

## Beiträge zur Kenntnis der Leberfunktionen.

(Desaminierung, Reduktion und Kohlensäureabspaltung in der künstlich durchbluteten Leber.)

Von

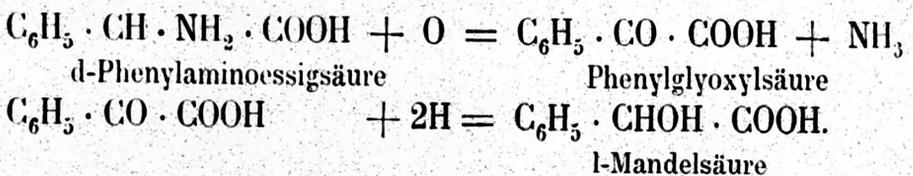
Otto Neubauer und Hans Fischer.

(Aus der II. medizinischen Klinik in München.)

(Der Redaktion zugegangen am 10. Juni 1910.)

Schotten<sup>1)</sup> hat im Jahre 1883 gefunden, daß Hunde nach Eingabe von Phenylaminoessigsäure mit ihrem Harn Mandelsäure ausscheiden. Die am nächsten liegende Deutung, daß es sich hier um eine einfache hydrolytische Ammoniakabspaltung handelt

$C_6H_5 \cdot CH \cdot NH_2 \cdot COOH + H_2O = C_6H_5 \cdot CHOH \cdot COOH + NH_3$   
trifft, wie der eine von uns<sup>2)</sup> nachzuweisen Gelegenheit hatte, nicht zu; es zeigte sich vielmehr, daß die Ammoniakabspaltung (die übrigens ausschließlich oder fast ausschließlich aus dem rechtsdrehenden Anteil der verfütterten Aminosäure erfolgt) unter gleichzeitiger Oxydation verläuft, so daß als Desaminierungsprodukt die Ketonsäure, die Phenylglyoxyssäure, auftritt; diese wird erst sekundär durch Reduktion teilweise in Mandelsäure und zwar in rein aktive l-Mandelsäure umgewandelt.



Es wurde ferner festgestellt, daß diese Prozesse auch im Organismus des Menschen stattfinden, während beim Kaninchen der Reduktionsvorgang nicht nachgewiesen werden konnte.

Es war nun von Interesse, den Ort des Organismus ausfindig zu machen, an welchem diese Umwandlung der Aminosäuren erfolgt, denn es ist in hohem Maße wahrscheinlich, daß

<sup>1)</sup> Schotten, Diese Zeitschrift, Bd. VIII, S. 67 (1883).

<sup>2)</sup> Neubauer, D. Arch. f. klin. Med., Bd. XCV, S. 211 (1909).

die  $\text{NH}_3$ -Abspaltung aus anderen Aminosäuren, speziell aus denen der Eiweißkörper, denselben Gesetzen folgt und auch an denselben Stellen stattfindet.

Wenn nun auch der relativ hohe  $\text{NH}_3$ -Gehalt des Pfortaderblutes daran denken läßt, daß die Abspaltung von  $\text{NH}_3$  im Darm stattfindet, so war doch von vornherein die Leber als dasjenige Organ anzusprechen, in welchem Desaminierungsprozesse in großem Maßstab am ehesten erwartet werden durften. Zwar der von Schittenhelm, sowie von Jones und Patridge geführte Nachweis, daß die Lebern verschiedener Tiere Fermente enthalten, welche die Desaminierung der Aminopurine, Adenin und Guanin, besorgen, berechtigt keineswegs etwa zu dem Analogieschluß, daß an demselben Ort auch die Aminosäuren desaminiert werden, denn die Desaminierung der Aminosäuren ist offenbar ein ganz andersartiger Prozeß als die der Purinbasen, die ja als einfache hydrolytische  $\text{NH}_3$ -Abspaltung verläuft. Für die Verlegung des Abbaues der Aminosäuren in die Leber spricht aber zunächst die am Krankenbett gewonnene Erfahrung, daß gerade bei schweren Degenerationen des Leberparenchyms, wie sie bei der akuten gelben Leberatrophie, der Phosphorvergiftung und der Eklampsie eintreten, unveränderte Aminosäuren (Leucin, Tyrosin, Glykokoll, Asparaginsäure, Lysin) im Harn erscheinen: die Tatsache, daß es sich bei diesen Erkrankungen um autolytischen Zerfall von Eiweißkörpern handelt, bei dem solche Aminosäuren gebildet werden, reicht für sich allein keineswegs zur Erklärung aus, da wir beim autolytischen Zerfall in anderen Organen (Pneumonie) Aminosäuren nicht oder doch in sehr viel geringerer Menge im Harn finden: es muß bei diesen schweren Leberaffektionen also auch eine Schädigung der weiteren Abbauvorgänge angenommen werden.

In neuerer Zeit ist man darangegangen, auch bei weniger schweren Lebererkrankungen eine Störung im Abbau der Aminosäuren nachzuweisen und diagnostisch zu verwerten, indem man den Patienten Aminosäuren in größerer Menge zuführte und so durch stärkere Inanspruchnahme eine sonst latent bleibende Störung der desaminierenden Funktion der Leber mani-

fest zu machen suchte. So hat K. Glaessner<sup>1)</sup> 20—25 g Alanin, Asparaginsäure, Leucin oder Glykokoll verabreicht und beobachtet, daß diese eingeführten Aminosäuren bei Lebererkrankungen, bei denen das Parenchym in größerem Maßstabe zugrunde geht, nicht vollständig in Harnstoff übergeführt werden, sondern die Aminosäurefraktion des Harns vermehren. Jastrowitz,<sup>2)</sup> der mit Glykokoll arbeitete, konnte diese Resultate im wesentlichen bestätigen.

In gleichem Sinne wie diese Ergebnisse der pathologischen Forschung sprechen die Versuche von Embden, Salomon und Schmidt,<sup>3)</sup> welche gezeigt haben, daß die überlebende, mit Rinderblut durchblutete Hundeleber nach Zusatz verschiedener Aminosäuren (Leucin, Phenylalanin, Tyrosin) erhebliche Mengen von Aceton (resp. Acetessigsäure) bildet; das Aceton ist augenscheinlich aus den zugesetzten Aminosäuren entstanden, und es ist klar, daß bei diesem Umwandlungsprozeß auch der Stickstoff abgespalten werden mußte.

Ferner hat Salaskin<sup>4)</sup> gezeigt, daß die überlebende, mit arteriellem Blut gespeiste Hundeleber die Fähigkeit hat, Glykokoll, Leucin und Asparaginsäure in Harnstoff oder wenigstens<sup>5)</sup> in eine diesem nahestehende Substanz umzuwandeln.

Nur mit Vorsicht können für die Lokalisation der Desaminierungsvorgänge im lebenden Organismus die Untersuchungen an autolysierenden Organen verwendet werden. O. Loewi und M. Jacoby<sup>6)</sup> haben gezeigt, daß bei der Autolyse der Leber festgebundener Stickstoff in locker gebundenen übergeht, und S. Lang<sup>7)</sup> fand, daß die Ammoniakbildung in verschiedenen autolysierenden Organen (Leber, Darmschleimhaut, Pankreas, Nebenniere) durch Zusatz von Aminosäuren gesteigert wird.

<sup>1)</sup> K. Glaessner, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther., Bd. IV, S. 336 (1907).

<sup>2)</sup> Jastrowitz, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. LIX, S. 471.

<sup>3)</sup> Embden, Salomon u. Schmidt, Hofmeisters Beitr., Bd. VIII, S. 1, 1906.

<sup>4)</sup> Salaskin, Diese Zeitschrift, Bd. XXV, S. 128 (1898).

<sup>5)</sup> Otto Loewi, ebenda, S. 522.

<sup>6)</sup> O. Loewi, ebenda, S. 511. M. Jacoby, ebenda, Bd. XXX, S. 149 (1900).

<sup>7)</sup> S. Lang, Hofmeisters Beitr., Bd. V, S. 321 (1904).

Trotzdem alle diese Tatsachen mit großer Bestimmtheit auf die desaminierende Funktion der Leber schließen lassen, schien es uns doch wünschenswert, festzustellen, ob auch der Abbau der Phenylaminoessigsäure in der Leber erfolgt; denn hier bot sich die Möglichkeit, nicht nur die Entstehung von Ammoniak oder Harnstoff oder die Bildung eines entfernten Abbauproduktes, sondern das Auftreten des charakteristischen Desaminierungsproduktes selbst, der Ketonsäure, mit aller Sicherheit nachzuweisen, was bei den natürlichen Aminosäuren des Eiweißes auf Schwierigkeiten stoßen muß, da die hierbei entstehenden Ketonsäuren offenbar sehr leicht weiter verändert werden. Ferner konnte untersucht werden, ob auch die Reduktion der gebildeten Ketonsäure zur Alkoholsäure (Mandelsäure) als eine Funktion der Leber anzusehen ist.

Wir stellten also Durchblutungsversuche mit Hundelebern an unter Zusatz von Phenylaminoessigsäure (Kahlbaum) zur Durchströmungsflüssigkeit. Diese Versuche hat der eine von uns in Gemeinschaft mit Herrn Dr. Warburg bereits vor 3 Jahren begonnen: sie führten damals nicht zur Auffindung der Desaminierungsprodukte, jedoch zeigte sich, daß eine N-haltige ätherlösliche rechtsdrehende Säure entstanden war: die Aufklärung der Zusammensetzung dieses, im folgenden als «Substanz A» (S. 235) bezeichneten Körpers verzögerte sich durch äußere Umstände; doch kann voraussichtlich in nächster Zeit über diesen Körper berichtet werden. Die weitere Untersuchung auf Desaminierungsprodukte wurde dann von uns gemeinschaftlich fortgeführt.

Die Technik der Versuche war so, wie sie in der Publikation von Neubauer und Groß<sup>1)</sup> beschrieben ist, nur wurde hier, da es sich nicht um vergleichende Acetonbestimmungen handelte, kein Wert darauf gelegt, daß die Menge der Durchströmungsflüssigkeit immer das Dreifache des Lebergewichtes betrug; ferner wurde das Blut nicht mit dem doppelten Volumen Ringerscher Lösung verdünnt, sondern es wurden 3—4 g Phenylaminoessigsäure zunächst durch Anfeuchten mit Äther für Wasser benetzbar gemacht, dann in ca. 800 ccm siedender Ringerlösung gelöst, die Lösung heiß filtriert und nach dem Abkühlen auf 40° mit dem defibrinierten Blut des Tieres (500—1300 ccm) gemischt, und die Mischung als Durchströmungsflüssigkeit verwendet. Die Durchblutungen verliefen

<sup>1)</sup> Neubauer u. Groß. Diese Zeitschrift (dieses Heft) S. 222.

ohne jede Störung, nur der Grad der Arterialisierung wechselte in den einzelnen Versuchen.

Nach 2—2½ stündiger Dauer wurde die Durchblutung abgebrochen und die Leber sowie die Durchströmungsflüssigkeit gemeinsam auf Reaktionsprodukte untersucht.

Das Blut wurde mit Wasser verdünnt, durch Kochen unter Zusatz von primärem Natriumphosphat koaguliert, das Filtrat auf dem Wasserbad (oder im Vakuum) eingeeengt; der Eiweißrückstand auf dem Filter wurde noch 1—2 mal ausgekocht, das Filtrat ebenfalls eingeeengt und mit der ersten Flüssigkeit vereinigt. Die Leber wurde in analoger Weise behandelt, d. h. in der Hackmaschine zerkleinert, mit Wasser versetzt, durch Kochen unter Phosphatzusatz koaguliert, der nach dem Filtrieren bleibende Niederschlag noch einmal ausgekocht, die vereinigten Filtrate eingeeengt und schließlich mit dem eingeeengten wässerigen Blutextrakt vereinigt.

Die vereinigten Extrakte von Blut und Leber, deren Volumen etwa 100 ccm betrug, wurden mit Salzsäure (bis zur starken Blaufärbung von Kongopapier) angesäuert und im Schütteltrichter wiederholt mit Äther extrahiert.

Die mit Äther erschöpfte salzsaure Lösung mußte die unverändert gebliebene Aminosäure enthalten; sie wurde (wenigstens in einigen Versuchen) mit gepulvertem essigsaurem Natron versetzt, bis die Flüssigkeit Kongopapier nicht mehr bläute; es fiel ein Niederschlag aus, der sich als Phenylaminoessigsäure erwies.

0,1818 g Substanz (aus verdünntem Ammoniak umkrystallisiert), enthalten nach Kjeldahl (12,0 ccm  $n_{10}$ -Säure) . . . 9,24% N.

Berechnet für  $C_9H_9O_2N$  . . . . . 9,27% N.

Bei der optischen Untersuchung der in Normalsalzsäure gelösten Substanz ergab sich, daß sie die Ebene des polarisierten Lichtes nach links drehte; so wurden z. B. in einem Versuche, zu dem 4,2 g Phenylaminoessigsäure verwendet worden waren, 0,9 g Aminosäure zurückgewonnen, die zu 5% in  $n_{20}$ -HCl gelöst, im 1 dm-Rohr 0,69° nach links drehten; daraus berechnet sich für eine 100%ige Lösung eine Drehung von  $-7,38^\circ$ . Da für optisch reine l-Phenylaminoessigsäure  $\alpha_D = -157,78^\circ$ ,<sup>1)</sup> so lag also ein Gemisch von viel racemischer mit etwas l-Phenylaminoessigsäure vor; mit anderen Worten: von dem d-Anteil

<sup>1)</sup> E. Fischer u. Weichhold, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. XLI, S. 1286 (1908).

der zur Durchströmungsflüssigkeit zugesetzten Substanz war ein Teil (ca. 5%) irgendwie verändert worden.

Die Umwandlungsprodukte wurden in den vereinigten ätherischen Extrakten aufgesucht; diesen wurden durch Schütteln mit einem geringen Überschuß von Normalnatronlauge die Säuren wieder entzogen (Fett und fettartige Substanzen blieben dabei in dem Äther zurück); aus der alkalischen Lösung wurden nach dem Ansäuern mit Salzsäure die Säuren durch wiederholtes Schütteln mit Äther wieder extrahiert; aus den Ätherextrakten wurde der Äther bei gelinder Wärme vertrieben; es hinterblieb ein hellbrauner sirupöser Rückstand, der mit ein paar Kubikzentimetern Wasser und etwas Tierkohle (Merck «pro analysi») kurz zum Sieden erhitzt und heiß filtriert wurde; das fast farblose klare Filtrat erwies sich bei der Polarisation fast immer als rechtsdrehend; nur in wenigen Versuchen war es fast inaktiv oder sogar linksdrehend; schon dies Verhalten wies darauf hin, daß wenigstens zwei optisch aktive ätherlösliche Säuren entstanden waren, von denen die eine nach rechts, die andere nach links drehte.

Beim Stehen der Lösung im Vakuumexsikkator über Schwefelsäure schieden sich nun wasserhelle Nadeln ab, welche die Ebene des polarisierten Lichtes nach rechts drehten. Die Eigenschaften und die Struktur dieser N-haltigen, in Wasser schwerlöslichen «Substanz A» sind von dem einen von uns in Gemeinschaft mit Warburg untersucht worden und sollen demnächst mitgeteilt werden (s. oben S. 233).

In der Mutterlauge der «Substanz A» war nun auf die Desaminierungsprodukte zu fahnden; sie wurde mit Bisulfitlauge versetzt, um etwa vorhandene Ketonsäure zu binden, und dann wiederholt mit Äther extrahiert; in den Äther mußte jetzt Mandelsäure, wenn solche vorhanden war, übergehen (Mandelsäurefraktion, s. unten). Die wässrige, bisulfit-haltige Flüssigkeit wurde mit verdünnter Schwefelsäure (bis zur stark kongosauren Reaktion) angesäuert und dann wieder mit Äther extrahiert; jetzt mußte etwa vorhandene Ketonsäure, durch die Schwefelsäure aus ihrer Bisulfitverbindung abgespalten, in den Äther übergehen: Ketonsäurefraktion.

Aus der Ketonsäurefraktion ließen wir den Äther abdunsten: eine Probe des sirupösen Rückstandes gab mit gewöhnlichem (thiophenhaltigem) Benzol und konzentrierter Schwefelsäure starke violettrote Färbung; diese Reaktion machte die Gegenwart von Phenylglyoxylsäure schon sehr wahrscheinlich: zur Sicherstellung wurde der gesamte Rückstand mit destilliertem Wasser aufgenommen und mit einer klaren salzsauren Lösung von salzsaurem Phenylhydrazin versetzt; es entstand fast augenblicklich ein gelber Niederschlag, der sich beim Stehen in der Kälte noch vermehrte und mikroskopisch das charakteristische Bild des Phenylglyoxylsäure-phenylhydrazons (kleine gebogene Nadelchen) darbot; der Niederschlag wurde auf einer Nutsche abgesaugt, mit kaltem Wasser gewaschen und im Vakuum über Schwefelsäure getrocknet.

Die Ausbeute an reinem Hydrazon war in den einzelnen Versuchen sehr verschieden, bis zu 0,15 g.

Zur Analyse wurden die Produkte aus mehreren Versuchen vereinigt, aus heißem Alkohol + Wasser umkrystallisiert und im Vakuum bei 60° über Phosphorpentoxyd bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Schmelzpunkt 164° (korr.) beim schnellen Erhitzen.

0.1160 g Substanz liefern 11,8 ccm N bei 17° und 765 mm Hg  
= 12,05 % N.

Berechnet für  $C_{14}H_{12}O_2N_2$ : 11,67 % N.

Damit ist festgestellt, daß Phenylaminoessigsäure wie im lebenden Organismus, so auch in der künstlich durchbluteten Hundeleber desaminiert und zwar in Phenylglyoxylsäure übergeführt wird.

Es war noch zu untersuchen, ob die gebildete Phenylglyoxylsäure in der isolierten durchbluteten Leber auch eine teilweise Reduktion zu Mandelsäure erfährt. Die deutlich linksdrehenden «Mandelsäurefraktionen» mehrerer Versuche wurden vereinigt; nach einiger Zeit schieden sich rhombische Täfelchen ab, welche durch Lösen in wenig kaltem Wasser von gleichzeitig mit abgeschiedenen geringen Mengen von «Substanz A» getrennt werden konnten; sie wurden noch wiederholt aus Wasser und aus heißem Benzol umkrystallisiert; schließlich wurde eine sehr geringe Menge silberglänzender Krystalle

vom typischen Aussehen der Mandelsäure gewonnen, die aber zu einer genaueren Untersuchung nicht ausreichte.

Um nun die Reduktion der aus der Phenylaminoessigsäure gebildeten Phenylglyoxylsäure zu l-Mandelsäure mit Sicherheit festzustellen, haben wir auch zwei Durchblutungsversuche mit Phenylglyoxylsäure ausgeführt (Zusatz von 3,0 resp. 2,2 g der Säure als Na-Salz). Die Phenylglyoxylsäure wurde nach den Angaben von Claisen (Ber. d. d. chem. G., Bd. X, S. 430, 845) dargestellt, die erhaltene Säure wurde in Bisulfidlauge gelöst, Verunreinigungen durch Ausäthern entfernt; dann wurde die Ketonsäure durch Salzsäure in Freiheit gesetzt und ausgeäthert; der eingedampfte Ätherextrakt erstarrte über Schwefelsäure zu einem Krystallbrei. In diesen Versuchen zeigten die Ätherextrakte aus Blut und Leber von vorneherein eine starke Linksdrehung (z. B. in dem einen Versuch ca. 30 ccm Lösung, die im 2-dm-Rohr  $-2,5^{\circ}$  drehte), und es gelang hier, neben unveränderter Phenylglyoxylsäure l-Mandelsäure in ausreichender Menge zu isolieren. Die wiederholt aus Wasser und aus heißem Benzol umkrystallisierte Substanz zeigte einen Schmelzpunkt von  $132^{\circ}$ . Zur Bestimmung der optischen Drehung, die in Anbetracht der geringen Substanzmenge mikropolarimetrisch ausgeführt werden mußte,<sup>1)</sup> wurden 0,0082 g Substanz in Wasser gelöst; Gesamtgewicht der Lösung 0,6636 g, spezifisches Gewicht 1,004. Drehung im 10-cm-Rohr =  $-1,875^{\circ}$ . Daraus berechnet sich die spezifische Drehung  $\alpha_D = -151,1^{\circ}$  (spez. Drehung der l-Mandelsäure nach Walden =  $-153,06^{\circ}$ ).

Damit ist der Nachweis der aktiven, und zwar der linksdrehenden Mandelsäure erbracht: in der überlebenden Leber erfolgt also nicht nur die Desaminierung der Phenylaminoessigsäure zu Phenylglyoxylsäure, sondern auch deren Reduktion zur aktiven l-Mandelsäure: diese ist demnach, wie schon die Versuche am lebenden Hund ergeben hatten, als sekundäres Produkt anzusehen.

Außerdem enthielt das ätherische Extrakt eine weitere Säure. Sie war in Äther und (zum Unterschied von Mandel-

<sup>1)</sup> E. Fischer, Sitzungsber. d. k. preuß. Ak. d. Wissensch., 1908, S. 542.

säure) auch in Benzol leicht löslich, schwerer löslich in Wasser; sie zeigte nach zweimaligem Umkrystallisieren einen Schmelzpunkt von 120–122°, erwies sich als frei von Stickstoff (Lassaignesche Probe): ihre Lösung war optisch inaktiv; beim trockenen Erhitzen auf dem Wasserbad sublimierte sie in langen Nadeln; nach diesen Eigenschaften lag Benzoesäure vor, was mit dem Ergebnis der Titration übereinstimmt:

0,0780 g Substanz verbrauchen zur Neutralisation gegen Phenolphthalein 6,1 ccm  $n_{10}$ -Natronlauge (Theorie verlangt 6,39 ccm).

Ein Kontrollversuch ergab, daß die erhaltene Benzoesäure nicht etwa erst bei der Verarbeitung des Organes aus der zugesetzten Säure entstanden war. Sie war demnach offenbar während der Durchblutung durch oxydative  $\text{CO}_2$ -Abspaltung aus der Phenylglyoxylsäure gebildet worden. Auch im lebenden Organismus geht diese Säure ja zu einem kleinen Teil in Benzoesäure resp. Hippursäure über.<sup>1)</sup>

Die im Vorstehenden beschriebenen Versuche haben also ergeben:

1. In der überlebenden, künstlich durchbluteten Hundeleber wird von zugesetzter Phenylaminoessigsäure die d-Komponente zum Teil verändert, so daß linksdrehende Aminosäure übrig bleibt.

2. Als Desaminierungsprodukt der zersetzten Aminosäure tritt dabei zunächst die entsprechende Ketonsäure, die Phenylglyoxylsäure, auf.

3. Sekundär kommt es zu einer Reduktion der Phenylglyoxylsäure zu Mandelsäure, und zwar zu l-Mandelsäure.

4. Außerdem wird ein Teil der Phenylglyoxylsäure in Benzoesäure verwandelt.

Damit sind sowohl die oxydative Desaminierung als auch die optisch aktive Reduktion und die oxydative  $\text{CO}_2$ -Abspaltung (also mit Ausnahme der Glykokollpaarung der gebildeten Benzoesäure alle Veränderungen, welche die Phenylaminoessigsäure im lebenden Organismus erfährt) als Funktionen der Leber sichergestellt.

<sup>1)</sup> s. Neubauer, a. a. O., S. 238.

Um zu entscheiden, ob diese Leberfunktionen an ein Erhaltensein der Struktur der Leber, wie es durch Anwendung der Durchblutungstechnik erreicht wird, gebunden sind, haben wir ferner untersucht, ob nicht auch die dem Tiere frisch entnommene und zu einem Brei zerkleinerte Leber imstande ist, diese Prozesse durchzuführen. Da die Desaminierung zur Keton-säure ein oxydativer Prozeß ist, wurde in den meisten Versuchen durch den Leberbrei Luft durchgeleitet.

Versuch I. 225 g frische Hundeleber (das Tier war zur völligen Entblutung mit physiologischer Kochsalzlösung durchgespült worden) wurden in der Hackmaschine zerkleinert, mit 1,5 g Phenylaminoessigsäure, gelöst in  $1\frac{1}{2}$  l Brunnenwasser, und etwas Toluol versetzt, durchgeschüttelt und durch 16 Stunden unter gleichzeitigem Durchleiten von Luft bei  $37^{\circ}$  gehalten. Die Verarbeitung geschah wie bei den Durchblutungsversuchen; es wurden Krystalle vom Aussehen des Phenylglyoxylsäurephenylhydrazins erhalten, die bei  $147\text{--}153^{\circ}$  schmolzen; zum Umkrystallisieren reichte die Menge nicht aus.

Versuch II. 350 g Rinderleber wurden in gleicher Weise zerkleinert, mit 3,0 g Phenylaminoessigsäure, 1 l Wasser und Toluol versetzt, durch 7 Stunden Luft bei  $37^{\circ}$  durchgeblasen. Im sauren Ätherextrakt erzeugte salzsaures Phenylhydrazin sofort einen Niederschlag, der beim Umkrystallisieren lange Nadeln lieferte, die den Schmelzpunkt des Phenylglyoxylsäurephenylhydrazons ( $164^{\circ}$  [korr.]) zeigten. Isolierung von Mandelsäure gelang dagegen nicht, obzwar der Ätherextrakt eine deutliche Linksdrehung zeigte (8 ccm drehten im 2 dm-Rohr —  $0,25^{\circ}$ ).

Auch in 2 Versuchen, in denen Phenylglyoxylsäure mit Hunde- resp. Rinderleberbrei digeriert wurde, konnte Mandelsäure nicht isoliert werden.

Die oxydative Desaminierung erfolgte also nicht nur in der künstlich durchströmten Leber, sondern auch im Leberbrei, freilich in quantitativ viel geringerem Maße.

Es sind noch 2 Fragen zu diskutieren.

1. Führt die Leber dieselben beiden Prozesse auch bei andern Aminosäuren, speziell bei denen des Eiweißes, durch? Wenn man die in der Einleitung angeführten Tatsachen mit den Resultaten der beschriebenen Versuche zusammen nimmt, so wird man diese Frage wohl mit Wahrscheinlichkeit bejahen dürfen, wenigstens soweit sie die Desaminierung bis zur Keton-säure anlangt; was dagegen die folgende Reduktion zur Alkohol-säure betrifft, so soll es dahingestellt bleiben, ob es sich hier

um einen allgemein gültigen normalen Vorgang handelt oder um einen Prozeß, der gerade nur im speziellen Falle der Phenylglyoxylsäure eintritt, weil diese Substanz, wohl infolge des Baues ihrer Seitenkette, den normalen Abbauvorgängen nicht weiter zugänglich ist («Parektropie»<sup>1)</sup>). Im Sinn der ersten Annahme spricht vielleicht der während der Durchführung dieser Versuche bekannt gewordene Befund von Embden und Kraus,<sup>2)</sup> welche nachweisen konnten, daß nach Zusatz von Alanin zur künstlich durchbluteten Hundeleber eine starke Milchsäurebildung stattfindet; wir glauben annehmen zu dürfen, daß diese Milchsäure aus primär gebildeter Brenztraubensäure gebildet worden sein dürfte.

Die 2. Frage ist die, ob diese Desaminierungs- und Reduktionsprozesse nur in der Leber, in keinem andern Organ vor sich gehen; zur Beantwortung sind Versuche mit andern Organen nötig; jedoch weisen die Befunde S. Langs,<sup>3)</sup> der nach Digestion verschiedener zerkleinerter Organe mit Aminosäuren ein Ansteigen des Ammoniakgehaltes fand, ferner die Tatsache, daß entlebte Gänse große Mengen von Ammoniak bilden,<sup>4)</sup> und die Beobachtung, daß auch bei Hunden mit Eckscher Fistel Ammoniak in den Organen sich anhäuft,<sup>5)</sup> darauf hin, daß auch in andern Organen Ammoniak aus Eiweiß resp. aus Aminosäuren abgespalten wird: ob auch hier nach dem Typus der Keton säurebildung, bliebe noch zu untersuchen.

Auf der andern Seite weist die klinische Erfahrung, daß gerade bei den schweren Erkrankungen der Leber unveränderte Aminosäuren im Harn erscheinen, darauf hin, daß dieses Organ, wiewohl nicht als die einzige, so doch als die Hauptstätte des Desaminierungsprozesses anzusehen ist.

<sup>1)</sup> Neubauer, a. a. O., S. 244.

<sup>2)</sup> G. Embden und Fr. Kraus, Verhandlungen des 26. Kongr. f. inn. Med., 1909, S. 353.

<sup>3)</sup> S. Lang, Hofmeisters Beitr., Bd. V, S. 321 (1904).

<sup>4)</sup> Minkowski, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. XXI, S. 41 (1886).

<sup>5)</sup> Salaskin, Diese Zeitschrift, Bd. XXV, S. 479 (1898).