochs	6,34	21,39
8.	» » »	Mensch	6,33	20,79
9.	» » »	Hund	6,27	20,22
10.	» » »	Ochs	6,14	19,83
11.	» » »	Mensch	5,69	19,42
12.	» » »	Ochs	5,98	—
13.	Cauda equina	»	3,64	12,46
14.	Nerv. ischiadic.	Pferd	2,41	7,47
15.	Nucl. caudat.	Ochs	0,917	4,84
16.	Grosshirnrinde	Mensch	0,186	1,197

Ueberblicken wir die am besten untereinander vergleichbaren Zahlen der letzten Spalte dieser Zusammenstellung, so ergibt sich, dass die für die untersuchten Theile des Nerven-

systems ermittelten Protagonmengen ihrem Gehalte an markhaltigen Nervenfasern entsprechen. Da, wo wir im Nervengewebe markhaltige Nervenfasern am dichtesten zusammengelagert finden, in der weissen Substanz der Centralorgane, ist die Protagonmenge am grössten. Sie verringert sich schon deutlich in den Nervenwurzeln des Rückenmarks, deren markhaltigen Elemente eine Vermischung mit Bindegewebe erfahren haben. Die Zunahme der bindegewebigen Elemente gegenüber den nervösen gibt sich weiterhin im peripheren Nerven in noch grösserem Maasse zu erkennen. Bei vornehmlich grauer Substanz, wie hier dem nucleus caudatus, der aber auch makroskopisch deutlich markhaltige Züge zu Tage treten lässt, ist wohl noch ein bemerkenswerther Protagongehalt vorhanden, derselbe erreicht aber kaum mehr den vierten Theil der weissen Substanz. In der Hirnrinde endlich, welche natürlich mit markhaltigen Fasern mehr oder weniger stark durchsetzt isolirt wird, je tiefere oder oberflächlichere Schichten man von ihr nimmt, somit immer Bestandtheile des Nervenmarks in sich schliessen muss, lassen sich mit unserer Methode nur noch Spuren von Protagon nachweisen.

Für diejenigen Theile, welche hier nur durch eine Bestimmung vertreten sind, besteht natürlich bezüglich Verallgemeinerung der gefundenen Zahlen eine gewisse Beschränkung. Sie genügen indessen für den vorliegenden Zweck, da sie nur im Ganzen die constante Beziehung zwischen Protagon und Nervenmark beweisen sollen. Bezüglich der reinen weissen Substanz dagegen lag das Interesse vor, eine grössere Anzahl von Bestimmungen zu machen, um aus ihnen zu sehen, inwieweit ein morphologisch ziemlich gleichmässig gefügtes Gewebe als solches sich auch chemisch zu erkennen gäbe. Nun zeigt unsere Zusammenstellung, dass die weisse Substanz des Rückenmarks etwas reicher an Protagon ist, als die des Gehirns. Immerhin sind die am Rückenmark gemachten Bestimmungen nicht zahlreich, aber es ist doch bemerkenswerth, dass die für die weisse Substanz dieses Organs gefundenen geringsten Protagonmengen noch grösser sind, als die höchsten der weissen Substanz des Gehirns. Sollte diese Erscheinung constant sein, so dürfte sie sich schwerlich ausbekannten anatomischen Ver-

hältnissen erklären lassen. Zunächst bleibt zu ihrer Erklärung die Möglichkeit offen, dass an dem Aufbau der Markscheide der Rückenmarksfasern das Protogon sich in hervorragender Weise beteiligt, als an den gleichen Elementen des Gehirns.

Von dieser Differenz abgesehen, zeigen die 8 Protogonbestimmungen in der weissen Substanz der Grosshirnhemisphären eine Uebereinstimmung innerhalb einer Breite von $2^1 2^0$. Demnach bestehen individuelle Schwankungen innerhalb mässig weiter Grenzen, während bei mehreren an demselben Gehirn ausgeführten Bestimmungen Differenzen in dieser Höhe an dem vorliegenden Material nicht aufgetreten sind. Somit dürfen wir auf Grund der von uns gewonnenen Resultate sagen, dass die weisse Substanz der Grosshirnhemisphären entsprechend ihrem überwiegenden Gehalt an markhaltigen Nervenfasern durch deren Protogongehalt auch chemisch annähernd charakterisierbar ist. Im Mittel der hier gefundenen Werthe würde derselbe 20,72% in Procenten der trockenen weissen Substanz unter Zugrundelegung eines Protogons von der oben gegebenen Zusammensetzung betragen.

Die hier mitgetheilten Untersuchungen hatten es sich zum Ziel gesetzt, einen bestimmten Bestandtheil der markhaltigen Nervenfasern im Hinblick auf deren anatomische Vertheilung quantitativ zu bestimmen. Ein direkter Vergleich unserer Resultate mit den seitherigen der quantitativen Nervenchemie, soweit sie sich auf die fettartigen Bestandtheile des Nervengewebes beziehen, ist deshalb nicht möglich, weil bis dahin die Bearbeiter dieses Stoffes ein anderes Vorgehen gewählt hatten. Die älteren Autoren, namentlich v. Bibra,¹⁾ zielten im Wesentlichen darauf hin, den gesammten Wassergehalt, < Fettgehalt > und Gehalt an festen Bestandtheilen in verschiedenen Partien des Gehirns und Rückenmarks beim Menschen sowohl wie beim Thier festzustellen. Ein vergleichender Werth bezüglich der Vertheilung der < Gehirnfette > im Gehirn wird diesen Untersuchungen bleiben, wenn es auch damals noch nicht möglich war, auf die näheren Bestandtheile derselben näher einzugehen.

1) v. Bibra: Vergl. Unters. über d. Gehirn d. Menschen u. d. Wirbelthiere. Mannheim 1854.

Erst unter Hoppe-Seyler's Leitung wurden ausführlichere quantitative Untersuchungen gemacht, so von Petrowsky¹⁾ an der grauen und weissen Substanz des Ochsenhirns und von Chevalier²⁾ am menschlichen nerv. ischiadicus. Aber da zur Zeit dieser Untersuchungen die Anschauungen über das Protagon noch nicht geklärt waren, wurde dieses noch gar nicht in Betracht gezogen. Vielmehr wurde der gesammte gefundene Phosphor der ätherischen und alkoholischen Auszüge auf Lecithin berechnet. Somit mussten die Zahlen für diesen Körper zu hoch ausfallen. Als Cerebrin wurde die Gewichts-differenz in Rechnung gebracht, welche das Gewicht des heissen alkoholischen Auszugs minus der aus seinem Phosphorgehalt berechneten Lecithinmenge ergab. Immerhin bewiesen die Petrowsky'schen Bestimmungen, dass das Cerebrin in überwiegender Masse der weissen Substanz zukam. Auf den Versuch Baumstark's, das Gehirn quantitativ zu erforschen, braucht hier nicht nochmals eingegangen zu werden, da derselbe Eingang bereits Erwähnung fand.

Es sei hier noch angeführt, dass es neben unserem Verfahren zur Bestimmung des Protagons möglich ist, festzustellen, wieviel vom Phosphor der P-haltigen Fette des Nervenmarks auf Protagon und wieviel auf andere Körper entfällt. Aus dem folgenden Versuch dürfte sich dies ergeben.

Es wurden zwei Portionen weisser Substanz vom Ochsenrückenmark abgewogen. In der einen Portion wurde nach unserem Verfahren der Protagongehalt, in der andern der ganze P-Gehalt des heissen alkoholischen Extractes bestimmt, während ausserdem noch eine Trockenbestimmung ausgeführt wurde. Die erste Bestimmung ergab 25,02% Protagon (auf trockenes Gewebe bezogen), die zweite ergab 0,0277 gr. Phosphor in 1,7416 gr. trockener weisser Substanz. Nun würden diese 1,7416 gr. Substanz 0,4353 gr. Protagon enthalten = 0,005 gr. Phosphor, d. i. etwa 18% des gesammten ge-

¹⁾ Petrowsky: «Zusammensetzung der grauen und weissen Substanz des Gehirns». Pflüger's Archiv, Bd. III, S. 367.

²⁾ Josephine Chevalier: «Chemische Untersuchung der Nervensubstanz». Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. X, S. 97.

fundenen Phosphors. Es blieben somit 0,0227 gr. P, welcher nicht auf Protagon entfiel. Für diesen Antheil des P kämen Lecithine und Kephaline in Betracht.

Da mir während meiner Untersuchungen auch zwei menschliche Gehirne aus frühen Entwicklungsstadien zur Verfügung standen, so machte ich den Versuch, ob nicht die ersten Anfänge der Markscheidenbildung, welche in diesem Organ noch vor der Geburt auftreten, sich mit Hülfe unserer Methode nachweisen liessen, so wie es von Witkowski¹⁾ für das Neurokeratin geschehen ist. Das eine der beiden Gehirne stammte von einer Frucht von 32 cm. Länge und wog 78,5 gr.²⁾ Nach Spaltung des alkoholischen Extractes desselben liess sich eine geringe Reduction nachweisen, aus der sich allerdings das Protagon nicht mit Genauigkeit berechnen liess. Es erklärt sich dies aus dem noch sehr geringen Gehalt an markhaltigen Fasern in dieser frühen Zeit. In dem zweiten Gehirn jedoch, welches von einer ausgetragenen und während der Geburt abgestorbenen Frucht war, und welches 362 gr. wog,³⁾ liess sich die Menge des Protagons bereits auf 0,2944 gr. berechnen.

Ein weiter fortgeschrittenes Stadium bot das Gehirn eines 4 Monate alten Kindes.⁴⁾ Die linke Hemisphäre desselben wurde für sich allein verarbeitet und ergab 1,1375 gr. Protagon. Unter Voraussetzung einer übereinstimmenden Markentwicklung in beiden Hemisphären würde das ganze Grosshirn 2,2750 gr. Protagon enthalten haben. Zwischen-, Mittel-, Hinter- und Nachhirn wurden zusammen bestimmt und gaben 0,5626 gr. Protagon. Im ganzen Gehirn waren somit 2,8376 gr. Protagon enthalten.

Bezüglich der beiden ersten dieser drei Bestimmungen besteht wohl kein Widerspruch mit der Angabe Raske's.⁵⁾

1) Witkowski, Archiv f. Psychiatrie, Bd. XIV, Heft I (1882).

2) Vgl. hierzu Flechsig, Die Leitungsbahnen im Gehirn und Rückenmark des Menschen. Leipzig 1876, S. 21 u. 158.

3) Vgl. Flechsig, a. a. O. S. 30 u. 125 u. Abbild. Tafel III.

4) Vgl. Flechsig, a. a. O. Abbild. Tafel VI.

5) Raske, Zur chemischen Kenntniss des Embryos. Zeitschr. physiol. Chemie, Bd. X, S. 341.

welcher aus dem Gehirn eines Rindsembryos von 50 cm. Länge kein Cerebrin erhalten konnte. Es ist wenigstens möglich, dass um diese Zeit der Entwicklung des Rindes markhaltige Bahnen im Gehirn noch nicht ausgebildet sind. Meines Wissens liegen hierüber keine näheren Untersuchungen vor. Ferner muss man berücksichtigen, dass, selbst wenn schon geringe Mengen Protogons resp. Cerebrins vorhanden waren, dieselben der Darstellung entgehen konnten.

Unsere drei Fälle beweisen jedenfalls, dass die eingeschlagene Methode geeignet ist, durch die Anzeige des Protogongehaltes eines in der Entwicklung begriffenen Gehirns einen Schluss auf das Stadium seiner Markreifung zu gestatten. Aus den gefundenen Protogonmengen aber eine ziffermässige Berechnung der weissen Substanz etwa unter Zugrundelegung des oben gefundenen Mittelwerthes von 20,72% vorzunehmen, dürfte wohl nicht angängig sein, da die Beziehungen des Protogons zu den übrigen Bestandtheilen des Nervenmarks in so frühen Entwicklungsstadien sich unserer Kenntniss entziehen und die Verhältnisse des ausgewachsenen Gehirns nicht ohne Weiteres auf das jugendliche übertragen werden können.

Das ausgebildete Gehirn dürfte eher ein geeignetes Object bieten, an dem man die gefundenen Mengen Protogon des ganzen Organs in Grammen weisser Substanz ausdrücken könnte. Hierzu würde ein Interesse vorliegen, wenn man die Mengenverhältnisse grauer und weisser Substanz im normalen oder nichtnormalen Gehirn im Ganzen oder an einzelnen Theilen desselben bestimmen wollte. Die bis jetzt darauf gerichteten Methoden haben noch nicht zu übereinstimmenden Resultaten geführt. Bourgoïn's¹⁾ ältere Methode besteht darin, das Verhältniss von grauer zu weisser Substanz aus dem Wassergehalt der beiden Substanzen im Vergleich zum Wassergehalt des ganzen Gehirns festzustellen. Danilewsky²⁾ dagegen stellt die specifischen Gewichte der grauen, weissen Substanz und

1) Bourgoïn, Recherches chimiques sur le cerveau. Paris 1866.

2) Danilewsky, Centralblatt f. d. med. Wissensch. 1880, Nr. 14.

des ganzen Gehirns fest und findet in ähnlicher Weise daraus die Mengen grauer und weisser Substanz.

Man könnte nun versuchen so vorzugehen, dass man bei einem genau halbirten Gehirn den Protagongehalt der einen ganzen Hälfte feststellte. In der andern Hälfte bestimmte man den Protagongehalt einer abgewogenen Menge seiner weissen Substanz in Procenten ihres feuchten Gewichts. Aus den so gewonnenen beiden Zahlen liesse sich berechnen, ein wie grosser Theil der ersten Hälfte aus weisser Substanz bestehen müsste, und wenn man dieses Gewicht von dem feuchten Gewicht der ganzen Hälfte abzieht, so ergibt die Gewichts-differenz die Menge der grauen Substanz derselben. Man würde auf diesem Wege nicht sowohl die makroskopisch als graue und weisse Substanz bezeichneten Materien bestimmen, sondern die Summe der nervenmarkhaltigen gegenüber den marklosen Bezirken.

Quantitative Bestimmung des Protagons am degenerirten Nerven.

Gleichzeitig mit den im Vorstehenden geschilderten Untersuchungen unternahm ich es, Protagonbestimmungen mit Hülfe der oben beschriebenen Methode an solchen Nerven vorzunehmen, welche nach Durchtrennung von ihrem Centrum der Degeneration anheimgefallen waren. Als Material wählte ich nervi ischiadici möglichst grosser Hunde und verfuhr so, dass ich an der einen Extremität den Nerv durchschnitt, um nach einer bestimmten Zeit diesen dann mit dem der andern Extremität bezüglich des Protagongehaltes zu vergleichen.

Den Thieren wurde in Aethernarkose der Nerv möglichst hoch oben am Oberschenkel mit der Scheere entweder durchgeschnitten oder ein Stück desselben excidirt. Nachdem die Wunde geheilt war, blieben die Thiere verschieden lange noch am Leben und wurden dann zwecks Entnahme der Nerven getödtet. Letztere wurden dann an beiden Extremitäten möglichst frei von Bindegewebe herauspräparirt und zwar von einer noch oberhalb der Durchschneidungsstelle gelegenen Grenze an nach abwärts sammt peroneus und tibialis entlang

deren Verlauf am Unterschenkel. Nach der Herausnahme wurden beide Nerven bezüglich ihrer Längen noch einmal genau verglichen und so zurecht geschnitten, dass ihre Stämme und gleichartigen Endäste sich völlig deckten. Auf diese Weise sollte eine möglichst genaue Uebereinstimmung in den zu vergleichenden Mengen der Nervensubstanz erreicht werden. Durch Abwägen wäre dies nicht gelungen, weil jedesmal der operirte Nerv, einerlei ob es der rechte oder linke war, ein erheblich höheres Gewicht besass als der andere. In der Hauptsache dürfte diese Gewichts-differenz auf einen höheren Wassergehalt des operirten Nerven zurückzuführen sein, denn derselbe bot stets ein ödematöses Aussehen dar. Des Weiteren wurden dann die Nerven, jeder für sich, der Extraction mit Alkohol und Benzol unterzogen, wie es oben geschildert ist, und auch die Reduction gegen Fehling'sche Lösung in gleicher Weise bestimmt. Die Protagonmengen in den Nerven selbst der grossen Hunde waren so gering, dass in jedem einzelnen Falle nur eine Bestimmung ausgeführt werden konnte. Trotzdem sind die gefundenen Zahlen als zuverlässig genug zu betrachten, um die aus ihnen gezogenen Schlussfolgerungen zuzulassen. Um aber ausserdem noch an einem grösseren Thier als dem Hund den Versuch zu wiederholen, führte ich die Durchschneidung des nervus ischiadicus auch am Pferd aus und liess dasselbe noch 14 Tage nach der Operation am Leben. In Anbetracht der grösseren Länge des Nerven dieses Thieres war es möglich, die periphere Nervenstrecke für sich allein und ausserdem noch den central von der Durchschneidungsstelle gelegenen Nervenabschnitt zu untersuchen. Ein zweites Pferd, welches in derselben Weise operirt war, sollte länger als das erste am Leben erhalten werden. Dies gelang jedoch nicht, es verendete vielmehr 8 Tage nach der Operation. Da bei diesem Thiere eine Infection der Wunde stattgefunden hatte, konnten der nervus peronaeus und tibialis erst von der Knie-region nach abwärts verwandt werden.

Die Resultate, welche ich bei diesen Thierversuchen erhielt, stelle ich in folgender Tabelle (siehe S. 393) zusammen, indem ich die näheren Bemerkungen über die erfolgte Ope-

rationsweise im einzelnen Falle beifüge. Die jeweiligen gefundenen Kupfermengen sind auf Protagon berechnet und als solche notirt.

Durch diese Versuche soll nicht ein erschöpfendes Bild gegeben werden von den Veränderungen, welche sich mit Hilfe der quantitativen Bestimmungen des Protagons am degenerirten Nerven vom Beginn der Degeneration bis zu dem Zeitpunkt, wo kein Protagon mehr vorhanden ist, feststellen lassen. Dazu mangelte es an dem geeigneten Untersuchungsmaterial, das für die frühen Stadien der Degeneration um so reichlicher hätte vorhanden sein müssen, als hier geringe Differenzen in den gefundenen Protagonmengen aus dem oben bereits angeführten Grunde nicht ohne weitere Kontrolle beweisend sein konnten. Die vorliegenden Untersuchungen erstrecken sich also, abgesehen vom Versuch Nr. 1, nur auf den Zeitraum von der 2. bis 4. Woche nach Durchschneidung des Nerven.

Aus dieser Zusammenstellung geht hervor, dass vom 14. Tage nach Durchtrennung des Nerven ab bei sämtlichen Thieren eine erhebliche Verminderung des Protagongehalts im degenerirten Nerven gegenüber dem normalen der andern Extremität sich gefunden hat. Nach 14 Tagen war beim Pferd auf der operirten Seite nur etwas mehr als halb soviel Protagon nachzuweisen als auf der gesunden, während beim Hund 16 Tage nach der Operation die Differenz eine noch grössere ist. Hierbei muss allerdings, wie für die anderen Versuche auch, berücksichtigt werden, dass bei verschieden langen Nerven verschiedener Thiere während des gleichen Zeitraumes die Degeneration verschieden weit fortgeschritten sein kann. Noch erheblicher wird die Abnahme des Protagons in den degenerirten Nerven des Hundes, welcher 23 Tage nach der Operation noch am Leben blieb, und im Falle Nr. 5 liess sich mit unserer Methode nach 4 Wochen Protagon überhaupt nicht mehr auf der kranken Seite nachweisen. Nun müssen ja bei diesem letzten Falle in dem kleinen centralen Ende des Nerven, welches zur Untersuchung mitverwandt war, grösstentheils wenigstens intacte Nervenfasern vorhanden gewesen sein, der Protagongehalt desselben war aber offenbar zu gering, um eine Reduction Fehling'scher Lösung unter den hier eingehaltenen Bedingungen

Nr.	Thierart	Protagogengehalt				Operationsweise	Zur Untersuchung verwandl.
		Lebensdauer nach der Operation.	des gesunden Nerven in mg.	des operirten Nerven in mg.	des operirten Nerven in % des gesunden.		
1	Pferd	8 Tage	53,1	51,3	96,61 %	Resection eines 4 cm. langen Stückes des rechten nerv. ischiadicus in der Mitte des Oberschenkels.	Nerv. peroneus und tibia- lis von der Kniegegend abwärts.
2	Pferd	14 Tage	91,8	55,9	60,89 %	Durchschneidung des lin- ken nerv. ischiadicus in der Mitte des Ober- schenkels.	a) Von der Durchschnei- dungsstelle nach ab- wärts.
							b) Von der Durchschnei- dungsstelle aufwärts bis zur Glutacalregion.
3	Hund	16 Tage	61,4	33,0	53,75 %	Resection eines 1 cm. langen Stückes des rechten n. ischiadicus in der Höhe des tub. oss. ischii.	Nerv von einer 3 cm. ober- halb der Durchschnei- dungsstelle gelegenen Stelle nach abwärts.
							Nerv von einer 6 cm. ober- halb der Durchschnei- dungsstelle gelegenen Stelle nach abwärts.
4	Hund	23 Tage	60,0	28,6	47,66 %	Resection eines 1 cm. langen Stückes des linken n. ischiadicus in der Höhe des tub. oss. ischii.	
5	Hund	28 Tage	68,4	Keine Reduction nachzuweisen	—	Durchschneidung des lin- ken nerv. ischiadicus in der Höhe des tuber ossis ischii.	

zu Stande kommen zu lassen. Umsomehr kann man für die periphere Strecke schliessen, dass in ihr das Protagon ganz oder fast ganz geschwunden war.

Bei dem Pferd, welches 8 Tage nach der Operation noch gelebt hatte, liessen sich in den verglichenen Nervenabschnitten der rechten und linken Extremität nur sehr geringe Unterschiede im Protagongehalt erkennen. Es sind also zu dieser Zeit in den Theilen des degenerirten Nerven, welche in weiterer Entfernung von der Durchschneidungsstelle liegen, mit unserer Methode diejenigen Veränderungen noch nicht deutlich nachweisbar, welche in den anderen Fällen bei Untersuchung der gesammten peripheren Strecke des Nerven nach längerer Zeit sich erkennen liessen.

Schliesslich sei noch auf das Ergebniss der Untersuchung des centralen Endes vom degenerirten Nerven hingewiesen, welches aus Nr. 2 der Zusammenstellung ersichtlich ist. Demnach hat auch dieser Abschnitt des operirten Nerven im Vergleich zur selben Stelle des gesunden Nerven eine Verminderung seines Protagongehaltes in geringem Maasse erfahren.

Bei dieser Erörterung der Versuchsergebnisse haben wir die in den Kupfermengen gefundenen Differenzen fortlaufend auf das Protagon übertragen. Es könnte dies jedoch zu einer falschen Auffassung führen. Aus der Verminderung des Reductionsvermögens, welches den operirten Nerven durchweg zukam, ist zunächst nur zu schliessen, dass derjenige Theil des Protagonmoleküls eine Abnahme erfahren hat, welcher den reducirenden Atomecomplexen entspricht. Man kann hieraus auch auf eine tiefergehende Veränderung des ganzen Protagonmoleküls schliessen und sagen, dass eben in dem Maasse von einem unveränderten Protagon nicht mehr die Rede sein kann, als ein Schwund dieses Theils desselben stattfindet. Aber es ist damit nicht bewiesen, dass auch die anderen Componenten des Protagons eine gleiche Abnahme erfahren.

Ebensowenig kann man die hier für das Protagon gefundenen Veränderungen auf das ganze Nervenmark übertragen. Dem widersprechen vor Allem die anatomischen Thatsachen. Es sei nur kurz darauf hingewiesen. Durch die mikroskopische

Untersuchung lassen sich degenerative Veränderungen in der Markscheide nachweisen, welche als eine Zerklüftung derselben beschrieben werden. Das Nervenmark zerfällt dabei in grössere und kleinere Schollen, welche schliesslich auch aus der Nervenfasern fortgeschafft werden. Dieser Vorgang spielt sich mit einer von der Läsionsstelle nach der Peripherie fortschreitenden Intensität ab und ergreift hauptsächlich den peripheren Nervenabschnitt. Aber, was auch für die Beurtheilung der vorliegenden Versuche von Belang ist, es lassen sich diese degenerativen Vorgänge im Nervenmark auch an einem beschränkten Theil der Fasern in dem centralen Nervenabschnitt verfolgen.

Der Zerfall des Nervenmarks geht indessen wohl nicht so schnell vor sich, dass 14 Tage nach der Durchschneidung des nerv. ischiadicus beim Hund oder Pferd in dessen ganzem peripheren Theil bis zum Fuss hinab nur noch etwa die Hälfte des Nervenmarks vorhanden oder nach 4 Wochen ein Schwund desselben bis auf Spuren eingetreten wäre. Dass dem nicht so sein kann, geht auch noch aus dem weiter unten mitgetheilten Befund hervor, bei welchem 15 Tage nach erfolgter Durchschneidung des nerv. ischiadicus eines Hundes der operirte Nerv noch etwa 77% seiner alkohollöslichen Bestandtheile besass.

Nach alledem muss das, was die vorliegenden Versuche ergeben, dahin zusammengefasst werden, dass bei der experimentell erzeugten Degeneration am peripheren Nerven (bei Hund und Pferd) in der Markscheide desselben chemische Veränderungen vor sich gehen, welche in einer Zersetzung des Protogons bestehen, dessen reducirende Antheile zum Schwinden kommen. Dieser Schwund ist insofern ein schneller, als 4 Wochen nach der Durchtrennung des Nerven dieser Theil des Protogonmoleküls in nur noch ganz geringer Menge oder gar nicht mehr in dem peripher von der Durchschneidungsstelle des Nerven gelegenen Abschnitt desselben vorhanden ist. In Uebereinstimmung mit der anatomischen Beschreibung der Degenerationserscheinungen am Nervenmark hat sich diese Veränderung, welche das Protogon erleidet, hauptsächlich für den peripheren Abschnitt des durchschnittenen Nerven ergeben, aber in dem einen darauf untersuchten Falle ist auch eine gleiche Ver-

änderung in dem centralen Abschnitt des Nerven nachzuweisen gewesen.

Die genaueren Beziehungen zu erkennen, welche zwischen den mikroskopisch sichtbaren Veränderungen des Nervenmarks und den hier gewonnenen chemischen Erscheinungen bestehen, ist an der Hand des vorliegenden Untersuchungsmaterials nicht möglich.

In einer anderen Weise, als es in den geschilderten Versuchen geschah, haben in letzter Zeit englische Forscher über Degenerationen im Bereich des Nervensystems Untersuchungen angestellt. Mott¹⁾ und Mott und Barratt²⁾ bestimmten nach Hemiplegien am Menschen den gesammten Phosphorgehalt beider Rückenmarkshälften und fanden stets auf der Seite, welche mikroskopisch die ausgedehntere Degeneration aufwies, den geringeren Phosphorgehalt. Die Verschiebungen im P-Gehalt werden von den Autoren auf eine Zersetzung des Lecithins zurückgeführt. Diese Auffassung findet nach ihnen eine Stütze darin, dass nach Untersuchungen von Mott und Halliburton³⁾ bei Gehirnerkrankungen, welche mit einem schnellen Schwund der Gehirnsubstanz und einer Vermehrung der Cerebrospinalflüssigkeit einhergingen, in letzterer Cholin, ein Zersetzungsprodukt des Lecithins, nachgewiesen werden konnte. Auch unter anderen pathologischen Verhältnissen ist eine Abnahme des Phosphors im Nervengewebe von ihnen gefunden worden: doch sind nur die genaueren Mittheilungen über diese Fälle nicht zugänglich gewesen.

Da es zu erwarten war, dass am peripheren Nerven die Differenzen im P-Gehalt sich noch stärker äussern würden, weil die Degeneration am Nerven eine verbreitetere sein würde, als am Rückenmark, und die P-haltigen Fette des Nerven fast

1) Mott: The General Pathologie of nutrition. «Allbutt's System of Medicine», vol. 1, p. 189.

2) Mott and Barratt: «Observations on the chemistry of nerve-degeneration». (Abstract). Proceedings of the Physiological Society. February 18, 1899.

3) Mott and Halliburton: Proceedings of the Physiological Society. February 13, 1897 und February 12, 1898, sowie February 18, 1899.

ausschliesslich der Markscheide zukommen, während beim Rückenmark ein Theil derselben noch auf die zelligen Bestandtheile der grauen Substanz entfallen, so führte ich auch eine P-Bestimmung an den nervi ischiadici eines Hundes aus, bei welchem, wie in den oben beschriebenen Fällen, der eine derselben und zwar der rechte durchschnitten worden war. Das Thier wurde 15 Tage nach der Operation getödtet. Der Phosphor wurde in den Rückständen der alkoholischen Extracte der Nerven bestimmt durch Schmelzen derselben mit Soda und Salpeter, und Wägen als $Mg_2P_2O_7$. Es fanden sich

im degenerirten (rechten) Nerven	0,0154 gr. $Mg_2P_2O_7$	= 0,0043 gr. P.
» gesunden (linken)	» 0,0228 » $Mg_2P_2O_7$	= 0,00638 » P.

Der P-Gehalt des operirten Nerven, in Procenten des gesunden ausgedrückt, ergäbe somit 67,4 %.

Die Wägung der getrockneten alkoholischen Extracte beider Nerven ergab

0,5912 gr.	für den gesunden Nerven,
0,4552 gr.	» » operirten »

Das Alkohol-Extract des degenerirten Nerven betrug also noch 77 % von dem des gesunden Nerven.

Aus einem Vergleich dieser letzten Zahlen mit dem Ergebniss der Phosphorbestimmungen und demjenigen der Protagonbestimmungen des Hundes Nr. 3 obiger Zusammenstellung, welcher etwa das gleiche Stadium der Degeneration aufweist wie der vorliegende Versuch, folgt die Thatsache, dass die Abnahme der alkohollöslichen Bestandtheile des Nervenmarkes im Ganzen nicht so schnell vor sich geht, wie der Schwund des Phosphors der P-haltigen Fette und der reducirenden Substanzen des Protagens. Es kann hierin ein Hinweis darauf erblickt werden, dass die Fettsäurebestandtheile der Markscheide dem Nerven bei der Degeneration länger noch erhalten bleiben. Dies würde in Uebereinstimmung sein mit der Annahme, welche die englischen Autoren bezüglich der chemischen Vorgänge im Molekül des Lecithins geäussert haben.