

# Abbau einiger Dipeptide des Tyrosins und Phenylalanins bei einem Falle von Alkaptonurie.

Von

Emil Abderhalden, Bruno Bloch und Peter Rona.

(Aus dem chemischen Institute der Universität Berlin und der medizinischen Klinik  
des Bürgerspitals Basel.)

(Der Redaktion zugegangen am 24. Juni 1907.)

Das Studium des Verhaltens der synthetischen Polypeptide gegen Fermente aus der Gruppe der proteolytischen hat gezeigt, daß durchgreifende Unterschiede bestehen je nach der Herkunft der Fermente. So hat der Magensaft des Hundes noch keines der untersuchten Polypeptide zu spalten vermocht, während der Pankreassaft eine ganze Reihe von Polypeptiden hydrolysiert.<sup>1)</sup> Alle Kombinationen greift er nicht an. Bei Verwendung von Racemkörpern hat es sich gezeigt, daß er stets nur diejenigen Kombinationen von Aminosäuren spaltet, welche die in der Natur vorkommenden optisch-aktiven Formen enthalten. So wird, um ein Beispiel anzuführen, von den beiden Racemkörpern des Alanyl-Leucins nur die Kombination d-Alanyl-l-Leucin + l-Alanyl-d-Leucin gespalten und zwar asymmetrisch, entsprechend der ersten Komponente der Verbindung (d-Alanyl-l-Leucin), die allein die in der Natur vorkommenden optisch-aktiven Aminosäuren in sich schließt. Der zweite Racemkörper, der die Kombinationen d-Alanyl-d-Leucin + l-Alanyl-l-Leucin enthält, wird nicht gespalten. Diese Regel gilt, soweit die bisherigen Erfahrungen reichen, für alle untersuchten Lösungen von Fermenten der Klasse der proteolytischen jedweder Herkunft,

<sup>1)</sup> Emil Fischer und Emil Abderhalden, Über das Verhalten verschiedener Polypeptide gegen Pankreassaft und Magensaft. Diese Zeitschrift, Bd. XLVI, S. 52, 1905.

so für verschiedenartige Organpreßsäfte und für den Hefepreßsaft. Überall stoßen wir bei Verwendung von racemischen Polypeptiden auf eine asymmetrische Spaltung, vorausgesetzt, daß die erwähnte Verknüpfung der in der Natur vorkommenden optisch-aktiven Aminosäuren vorhanden ist. Besonders klar geworden sind diese Verhältnisse durch die Verwendung von Polypeptiden, an deren Aufbau optisch-aktive Aminosäuren beteiligt sind.<sup>1)</sup> Als Beispiel sei angeführt, daß der Pankreassaft vom Hunde d-Alanyl-d-Alanin hydrolysiert, dagegen d-Alanyl-l-Alanin und l-Alanyl-d-Alanin nicht angreift. Wir können hinzufügen, daß l-Alanyl-l-Alanin gleichfalls unangegriffen bleibt. Der Pankreassaft vom Hunde hydrolysiert jedoch nicht alle Polypeptide, die aus den in der Natur vorkommenden optisch-aktiven Aminosäuren aufgebaut sind. So läßt er z. B. l-Leucyl-glycin und Glycyl-d-Alanin unangegriffen, auch Glycyl-glycin wird von ihm nicht in nachweisbarer Menge gespalten. Andere Kombinationen, so l-Leucyl-l-Leucin und d-Alanyl-d-Alanin, werden nur langsam angegriffen. Erepsin<sup>2)</sup> dagegen, sowie die bis jetzt untersuchten Organ- und Zellpreßsäfte spalten alle Polypeptide,<sup>3)</sup> welche den genannten Aufbau zeigen. Es läßt sich nicht nur ein durchgreifender qualitativer Unterschied im Verhalten der Fermente verschiedenartigen Ursprungs nachweisen, sondern auch ein quantitativer.<sup>4)</sup> So hydrolysiert Pankreassaft vom Hunde d-Alanyl-l-Leucin bedeutend langsamer als Erepsin und dieses wieder langsamer als z. B. Hefepreßsaft. In einem Punkt stimmen jedoch, wie schon betont, alle Beobachtungen völlig

---

<sup>1)</sup> Emil Fischer und Emil Abderhalden, Über das Verhalten einiger Polypeptide gegen Pankreassaft. Diese Zeitschrift, Bd. LI, S. 264, 1907.

<sup>2)</sup> Emil Abderhalden und Yutaka Teruuchi, Studien über die proteolytische Wirkung der Preßsäfte einiger tierischer Organe sowie des Darmsaftes. Diese Zeitschrift, Bd. XLIX, S. 1, 1906.

<sup>3)</sup> Vgl. Emil Abderhalden und H. Deetjen, Über den Abbau einiger Polypeptide durch die Blutkörperchen des Pferdes. Diese Zeitschrift, Bd. LI, S. 334, 1907. Hier finden sich auch die übrigen Versuche nach dieser Richtung zitiert.

<sup>4)</sup> Emil Abderhalden und A. H. Koelker, Die Verwendung optisch-aktiver Polypeptide zur Prüfung der Wirksamkeit proteolytischer Fermente. Diese Zeitschrift, Bd. LI, S. 294, 1907.

überein, nämlich, daß Kombinationen von der Natur fremden optisch-aktiven Aminosäuren unangegriffen bleiben.

Ein anderes Resultat gaben Versuche, die zum Ziele hatten, den Abbau der Polypeptide im tierischen Organismus bei deren Einführung per os und bei subkutaner Zufuhr zu verfolgen.<sup>1)</sup> Hier war der Abbau fast durchweg ein totaler, d. h. der Stickstoff der zugeführten, zumeist racemischen Polypeptide erschien als Harnstoff im Urin wieder. Spuren eines asymmetrischen Abbaus der verfütterten racemischen Polypeptide wurden nicht beobachtet, auch wurden meist weder unverändertes Polypeptid noch Aminosäuren im Harne aufgefunden. Somit müssen die lebenden Gewebe entweder in jedem Organe für sich eine andere Wirkung entfalten als die Organpreßsäfte, oder aber es liegt ein Zusammenwirken verschiedener Organe bei dem totalen Abbau der verfütterten Polypeptide vor. Am wahrscheinlichsten erscheint nach den oben angeführten Resultaten, daß der Abbau der dem tierischen Organismus einverleibten Polypeptide zunächst in der Weise erfolgt, daß eine Hydrolyse eintritt und erst die Aminosäuren weiter zu Harnstoff verarbeitet werden. Wir können jedoch die Möglichkeit nicht ausschließen, daß der Abbau auch anders erfolgt, und zwar besonders dann, wenn den Geweben Kombinationen von Aminosäuren zugeführt werden, die den in der Natur vorkommenden nicht entsprechen. Verfüttern wir Racemkörper, so wird dieser Umstand stets wenigstens bei dessen einer Hälfte eintreten. Die aufgeworfene Frage läßt sich schwer einwandfrei entscheiden, weil wir im allgemeinen für den Abbau der Polypeptide im Organismus nur im Harnstoffgehalt des Harnes eine Kontrolle haben. Nun kennen wir eine Anomalie des Eiweißstoffwechsels, bei der zwar offenbar der Eiweißstickstoff in ganz gleicher Weise wie unter normalen Verhältnissen zum größten Teil als Harnstoff zur Ausscheidung gelangt, bei der jedoch der ganze aromatische Komplex der Proteine — bestehend aus Tyrosin und Phenylalanin — nicht in der üblichen Weise abgebaut wird, sondern nach Abspaltung der  $\text{NH}_2$ -Gruppe

---

<sup>1)</sup> Vgl. die Literatur bei: Emil Abderhalden, Lehrbuch der physiologischen Chemie. Urban und Schwarzenberg 1906, S. 203.

als Dioxyphenyllessigsäure = Homogentisinsäure im Harn erscheint. Neuere Versuche haben es sehr wahrscheinlich gemacht, daß dieser Typus des Abbaues des Tyrosins und Phenylalanins bei der Alkaptonurie ein nahezu und vielleicht vollständig quantitativer ist, wenigstens gilt dies für den von uns untersuchten Fall, der schon Langstein, Falta, Neubauer und Erich Meyer<sup>1)</sup> zu ihren Versuchen gedient hat. Wir haben somit bei der Alkaptonurie nicht nur eine einzige Kontrolle für den Abbau des Eiweißes, sondern wir können neben der Stickstoffausscheidung auch das Verhalten der reduzierenden Substanzen — der Homogentisinsäure — bei wechselndem Gehalt der Nahrung an den genannten Aminosäuren verfolgen. Wir haben diesen Umstand dazu benützt, um die Frage zu entscheiden, ob die beiden genannten aromatischen Aminosäuren in gleicher Weise abgebaut werden, wenn sie als solche und mit anderen Aminosäuren gebunden in Form von Polypeptiden eingeführt werden. Ferner interessierte uns die Frage, ob die Struktur des Polypeptids von Einfluß ist. Wir hofften so der Frage näher treten zu können, welche Kombinationen, vor allem vom Phenylalanin, im Eiweiß vorkommen, und welche eventuell auszuschließen wären. Hätte der Versuch z. B. ergeben, daß beispielsweise das in dem Dipeptid dl-Alanyl-dl-Phenylalanin enthaltene Phenylalanin Homogentisinsäure liefert und das in der isomeren Verbindung dl-Phenylalanyl-dl-Alanin enthaltene nicht, so hätte es sich wohl gelohnt, mit Hilfe der entsprechenden optisch einheitlichen Dipeptide die Versuche zu wiederholen und weiter auszudehnen.

Endlich ergab sich die Fragestellung, ob racemisches Phenylalanin enthaltende Dipeptide, welche nicht in der Natur vorkommende Kombinationen von Aminosäuren enthalten, in

---

<sup>1)</sup> Vgl. W. Falta und Leo Langstein, Die Entstehung von Homogentisinsäure aus Phenylalanin. Diese Zeitschrift, Bd. XXXVII, S. 513, 1903. — Otto Neubauer und W. Falta, Über das Schicksal einiger aromatischer Säuren bei der Alkaptonurie. Ebenda, Bd. XLII, S. 81, 1904. — Leo Langstein und Erich Meyer, Beiträge zur Kenntnis der Alkaptonurie. Deutsches Archiv für klin. Medizin, Bd. LXXVIII, S. 161, 1903.

gleicher Weise zum Abbau gelangen, wie entsprechende Dipeptide, deren Komponenten jedoch den in der Natur vorkommenden Aminosäuren gleich sind. Wir haben ferner noch mit Hilfe des in Wasser außerordentlich leicht löslichen Glycyl-l-Tyrosins einen weiteren entscheidenden Beweis dafür zu erbringen gesucht, daß die Homogentisinsäurebildung in den Geweben und nicht im Darm vor sich geht. Endlich sei noch erwähnt, daß wir Jodgorgosäure = Dijodtyrosin<sup>1)</sup> verfüttert haben, um den Einfluß der Einführung von Jod in den Kern des Tyrosins auf den Abbau dieser Verbindung festzustellen.

Es sind folgende Dipeptide auf ihre Fähigkeit, Homogentisinsäure zu bilden, untersucht worden:

	Glycyl-l-Tyrosin,
Racemisches	Glycyl-Phenylalanin,
»	Phenylalanyl-glycin,
»	Alanyl-Phenylalanin,
»	Phenylalanyl-Alanin,
»	Leucyl-Phenylalanin.

Bei der Darstellung dieser Dipeptide folgten wir den Methoden von Emil Fischer. Mit Ausnahme des Glycyl-l-Tyrosins handelt es sich stets um Racemformen. Über deren Konfiguration wissen wir nichts Bestimmtes. Wir können nur soviel sagen, daß nach Versuchen mit Pankreassaft des Hundes keines der Phenylalanin-Dipeptide von diesem erheblich gespalten wird. Organpreßsäfte bewirken eine asymmetrische Spaltung von dl-Alanyl-dl-Phenylalanin und von dessen Isomerem dl-Phenylalanyl-dl-Alanin; auch dl-Leucyl-dl-Phenylalanin wird angegriffen. Vom Pankreassaft sehr leicht und rasch gespalten wird das Glycyl-l-Tyrosin, das bei unseren Versuchen gewiß bei seiner Einführung per os schon im Darm völlig in seine Komponenten zerlegt worden ist, während wir nach unseren

---

<sup>1)</sup> Vgl. Henry L. Wheeler und George S. Jamieson, Synthesis of Jodgorgic acid. American Chem. Journal, Bd. XXXIII, S. 365, 1905. — M. Henze, Zur Kenntnis der jodbindenden Gruppe der natürlich vorkommenden Jodeiweißkörper: Die Konstitution der Jodgorgosäure. Diese Zeitschrift, Bd. LI, S. 64, 1907.

Erfahrungen annehmen dürfen, daß von den übrigen Dipeptiden ein großer Teil ungespalten zur Resorption gelangt ist. Erepsin wirkt sehr langsam auf die genannten racemischen Dipeptide ein und bewirkt auch nur eine asymmetrische Hydrolyse.

Als Resultat dieser Versuche ist anzuführen, daß alle angewandten Dipeptide in engen Grenzen die ihrem Gehalte an Tyrosin resp. an Phenylalanin entsprechende Menge Homogentisinsäure lieferten. Ein Einfluß der Struktur der Dipeptide war nicht bemerkbar. Dieser Ausfall der Versuche liefert uns einen weiteren sehr wertvollen Beweis dafür, daß die synthetischen Polypeptide im menschlichen und tierischen Organismus offenbar in genau derselben Weise abgebaut werden, wie die in den Proteinen enthaltenen Kombinationen der Aminosäuren. Dieser Ausfall der genannten Versuche macht es sehr wahrscheinlich, daß der Abbau der verschiedenartigen Polypeptide stets zunächst zu den Aminosäuren führt, und erst diese dann weiter abgebaut werden.

Sehr wichtig erscheint uns der Versuch mit subkutaner Zufuhr von Glycyl-l-Tyrosin. Auch hier tritt eine Vermehrung der Homogentisinsäurebildung auf, d. h. auch hier ist der Tyrosinkomponent in gewohnter Weise abgebaut worden. Dieser Versuch scheint uns den endgültigen Beweis dafür zu liefern, daß die Homogentisinsäurebildung in den Geweben vor sich geht und einen Defekt in dem endgültigen Eiweißabbau und speziell dem Abbau der aromatischen Substanzen darstellt. Die alte Anschauung, daß der Darm die Stätte dieser Anomalie sei, ist endgültig aufzugeben. Wir wollen nach dieser Richtung erwähnen, daß der eine von uns bereits früher in Gemeinschaft mit Falta<sup>1)</sup> nachgewiesen hat, daß die Bluteiweißkörper denselben Gehalt an Tyrosin und Phenylalanin aufweisen, wie unter normalen Verhältnissen. Wir können hinzufügen, daß wir Gelegenheit hatten, Haare und Nägel eines an Alkaptonurie leidenden Kindes auf ihren Gehalt an Tyrosin zu untersuchen. Die erhaltenen Mengen an diesen Aminosäuren entsprechen

---

<sup>1)</sup> Emil Abderhalden und W. Falta, Die Zusammensetzung der Bluteiweißstoffe in einem Falle von Alkaptonurie. Diese Zeitschrift, Bd. XXXIX, S. 143, 1903.

genau der Norm. Würde der Übergang der aromatischen Bausteine des Eiweißes in Homogentisinsäure bereits im Darmlumen erfolgen und noch bevor das Nahrungseiweiß zu körpereigenem Eiweiß assimiliert ist, so müßte man erwarten, daß die Proteine des Alkaptonurikers wenigstens arm an aromatischen Komplexen sind, eine Annahme, welche a priori höchst unwahrscheinlich war und alle unsere Vorstellungen über die Bedeutung der Proteine im Haushalt des tierischen Organismus in Frage gestellt hätte!

Von Interesse ist der Versuch mit Jodgorgosäure = Dijodtyrosin. Diese Verbindung ist nach der Vorschrift von Wheeler und Jamieson<sup>1)</sup> dargestellt worden. Wie Henze<sup>2)</sup> jüngst endgültig bewiesen hat, ist die Annahme, daß Dijodtyrosin mit der Drechselschen Jodgorgosäure identisch ist, richtig. Wie aus der unten mitgeteilten Tabelle hervorgeht, wird Dijodtyrosin nicht zu Homogentisinsäure abgebaut.

Was die Versuche im einzelnen anbetrifft, so ist zu bemerken, daß der Patient stets dieselbe konstante Kost erhielt. Ihr Stickstoffgehalt schwankte sicher nur innerhalb ganz enger Grenzen. Die einzelnen Präparate wurden in Kapseln in kleinen Portionen im Laufe jedes Versuchstages verabreicht. Die Zwischenperioden sind mit Absicht so lang gewählt, um jede Nachwirkung zu erkennen. Auffallend ist, daß die Homogentisinsäureausscheidung trotz gleichbleibender Kost nicht während des ganzen Versuches konstant blieb. Nach anderweitigen Erfahrungen bei Fütterungsversuchen mit Aminosäuren und Polypeptiden erscheint uns die im Laufe der Versuche auftretende Steigerung der Homogentisinsäureausscheidung am einfachsten erklärbar durch die Annahme einer allmählichen Zerlegung und Zersetzung der verfütterten Polypeptide. Es gilt dies in erster Linie für die offenbar ziemlich schwer angreifbaren Dipeptide des Phenylalanins. Es ist nicht ausgeschlossen, daß ein stufenweiser Abbau dieser Polypeptide zum Ausdruck kommt und zwar in der Art, daß zunächst eine asymmetrische Spaltung der stets racemischen Phenylalanin-

---

<sup>1)</sup> l. c.

<sup>2)</sup> l. c.

dipeptide erfolgt. Es würde dabei stets zunächst l-Phenylalanin frei, während derjenige Anteil der Racemkörper, der Kombinationen von Aminosäuren enthält, die in der Natur nicht vorkommen, widerstandsfähiger ist und erst allmählich in den Geweben zerfällt. Einen direkten Beweis für diese Annahme vermögen wir allerdings nicht zu bringen.

Hervorheben wollen wir noch, daß, wie früher schon beobachtet worden ist, mit dem Ansteigen der Homogentisinsäuremenge auch die Harnmenge stets zunimmt, und ferner ist nicht ohne Interesse, daß die Ammoniakwerte mit der Menge der reduzierenden Substanzen im Urin ansteigen. Wir haben den Urin speziell an den Tagen der Verabreichung der Dipeptide auf Aminosäuren untersucht. In keinem einzigen Fall konnten wir davon irgendwie in Betracht kommende Mengen isolieren. Die einzige mit Sicherheit aufgefundene Aminosäure ist Glykokoll. Ihre Menge war jedoch nicht beträchtlicher als unter normalen Verhältnissen.

In der folgenden Übersicht (S. 443—444) geben wir die erhaltenen Resultate wieder.

	Harn- menge	Spez. Ge- wicht	Homo- genti- sin- säure in g	Stick- stoff in g	$\frac{N}{H}$	$NH_3$	
1.	1760	1022	8,34	18,48	2,21	—	
2.	1700	1020	8,41	17,37	2,05	—	
3.	1670	1023	7,92	16,60	2,21	—	
4.	2190	1016	8,58	18,76	2,18	—	
5.	1940	1018	8,40	16,58	1,97	—	
6.	<b>2680</b>	1015	<b>10,50</b>	18,23	<b>1,73</b>	—	6,0 g Glycyl-l-Tyrosin.
7.	1780	1020	<b>9,18</b>	17,44	<b>1,89</b>	—	
8.	1730	1021	8,44	18,40	2,17	—	
9.	1830	1019	9,05	18,96	2,08	—	
10.	<b>2050</b>	1018	<b>10,15</b>	18,83	<b>1,85</b>	—	4,5 g Glycyl-dl-Phenylalanin.
11.	1690	1020	<b>9,06</b>	17,0	<b>1,87</b>	—	
12.	1860	1021	8,82	18,07	2,04	—	
13.	<b>2040</b>	1019	<b>11,15</b>	19,42	<b>1,74</b>	—	4,5 g dl-Phenylalanyl-glycin.
14.	1921	1019	9,11	18,33	2,01	—	
15.	1755	—	9,05	18,08	1,98	1,5	
16.	1696	1021	9,40	18,4	1,95	1,49	
17.	2100	1020	10,14	—	—	1,9	
18.	1700	1021	9,93	18,98	1,91	1,36	
19.	1610	1023	10,29	17,99	1,74	1,55	
20.	1730	1020	10,34	17,9	1,73	1,7	
21.	1520	1022	10,03	17,0	1,69	1,43	
22.	<b>2360</b>	1019	<b>13,14</b>	20,15	<b>1,53</b>	<b>2,27</b>	6,0 g dl-Alanyl-dl-Phenylalanin.
23.	1950	1019	10,45	18,91	1,81	1,42	
24.	1720	1020	9,40	17,0	1,81	1,32	
25.	1900	1019	10,19	18,09	1,78	1,5	
26.	<b>2050</b>	1026	<b>11,84</b>	18,59	<b>1,57</b>	<b>1,74</b>	6,0 g dl-Phenylalanyl-dl-Alanin.
27.	1730	1020	9,99	18,89	1,89	1,36	
28.	1670	1023	10,67	18,9	1,77	1,54	
29.	1660	1023	10,60	18,9	1,78	1,65	
30.	1620	1023	10,69	18,2	1,70	1,62	

Fortsetzung siehe nächste Seite.

## Fortsetzung.

	Harn- menge	Spez. Ge- wicht	Homo- genti- sin- säure in g	Stick- stoff in g	$\frac{N}{H}$	$NH_3$	
31.	1650	1023	10,38	18,48	1,78	1,59	
32.	1430	1023	10,31	17,5	1,69	1,2	
33.	1680	1024	10,7	19,5	1,82	1,68	
34.	<b>1990</b>	1023	<b>12,93</b>	21,0	<b>1,62</b>	<b>2,03</b>	6,0 g dl-Leucyl-dl-Phenylalanin.
35.	<b>1920</b>	1020	<b>11,09</b>	18,71	<b>1,68</b>	<b>1,97</b>	
36.	1630	1023	11,42	19,04	1,65	1,34	
37.	1700	1021	11,22	19,28	1,70	1,79	
38.	1550	1023	10,55	19,0	1,80	1,55	
39.	1630	1023	11,09	19,1	1,71	1,63	
40.	1660	1022	10,93	19,1	1,74	1,48	
41.	1620	1023	11,36	19,2	1,69	1,49	
42.	<b>1720</b>	1023	<b>11,25</b>	20,1	<b>1,78</b>	<b>1,59</b>	2,0 g Dijodtyrosin.
43.	1810	1021	10,08	18,75	1,86	1,57	
44.	1660	1022	10,03	17,43	1,73	1,4	
45.	2120	1021	10,93	20,7	1,89	1,94	
46.	1750	1021	10,82	18,82	1,79	1,58	
47.	1710	1022	12,34	18,91	1,53	1,51	
48.	1560	1022	10,29	18,52	1,79	1,45	
49.	1580	1022	11,08	18,49	1,67	1,69	
50.	<b>1800</b>	1021	<b>15,6</b>	18,9	<b>1,21</b>	<b>1,87</b>	8 g dl-Phenylalanin.
51.	1620	1021	11,7	17,6	1,50	1,63	
52.	1630	1021	12,43	18,4	1,48	1,60	
53.	1800	1021	11,51	19,74	1,71	1,75	
54.	1680	1022	11,08	17,98	1,62	1,64	

Anhangsweise sei noch kurz über einen Fall von Alkaptonurie eines Knaben berichtet, der gleichfalls Tyrosin und Phenylalanin enthaltende Dipeptide erhalten hat. Diese Versuche sind von Herrn O. Rostoski auf der medizinischen Klinik in Würzburg ausgeführt worden. Wie die unten mitgeteilte Zu-

sammenstellung der Resultate ergibt, ist auch hier die Steigerung der Ausscheidung der Homogentisinsäure nach Zufuhr von Tyrosin und Phenylalanin und der diese Aminosäuren enthaltenden Dipeptide deutlich erkennbar. Die Ausschläge sind nicht überall so eklatant, wie bei dem oben erwähnten Fall. Es zeigen sich viele Unregelmäßigkeiten. Es ist dies ohne Zweifel auf die Schwierigkeit zurückzuführen, den Jungen genau auf ein bestimmtes Stoffwechselgleichgewicht einzustellen. Von Interesse ist der Nachweis, daß d-Phenylalanin und l-Phenylalanin ziemlich gleichmäßig die Homogentisinsäureausscheidung steigern, eine Beobachtung, die mit den bei der Verabreichung von dl-Phenylalanin gemachten Erfahrungen im Einklang steht. Erwähnt sei noch, daß wir bei diesem Fall von Alkaptonurie die Nägel auf Tyrosin geprüft haben. Das Ergebnis war positiv. Ferner haben wir den Tyrosingehalt der Haare festgestellt. Wir fanden 3,5% Tyrosin, somit denselben Wert, den das Haar Normaler gibt. Dieser Befund gibt einen weiteren Beleg für die Annahme, daß der Alkaptonurie eine Anomalie im intermediären Eiweißstoffwechsel und zwar offenbar in der letzten Etappe, d. h. dem Abbau, zugrunde liegt.

Datum	Menge	Spez. Gewicht	N-Ausscheidung pro die	NH <sub>3</sub> -Ausscheidung pro die	Homogentisinsäure in g	Bemerkungen
1. V. 06.	550	1022	7,54	0,685	—	
2. V.	590	1023	8,095	0,787	3,28	
3. V.	520	1025	7,96	0,775	2,94	
4. V.	465	1032	7,98	0,949	2,73	
5. V.	<b>640</b>	1021	8,62	0,840	<b>3,69</b>	3 × 1,0 g l-Tyrosin.
6. V.	<b>700</b>	1020	8,31	0,895	<b>4,69</b>	5 × 1,0 g l-Tyrosin.
7. V.	580	1022	7,87	—	3,64	
8. V.	450	1026	7,69	0,774	2,64	
9. V.	655	1023	8,78	0,884	3,31	
10. V.	<b>660</b>	1022	8,25	0,690	<b>3,39</b>	6 × 0,5 g Phenylalanin.
11. V.	<b>500</b>	1027	8,045	0,748	<b>4,22</b>	10 × 0,5 g Phenylalanin.

Datum	Menge	Spez. Ge- wicht	Ge- samt- N	Homo- gentisin- säure in g	Ge- samt Ammo- niak	Bemerkungen
12. V. 06.	500	1026	8,522	2,78	—	
13. V.	450	1028	8,291	2,83	0,835	
14. V.	500	1024	7,980	2,16	0,765	
15. V.	540	1028	8,555	2,34	0,804	
16. V.	760	1018	8,537	—	0,740	
17. V.	690	1018	8,288	1,92	—	
18. V.	<b>600</b>	1020	5,796	<b>3,03</b>	0,551	10 × 0,5 g Glycyl-l-Tyrosin. Letztes Pulver abends wurde erbrochen, dabei auch zugleich Mageninhalt von dem kurz vorher genom- menen Abendessen.
19. V.	<b>1250</b>	1016	12,625	<b>6,44</b>	1,309	10 × 0,5 g Glycyl-l-Tyrosin.
20. V.	<b>840</b>	1014	8,492	<b>3,55</b>	1,087	
21. V.	700	1018	8,802	<b>3,54</b>	0,828	
22. V.	750	1017	8,306	3,16	0,765	
23. V.	750	1018	8,420	3,48	0,740	
24. V.	720	1020	8,224	3,71	0,755	
25. V.	<b>1000</b>	1014	8,470	<b>5,05</b>	0,789	10 × 0,5 g dl-Phenylalanyl- glycin.
26. V.	950	1015	11,235	<b>4,79</b>	0,943	10 × 0,5 g dl-Phenylalanyl- glycin.
27. V.	700	1022	8,634	3,61	0,695	
28. V.	500	1025	8,640	2,16	?	
29. V.	530	1024	8,637	1,96	0,843	
30. V.	650	1018	7,870	2,21	0,796	
31. V.	630	1023	8,650	2,72	0,744	
1. VI.	<b>800</b>	1017	8,982	<b>2,14</b>	0,860	7 × 0,5 g dl-Leucyl-dl-Phe- nylalanin.
2. VI.	<b>730</b>	1018	9,453	<b>3,01</b>	0,922	10 × 0,5 g dl-Leucyl-dl-Phe- nylalanin.
3. VI.	680	1016	8,420	2,03	0,688	
4. VI.	850	1014	9,413	2,45	0,757	

Fortsetzung siehe nächste Seite.

## Fortsetzung.

Datum	Menge	Spez. Ge- wicht	Ge- samt- N	Homo- gentisin- säure in g	Ge- samt Ammo- niak	Bemerkungen
5. VI. 06.	870	1017	8,900	—	0,741	
6. VI.	600	1018	8,055	2,54	0,658	
7. VI.	500	1021	7,829	2,21	0,524	
8. VI.	720	1020	8,687	2,45	0,743	
9. VI.	840	1022	8,425	1,55	0,423	
10. VI.	780	1021	8,356	2,65	0,654	
11. VI.	800	1015	8,736	1,48	0,451	
12. VI.	750	1020	8,873	2,08	0,615	
13. VI.	730	1023	8,307	2,03	0,589	
14. VI.	<b>860</b>	1017	9,415	<b>3,29</b>	0,634	2 × 0,5 g d-Phenylalanin.
15. VI.	<b>800</b>	1017	8,907	<b>3,13</b>	0,749	
16. VI.	<b>750</b>	1017	8,790	<b>3,86</b>	0,633	
17. VI.	<b>700</b>	1020	9,183	<b>4,33</b>	0,732	3 × 0,5 g l-Phenylalanin.
18. VI.	<b>700</b>	1020	9,326	<b>3,25</b>	0,710	
19. VI.	500	1024	8,040	2,94	0,391	
20. VI.	620	1022	9,417	2,04	0,735	