

Über Desamidierungsvorgänge im Blute normaler und schilddrüsenloser Tiere.

Ein Beitrag zur Kenntnis der Funktionen des Schilddrüsenapparates.

Von

A. Medwedew.

Mit neun Diagrammen und einer Abbildung im Text.

(Aus dem physiologisch-chemischen Laboratorium der Universität zu Odessa.)
(Der Redaktion zugegangen am 1. Mai 1911.)

Wenn man Blut, dessen Koagulationsfähigkeit durch oxalsaure Salze beseitigt ist, unter Beobachtung vollständiger Asepsis bei Temperaturen, die der Körpertemperatur naheliegen, sich selbst überläßt, so kann in demselben nach Verlauf von 20 bis 24 Stunden eine bedeutende Erhöhung des Ammoniakgehaltes konstatiert werden. Diese Erscheinung, welche, soweit mir bekannt, bis jetzt nicht beobachtet worden ist, unterliegt ganz merkwürdigen Gesetzmäßigkeiten, deren nähere Erörterung Zweck vorliegender Abhandlung ist. Einige Erwägungen, die weiter unten angegeben werden sollen, veranlaßten mich, die Verhältnisse des Ammoniakgehaltes an Tieren unter drei verschiedenen Versuchsbedingungen zu studieren: an normalen, gesunden Tieren, dann an Tieren, die eine sehr lang andauernde Hungerperiode überstanden hatten, und, endlich an Tieren, bei denen der Schilddrüsenapparat entfernt worden war.

Versuchsordnung.

Bei der Bestimmung des Ammoniaks benutzte ich das Vakuumdestillationsverfahren in der Form, in welcher dasselbe von Folin.¹⁾

¹⁾ Otto Folin. Eine neue Methode zur Bestimmung des Ammoniaks im Harn und anderen tierischen Flüssigkeiten. Diese Zeitschrift, Bd. XXXVII. S. 161 (1902).

Schittenhelm¹⁾ und Krüger und Reich²⁾ ausgearbeitet worden war. Es erschien mir zweckmäßig, dabei einige Abänderungen einzuführen, welche die Genauigkeit der zu erhaltenden Resultate erhöhen.

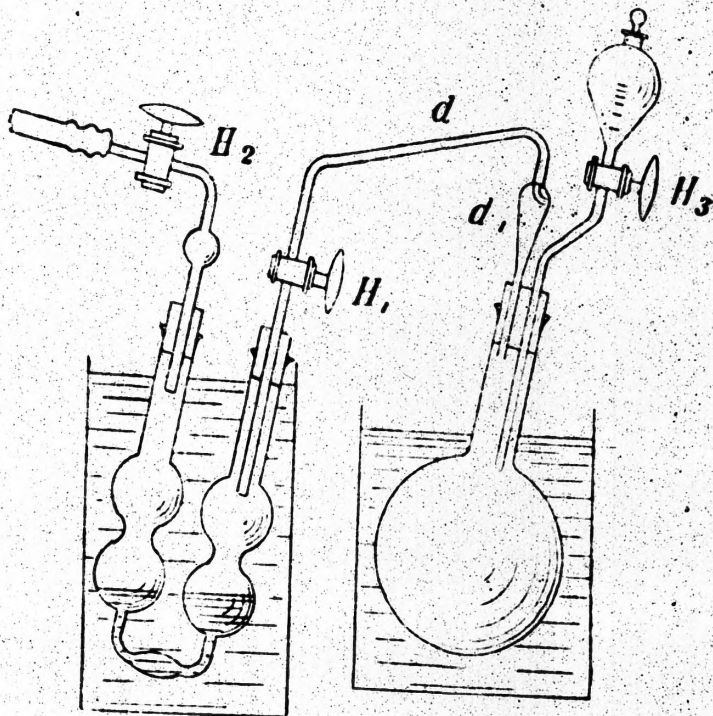


Fig. 1.

Das Volumen des Destillierkolbens (Fig. 1) beträgt ungefähr 1 l; als Destillationsvorlage dient eine Peligot-Röhre, deren 4 größere Kugeln im ganzen ca. 360 ccm fassen und die fünfte kleine ungefähr 10 ccm. Beide Gefäße stehen in Verbindung durch das doppelt gebogene Rohr *d*, welches mit der Sicherheitsvorrichtung *d*₁ und dem Hahn *H*₁ versehen ist. In die Peligot-Röhre tut man 10 ccm $n/5$ -H₂SO₄ und 20–30 ccm Wasser. Das Blut wird durch einen Trichter mit lang auslaufendem Ende in den Destillierkolben gegossen. Nachdem die Trichterwand sorgfältig mit dem ungefähr gleichen Volumen einer Lösung abgespült ist, von welcher 100 ccm 30 g NaCl und 6 g Na₂CO₃ enthalten, wird der Kolben mit einem Pfropfen verschlossen, in welchen das Rohr *d* und das Ausflußrohr des Scheidetrichters hineingefügt sind; die Hähne *H*₁ und *H*₂ werden geschlossen, der Kolben wird bis zum Halse in ein Wasserbad hineingestellt und in dieser Stellung fixiert. Dann verbindet man das Destillationsrohr mit der Peligot-Röhre, befestigt letztere und umgibt sie mit

¹⁾ Alfred Schittenhelm, Zur Methode der Ammoniakbestimmung. Diese Zeitschrift, Bd. XXXIX, S. 73 (1903).

²⁾ M. Krüger und O. Reich, Zur Methode der Bestimmung des Ammoniaks im Harn. Diese Zeitschrift, Bd. XXXIX, S. 165 (1903).

einer Kältemischung, indem man das Kühlgefäß von unten hinauf führt. Schließlich tut man noch in den Scheidetrichter ungefähr 110 ccm Äthylalkohol.

Dann beginnt man mit dem Auspumpen der Luft. Zunächst entfernt man die Luft aus der Vorlage bei verschlossenem Hahn H_1 ; nachdem das geschehen ist, schließt man den Hahn H_2 und gleicht, durch vorsichtiges Wenden des Hahnes H_1 , den Druck in allen Teilen des Apparates aus. Hierauf wird der Hahn H_1 wieder geschlossen, die Luft von neuem aus der Vorlage entfernt, der Druck ausgeglichen usw. Diese Manipulationen werden solange fortgesetzt, bis der Druck im Apparate schließlich nur noch ungefähr 40 mm beträgt; dann öffnet man die Hähne H_1 und H_2 und pumpt die Luft gleichzeitig aus allen Teilen des Apparates aus. Wenn der Druck bis auf ca. 25—20 mm gesunken ist, beginnt die Flüssigkeit im Destillierkolben zu schäumen, bisweilen ziemlich stark. Ist dieses der Fall, so öffnet man den Hahn H_3 des Scheidetrichters und läßt Alkohol in den Kolben fließen mit einer Geschwindigkeit von ungefähr 100 Tropfen in der Minute; das Schäumen hört dann sofort auf. Zu gleicher Zeit erwärmt man schnell das Wasser im Wasserbade. Noch bevor das Wasser bis auf 40° erwärmt ist, ist im Apparate schon die größtmögliche Luftverdünnung erreicht. Dann schließt man den Hahn H_3 und läßt die Destillation im Laufe von 40—45 Minuten vor sich gehen. Die Temperatur erhält man hierbei konstant auf 42° und läßt ununterbrochen Alkohol aus dem Scheidetrichter hinzufließen mit einer Geschwindigkeit von 80—100 Tropfen in der Minute. Von Zeit zu Zeit öffnet man den Hahn H_3 auf einige Sekunden, um den Grad der Evakuierung unter Kontrolle des Manometers aufrecht zu erhalten. Nachdem der Alkohol bis auf wenige Kubikzentimeter aus dem Scheidetrichter ausgeflossen ist, schließt man den Hahn H_3 des Scheidetrichters, setzt die Destillation noch einige Minuten fort und leitet schließlich durch den ganzen Apparat einen von CO_2 und NH_3 freien Luftstrom.

Im Laufe der Destillation gelangen ca. 100 ccm Alkohol in den Kolben. In der Peligot-Röhre vergrößert sich hierbei das Flüssigkeitsvolumen auf 100—120 ccm, und zwar hauptsächlich auf Kosten des Alkohols.

Der Inhalt der Vorlage wurde unter Anwendung von Lackmoid-Malachitgrün titriert; dieser Indikator erwies sich zweckmäßiger als das alizarinsulfosaure Natrium. Bereitet man eine Lösung des Lackmoid-Malachitgrüns von derartigem Gehalt, daß Wasser durch dieselbe mit einem Stich ins Blaue violett gefärbt wird, so verschwindet die violette Farbe beim Verdünnen des Wassers durch Alkohol, und die Flüssigkeit erscheint rein blau gefärbt; diese Färbung verändert sich auch nicht nach weiterem Alkoholzusatz. Ein Tropfen $\frac{n}{10}\text{-H}_2\text{SO}_4$ zu einer solchen rein blau gefärbten Flüssigkeit getan, verändert die Färbung, indem ein unbestimmt rot-violetter Farbenton von geringer Schärfe entsteht; nach Zusatz von

einem Tropfen n_{10} -NaOH geht letztere Färbung wieder in rein blau über ohne violetten Stich. Einerseits die Bestimmtheit und Schärfe der Farbe von neutralen und alkalischen Lösungen, anderseits aber die unbestimmte und wenig scharf ausgeprägte Färbung bei sauren Lösungen — wenn die Flüssigkeit in beiden Fällen 50 und mehr Volumprocente Alkohol enthält — lassen bei diesem Indikator, was Genauigkeit und promptes Anzeigen anbetrifft, nichts zu wünschen übrig. Hat man die Lösungen von Säure und Alkali vermittelt Phenolphthalein eingestellt, so muß bei Anwendung von Lackmoid eine Korrektur angebracht werden. So, z. B. entsprachen 10 ccm n_{10} -H₂SO₄ + 50 ccm Alkohol bei Anwendung von Phenolphthalein genau 20 ccm, bei Anwendung von Lackmoid aber nur 19,82 ccm derselben n_{10} -NaOH-Lösung.

Das Abmessen der Säure in die Vorlage, desgleichen auch die Titration geschah vermittelt besonderer Büretten, die in 0,02 ccm geteilt waren.

Durch Anwendung größerer Mengen von Alkohol und durch ununterbrochenes Zuließen desselben in den Destillationskolben werden folgende Vorzüge erreicht:

1. Wird die Evakuierung des Apparates erleichtert.
2. Wird in verhältnismäßig kurzer Zeit ein vollständiges Überdestillieren des NH₃ erreicht.
3. Die Genauigkeit der Titration wird erhöht, und zwar durch das oben erwähnte eigentümliche Verhalten des Indikators bei wässrig-alkoholischen Flüssigkeiten.¹⁾

Bei meinen Untersuchungen hatte ich hauptsächlich im Auge, den zeitlichen Verlauf der Ammoniakentwicklung in den verschiedenen Blutarten näher zu verfolgen. Zu diesem Zwecke war es erforderlich, an verschiedenen Portionen eines und desselben Blutes eine Reihe von Ammoniakbestimmungen auszuführen im Laufe von 24—30 Stunden. Die NH₃-Werte wurden auf Grund folgender Wägungen und Berechnungen gefunden:

1. Einige hundert Kubikzentimeter Blut wurden aseptisch aus der a. femoralis in einen dünnwandigen Erlenmeyer-Kolben aufgenommen, in welchen zuvor eine Lösung getan war, von der 100 ccm 0,9 g NaCl und 6 g wasserfreien neutralen Kaliumoxalates enthielten; von dieser Lösung wurde eine derartige Menge verwandt, daß der Oxalatgehalt des in Arbeit zu nehmenden Blutes ungefähr 0,2% betrug.

Das oxalathaltige Blut wurde in Portionen von 40—100 ccm in eine Reihe sterilisierter dünnwandiger Erlenmeyer-Kolben von 100

¹⁾ Methylalkohol habe ich nicht angewandt, da ich mich überzeugt hatte, daß die Handelspräparate — auch die besten Sorten — oft NH₃ in wahrnehmbarer Menge enthalten.

bis 150 ccm Inhalt gegossen, welche mit festschließenden Glasstöpseln versehen und graduiert (in 25—50 ccm) waren. Eine von diesen Portionen wurde sofort (10—12 Minuten nach der Blutentnahme) analysiert, die anderen Proben nach einigem Verweilen im Thermostaten bei 36—37°. Unmittelbar vor jeder Bestimmung wurde das entsprechende Kölbchen mit Blut gewogen und, während der Destillation, dasselbe Kölbchen mit dem Blutreste. Alle Wägungen wurden mit einer Genauigkeit bis zu einem Milligramm ausgeführt.

2. Bei der Berechnung kommen folgende Daten in Betracht:

a) Das Gewicht des Gefäßes, in welches das Blut aus der Arterie aufgenommen war, — s_0 .

b) Das Gewicht desselben Gefäßes mit der Oxalatlösung — q_0 .

c) Das Gewicht ebendesselben Gefäßes mit dem Blutreste nach Verteilung des Blutes in einzelne Portionen — r_0 .

d) Für jede einzelne Portion:

Das Gewicht des leeren, für die Aufnahme dieser Portion bestimmten Gefäßes — s_n .

Das Gewicht desselben Gefäßes mit dem Blute — k_n .

Das Gewicht ebendesselben Gefäßes mit dem Blutreste — r_n .

3. Aus diesen Daten ergeben sich bei Anzahl der Fraktionen = n folgende Zahlen:

a) $s = (k_1 - s_1) + (k_2 - s_2) + \dots + (k_n - s_n) + (r_0 - s_0)$.

b) $q = q_0 - s_0$.

c) Die Differenzen: $(k_1 - r_1), (k_2 - r_2), \dots, (k_n - r_n)$.

4. Durch Titration des Inhaltes der Vorlagen werden Werte n_1, n_2, \dots, n_n gefunden, deren jeder die Anzahl von Kubikzentimetern der durch NH_3 neutralisierten $n/10\text{-H}_2\text{SO}_4$ für die entsprechende Vorlage ausdrückt.

Auf Grund der aufgezählten Daten wird die NH_3 -Menge in Milligrammen auf 100 g Blut für jede gegebene Fraktion nach folgender Formel berechnet:

$$A_n = \frac{1,7 \cdot n_n \cdot s}{(s - q)(k_n - r_n)} \cdot 100.$$

Über den Ammoniakgehalt im frisch entnommenen Blute normaler und thyreoidektomierter Tiere.

Folgende drei Tabellen enthalten die Werte, welche erstens für normale Tiere gefunden wurden, ferner für solche mit vollständiger Thyreo-parathyreoidektomie und schließlich für Tiere, die sich in sehr lange andauerndem Hungerzustande (bei Wasser) befanden. In allen Fällen wurde das Blut aus der a. femoralis genommen und 10—12 Minuten nach dem Aderlasse untersucht.

Ammoniakgehalt im Blute normaler Tiere.

Versuchstiere	NH ₃ -Gehalt in mg auf 100 g Blut	Bemerkungen
1. Gut genährter Hund, 24,4 kg	0,62	18 Stunden nach der Fütterung.
2. Gut genährter Hund, 25,6 kg	0,47	12
3. Hund, 16 kg	0,64	20
4. Hund, 18 kg	0,51	16

Der mittlere Ammoniakgehalt für 100 g Blut beträgt 0,56 mg. Dieser Wert ist ein wenig höher, als das Mittel 0,41 mg, welches Horodynski, Salaskin und Zaleski¹⁾ für arterielles Blut normaler Tiere gefunden haben, sowohl während der Verdauung, wie auch bei nicht lange anhaltendem Hungern (5—10 Tage). Mein Mittelwert liegt ferner den Daten Folins²⁾ sehr nahe, welcher für arterielles Blut einen NH₃-Gehalt von 0,5—0,6 mg in 100 ccm fand.

Ammoniakgehalt im Blute von Hunden nach totaler Thyreo-parathyreoidektomie.

Versuchstiere	NH ₃ -Gehalt in mg auf 100 g Blut	Bemerkungen
1. Hund, 20,4 kg	0,87	Das Blut wurde 70 Stunden nach vollständiger Ektomie, auf der Höhe der Tetanie- und Dyspnoeanfälle entnommen.
2. Hund, 13,5 kg	0,81	46 Stunden nach vollständiger Ektomie, während der Krampfanfälle.
3. Derselbe Hund	1,47	120 Stunden nach der Operation, während eines starken Tetanieanfalles; Tod — 5 Stunden nach der Blutentnahme, während des Anfalles.
4. Hund, 22,2 kg	0,69	68 Stunden nach der Operation auf der Höhe des Tetanieanfalles.
5. Derselbe Hund	2,04	96 Stunden nach der Operation. Tod — eine halbe Stunde nach der Blutentnahme.

¹⁾ W. Horodynski, S. Salaskin und J. Zaleski; Über die

Wenn wir die Versuche 2 und 5, bei welchen das Blut kurz vor dem Tode entnommen war, ausschalten, so erhält man für den Ammoniakgehalt des Blutes auf der Höhe der Tetanieanfalle den Mittelwert 0,79 mg. In allen drei Fällen war das Blut den Tieren während der schweren Krankheitserscheinungen entnommen worden, die sich in folgendem äußerten: allgemeines Zittern, unregelmäßig erfolgende Krämpfe, Dyspnoe. Das Eintreten der Tetanie ist somit mit keiner sehr scharfen Erhöhung des NH_3 -Gehaltes im Blute verbunden. Bemerkte muß jedoch werden, daß kurz vor dem Tode des Versuchstieres der NH_3 -Gehalt, wie aus den Versuchen 2 und 5 ersichtlich, sich sehr stark erhöht, und zwar beträgt er dann zwei- bis dreimal mehr als wie zu Beginn der Erkrankung und zweieinhalb bis dreieinhalbmal mehr als wie beim normalen Tiere.

Diese Resultate sind somit weit entfernt von den Daten, die MacCallum und Voegtlin¹⁾ erhalten hatten. Letztere Autoren fanden im Blute von Hunden während der Tetanieanfalle eine enorme Menge NH_3 , gegen 10 mg auf 100 ccm Blut. Bei ihren Resultaten ist jedoch nicht angegeben, ob nur die Epithelkörperchen entfernt waren oder aber ob eine Ektomie des ganzen Schilddrüsenapparates ausgeführt worden war. Ich muß deshalb bemerken, daß meine Versuchshunde einer vollständigen Thyreo-parathyreoidektomie unterworfen waren, daß ferner in allen Fällen die Verheilung der Operationswunde ohne jegliche Komplikationen, per primam, vor sich ging. Es ist möglich, daß sowohl der eine, wie auch der andere Umstand nicht ohne Einfluß auf den Ammoniakgehalt des Blutes sind.

Verteilung des Ammoniaks im Blute und den Organen normaler und hungernder Hunde. Diese Zeitschrift, Bd. XXXV (1902), S. 249 (Tabelle I) und S. 251 (Tabelle II).

²⁾ O. Folin, l. c., S. 166.

¹⁾ W. G. MacCallum and C. Voegtlin, On the relation of Tetany to the parathyroid glands and to Calcium Metabolism. The Journal of experimental Medicine, Vol. XI, p. 143 (1909).

Ammoniakgehalt im Blute von Hunden nach lang andauerndem Hungern.

Versuchstiere	NH ₃ -Gehalt in mg auf 100 g Blut
1. Anfangsgewicht des Hundes 15,3 kg; Gewicht am Versuchstage 8,16 kg; Gewichtsverlust 46,7%	1,63
2. Anfangsgewicht des Hundes 15,3 kg; Gewicht am Versuchstage 10,6 kg Gewichtsverlust 30,7%	1,97
3. Anfangsgewicht des Hundes 20,5 kg; Gewicht am Versuchstage 11,5 kg; Gewichtsverlust 43,9%	1,82

Aus diesen Zahlen ist ersichtlich, daß, in lang andauernden Hungerzustände der NH₃-Gehalt des arteriellen Blutes drei- bis dreieinhalbmal die Norm übersteigt. Das Verhalten des Ammoniaks im Blute dieser Tiere bietet auch in anderer Hinsicht großes Interesse, wovon später die Rede sein soll.

Die Ammoniakentwicklung im frisch entnommenen Blute von Tieren mit voller Thyreo-parathyreoidektomie.

Im oxalathaltigen Blute solcher Tiere — bei Beobachtung vollständiger Asepsis sowohl bei Entnahme, wie auch beim Aufbewahren des Blutes — läßt sich bei Temperaturen von 36—38° eine progressive Zunahme des NH₃-Gehaltes konstatieren. Dieselbe beginnt unmittelbar nach der Blutentnahme und dauert ungefähr 20 Stunden an, worauf dann der Ammoniakgehalt stationär bleibt oder aber in den Grenzen der zulässigen Bestimmungsfehler schwankt.

Versuch I.

An einem großen, gut genährten Hunde von 22,2 kg wurde volle Thyreo-parathyreoidektomie ausgeführt. 48 Stunden nach der Operation traten fibrilläre Zuckungen der Extremitätenmuskulatur ein; nach 65 Stunden ein stürmisch verlaufender Anfall mit Dyspnoe-Erscheinungen und diffusen tonischen

und klonischen Krämpfen. 3 Stunden nach Beginn des Anfalles, auf der Höhe der tetanischen Erscheinungen, wurde das Blut aus der a. femoralis entnommen. Der NH_3 -Gehalt des Blutes ist in folgender Tabelle wiedergegeben.

Zeit	NH_3 -Gehalt in mg auf 100 g arteriellen Blutes	NH_3 -Zunahme
0	0,69	—
2	1,42	0,73
4	1,89	1,20
8	2,43	1,74
24	2,93	2,24

Versuch II.

Sehr magerer Hund, 13,5 kg. Volle Ektomie. 40 Stunden nach der Operation traten die ersten Anfälle von Tetanie-Erscheinungen auf, und zwar in Form weitgehender Krämpfe und Polypnoe. 46 Stunden nach der Operation wurde das Blut aus a. femoralis entnommen. Die NH_3 -Entwicklung ist aus folgender Tabelle ersichtlich.

Zeit	NH_3 -Gehalt in mg auf 100 g arteriellen Blutes	NH_3 -Zunahme
0	0,81	—
2 $\frac{1}{2}$	1,58	0,79
3 $\frac{1}{4}$	1,82	1,01
5 $\frac{1}{2}$	2,06	1,25
9	2,40	1,59
24	2,76	1,95

Versuch III.

Gut genährter junger Hund, 20,4 kg, Schilddrüse und parathyreoideae wurden entfernt (die oberen Epithelkörperchen waren deutlich wahrnehmbare und leicht von dem Thyreoideakörper ablösbare Bildungen). Die Erkrankung trat nach 48 Stunden ein, und zwar in sehr leichter Form. 70 Stunden nach der Operation, als das Tier im Polypnoezustande mit unbe-

deutenden fibrillären Zuckungen war, wurde das Blut entnommen. Den NH_3 -Gehalt gibt folgende Tabelle wieder.

Zeit	NH_3 -Gehalt in mg auf 100 g arteriellen Blutes	NH_3 -Zunahme
0	0,87	—
3 $\frac{3}{4}$	1,12	0,25
5 $\frac{1}{2}$	1,29	0,42
8	1,67	0,80
9 $\frac{1}{2}$	1,88	1,01
12	2,23	1,36
24	2,69	1,82

Aus den Tabellen ist ersichtlich, daß der NH_3 -Gehalt in allen drei Fällen im Laufe von 24 Stunden progressiv steigt. Bei der graphischen Darstellung des zeitlichen Verlaufs der Ammoniakentwicklung fällt es aber sofort auf, daß zwischen beiden ersten Versuchen und dem dritten ein wesentlicher Unterschied vorliegt.

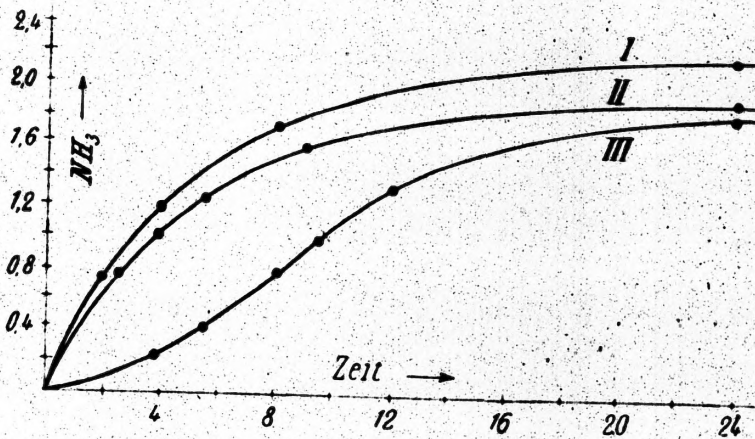


Diagramm der Versuche I, II und III.

Es ist nämlich ersichtlich, daß die durch die Kurven I und II veranschaulichte Ammoniakentwicklung mit einer Geschwindigkeit vor sich geht, die sich während des Verlaufes der Reaktion allmählich verringert; die Ammoniakbildung, die durch die Kurve III dargestellt ist, verläuft dagegen anfangs mit zunehmender Geschwindigkeit, welche, nachdem sie nach

ungefähr 10 Stunden einen bestimmten Wert erreicht hat, sich allmählich verringert und dem Null-Werte nähert.

Der gleichmäßige Verlauf der Ammoniakentwicklung läßt die Annahme zu, daß sich im Blute eine gewisse Menge von Substanzen oder einer Substanz vorfindet, welche sich unter Freiwerden von Ammoniak zersetzt. Da die Ammoniakzunahme nach Verlauf von ungefähr 20 Stunden aufhört, ist die anfängliche Menge dieser Substanz proportional der Ammoniakzunahme während der Dauer von 20—24 Stunden und die umgesetzte Menge bis zu einem gewissen Zeitpunkte proportional der Menge des während des entsprechenden Zeitraumes gebildeten Ammoniaks. Auf Grund dieser Voraussetzungen waren für die angeführten drei Versuche Konstanten erster Ordnung berechnet worden, welche in folgender Tabelle wiedergegeben sind.

Nummern der Versuche	Zeit	NH ₃ -Gehalt in mg auf 100 g Blut	Anwachsen des NH ₃ -Gehaltes	$k = \frac{1}{t} \log_{10} \frac{a}{a-x}$
I	0	0,69	—	—
	2	1,42	0,73	0,0856
	4	1,89	1,20	0,0833
	8	2,43	1,74	0,0814
	24	2,93	2,24	—
II	0	0,81	—	—
	2½	1,58	0,77	0,0873
	3¾	1,82	1,01	0,0845
	5½	2,06	1,25	0,0809
	9	2,40	1,59	0,0815
24	2,76	1,95	—	
III	0	0,87	—	—
	3¾	1,12	0,25	0,0178
	5½	1,29	0,42	0,0207
	8	1,67	0,80	0,0314
	9½	1,88	1,01	0,0370
	12	2,23	1,36	0,0498
24	2,69	1,82	—	

Da bei den Versuchen I und II die Konstanten erster Ordnung unbedeutende Schwankungen aufweisen, so ist anzunehmen, daß man es in beiden Fällen mit einer monomolekularen Reaktion zu tun hat.

Ziehen wir nun in Betracht, daß alle drei Versuche an vollständig ektomierten Tieren ausgeführt waren, und daß in allen drei Fällen das Blut unter analogen Bedingungen untersucht wurde, und zwar während der typischen Tetanieanfalle, so wird verständlicherweise dem Zweifel Raum gegeben, ob nicht das Resultat des dritten Versuches möglicherweise durch Zufälligkeiten bedingt sei.

Allein, die Hunde I und II einerseits und der Hund III andererseits wiesen Unterschiede auf.

Während beim Falle III zur Zeit der Blutentnahme nur fibrilläre Zuckungen und Polypnoe zu konstatieren waren, traten bei den Tieren I und II während der Blutentnahme sehr starke Tetanieanfalle auf in Form diffuser Krämpfe und dyspnoetischer Atmung.

Ein zweiter und noch wesentlicherer Unterschied bestand darin, daß die Hunde I und II unter den gewöhnlichen, die totale Thyreo-parathyreidektomie begleitenden Erscheinungen zugrunde gingen; der Hund III dagegen überstand den Eingriff; er gehörte zu den seltenen Exemplaren von Hunden, welche die vollständige Ektomie des in der oberen Trachealgegend gelegenen Schilddrüsenapparates überleben.¹⁾

Der schwache Tetanieanfall, während welchem das Blut dem Tiere entnommen wurde, war der erste und zugleich auch der einzige. Fast unmittelbar nach der Blutentnahme besserte sich der Zustand des Tieres ganz bedeutend; Atmungsstörungen traten nicht mehr auf, die fibrillären Zuckungen wurden mehr und mehr begrenzte und verschwanden schließlich vollständig. Allmählich stellte sich beim Tiere Appetit ein; zunächst wurde es nur mit Milch gefüttert, hernach erhielt es Milch, Brot und Brei aus Maismehl, schließlich auch Fleisch. Das Tier nahm allmählich, ohne merkbare pathologische Erscheinungen zu äußern, an Gewicht zu. Augenblicklich — ein Jahr nach der Operation — sind nicht die geringsten krankhaften Erscheinungen zu bemerken.

¹⁾ Im Laufe der Jahre habe ich Gelegenheit gehabt, eine große Anzahl (gegen 40) vollständig ektomierter Hunde zu beobachten; der oben erwähnte war der erste günstig verlaufende Fall.

Betrachten wir nun einerseits die soeben angeführten Beobachtungen am Tiere III, anderseits die Eigentümlichkeiten im Verlaufe der NH_3 -Entwicklung in dessen Blute, so ergibt sich die Frage: stellt das eigentümliche Verhalten des Blutes dieses Tieres und dessen Fähigkeit, die typische Ektomie zu überleben, nicht vielleicht die Folge eines und desselben Umstandes vor, und zwar des Vorhandenseins von akzessorischen Epithelkörperchen?

Diese Erwägungen führen somit zur Untersuchung des Prozesses der NH_3 -Entwicklung im Blute normaler Tiere.

Ammoniakentwicklung im Blute gesunder Tiere.

Wie aus folgenden Versuchen ersichtlich sein wird, verläuft die NH_3 -Entwicklung im Blute gesunder gut genährter Hunde wesentlich anders als im Blute schilddrüsenloser Tiere.

Versuch IV.

Gesunder Hund, 16 kg schwer, reichlich genährt. Blut entnommen aus der a. femoralis, 22 Stunden nach der Fütterung.

Zeit	NH_3 -Gehalt in mg auf 100 g arteriellen Blutes	NH_3 -Zunahme
0	0,64	—
4 $\frac{1}{2}$	0,70	0,06
8	0,86	0,22
10 $\frac{1}{2}$	1,09	0,45
12	1,23	0,61
13 $\frac{1}{4}$	1,40	0,76
23	1,89	1,25
30	1,95	1,31

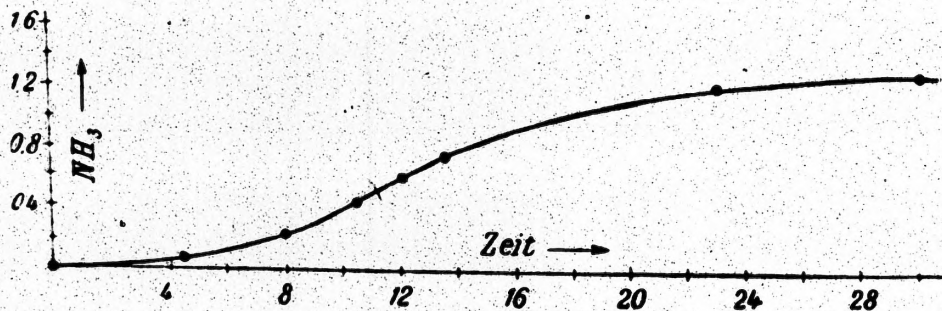


Diagramm des Versuchs IV.

Versuch V.

Gesunder Hund, 25,6 kg schwer. Blut entnommen aus der a. femoralis, 12 Stunden nach der Fütterung.

Zeit	NH ₃ -Gehalt in mg auf 100 g arteriellen Blutes	NH ₃ -Zunahme
0	0,47	—
4	0,53	0,06
7	0,66	0,19
10	0,95	0,48
12	1,16	0,69
14	1,33	0,89
24	1,83	1,36
30	1,90	1,43

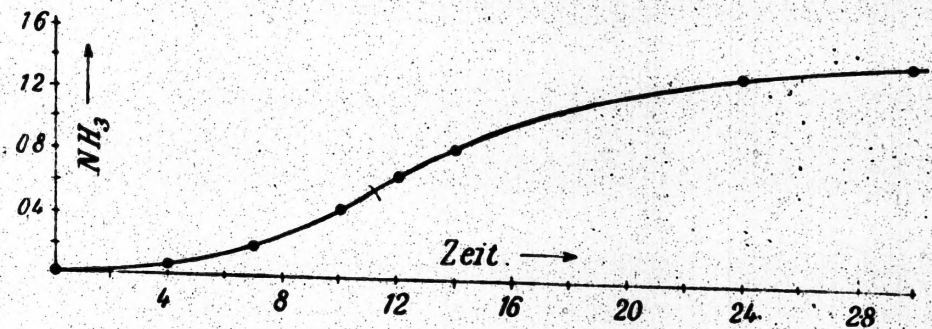


Diagramm des Versuchs V.

Betrachten wir in beiden Fällen die Zahlen, welche die Zunahme des NH₃-Gehaltes im Blute angeben, so fällt uns auf, daß die Zunahme anfangs sehr langsam vor sich geht. Anschaulicher wird diese Tatsache illustriert durch die Kurven, welche das Verhältnis zwischen NH₃-Zunahme und Zeiträumen ausdrücken. Aus den Kurven ist nämlich ersichtlich, daß die Anfangsgeschwindigkeit, im Momente der Blutentnahme, gleich 0 ist oder wenigstens diesem Werte sehr nahe liegt; weiter verläuft die Ammoniakentwicklung im Laufe der ersten 11 bis 12 Stunden mit zunehmender Geschwindigkeit, die dann in eine verlangsamte übergeht, was durch die Wendepunkte der Kurven gekennzeichnet ist. Interessant ist dabei der Umstand, daß die Kurven normaler Tiere an die Kurven erinnern,

welche von jenem einzigen ektomierten Tiere erhalten war, das sich als fähig erwies, die Operation zu überleben.

Es ergibt sich somit, daß die Ammoniakentwicklung im Blute gesunder Tiere einen bei weitem komplizierteren Vorgang vorstellt, als wie bei den typischen Fällen vollständiger Ektomie; vor allen Dingen äußert sich dieses durch die Anfangsbeschleunigung des Prozesses.

Von allen den zahlreichen in der Chemie bekannten Reaktionstypen mit Anfangsbeschleunigung verdient bei der von uns behandelten Frage nur jener Typus Aufmerksamkeit, welcher die Fälle sogenannter Autokatalyse in sich schließt.

Wird die Geschwindigkeit eines Prozesses erster Ordnung katalytisch durch eines der Endprodukte der Reaktion beschleunigt, so läßt sie sich, nach Ostwald, durch die Differenzialgleichung ausdrücken:

$$\frac{dx}{dt} = (k_1 + k_2x) (A-x),$$

wobei A Anfangskonzentration, k_1 und k_2 Geschwindigkeitskoeffizienten bei Abwesenheit und bei Vorhandensein des Katalysators bedeuten.¹⁾ Ostwald weist auf einen bemerkenswerten Spezialfall eines solchen Reaktionstypus hin, welcher stattfindet, wenn $k_1 = 0$; die Geschwindigkeitsgleichung gestaltet sich dann wie folgt:

$$\frac{dx}{dt} = k_2x (A-x);$$

da aber bei $t = 0$ auch $x = 0$, so kann, theoretisch, die Reaktion nicht ihren Anfang nehmen, obwohl dieselbe, wenn einmal begonnen, mit beschleunigter Geschwindigkeit vor sich gehen würde. Reaktionen von diesem Typus existieren aber, was Ostwald erstens durch die praktische Unmöglichkeit erklärt, eine Substanz zu erhalten, die absolut frei von Zeretzungsprodukten wäre, und zweitens, durch den Umstand, daß die Geschwindigkeitskonstante der unbeschleunigten Reaktion sehr klein, aber streng genommen nicht gleich 0 sein

¹⁾ Wilhelm Ostwald, Lehrbuch der allgemeinen Chemie, Bd. II. Verwandtschaftslehre. S. 264—269, §§ 37—38 (zweite Auflage, 1897).

kann. «Demgemäß wird», sagt Ostwald, «das Verhalten solcher Stoffe das sein, daß sie sich lange scheinbar völlig unverändert halten, daß aber nach einiger Zeit die Reaktion einzutreten beginnt und dann gewöhnlich sehr schnell zu Ende geht.»

Etwas Ähnliches lesen wir auch aus unseren Kurven: der NH_3 -Entwicklungsprozeß, welcher nach der Blutentnahme beginnt, besitzt eine Anfangsgeschwindigkeit, die $= 0$ oder wenigstens nahe 0 ist; die Geschwindigkeit steigt im Laufe eines gewissen — übrigens nicht bedeutenden — Zeitraumes, 11—12 Stunden, und sinkt dann allmählich, dem Nullwerte sich nähernd. Der Verlauf dieser Erscheinung erinnert zweifelsohne an jenen Typus, welcher durch die Gleichung ausgedrückt wird:

$$\frac{dk}{dt} = (k_1 + k_2x) (A-x),$$

wo k_1 einen der Null nahe stehenden Wert hätte. Ferner weisen unsere Kurven noch eine Eigentümlichkeit auf, die für autokatalytische Prozesse charakteristisch ist. Wenn wir den Wert k_1 in der obigen Gleichung vernachlässigen, so ergibt sich aus der Gleichung:

$$\frac{dx}{dt} = k_2x (A-x),$$

daß $\frac{dx}{dt}$ den Maximalwert bei $x = \frac{A}{2}$ erhält; auch an unseren Kurven ist ersichtlich, daß die Geschwindigkeit in beiden Fällen ihren Maximalwert erlangt, wenn die Umwandlung ungefähr 40—45% beträgt.

Somit könnte, sowohl auf Grund dieses Anzeichens, wie auch auf Grund der allgemeinen Form der Kurven, angenommen werden, daß wir es mit einer autokatalytischen Reaktion zu tun haben.

Ich denke jedoch, daß die Ähnlichkeit zwischen dem NH_3 -Entwicklungsprozesse im Blute und den autokatalytischen Reaktionen bloß eine scheinbare ist, und daß das mehr oder minder nahe Zusammentreffen der Wendepunkte unserer Kurven mit den Forderungen der Theorie nur eine rein zufällige ist. Anlaß zu zweifeln, daß hier die Theorie der Autokatalyse in

Anwendung zu bringen wäre, ergibt sich aus folgenden Erwägungen.

Es unterliegt keinem Zweifel, daß wir sowohl bei schilddrüsenlosen, wie bei normalen Tieren mit einem und demselben Desamidierungsprozesse zu tun haben. Nimmt man jedoch an, daß in beiden Fällen ein und dasselbe der Desamidierung unterliegende Substrat und die gleichen Produkte vorliegen, dann ist es vollständig unverständlich, weshalb NH_3 oder denselben begleitende Reaktionsprodukte im normalen Blute den Prozeß katalysieren, im Blute schilddrüsenloser Tiere dagegen nicht. Auf diese Frage läßt sich keine Antwort geben, ohne dabei Zuflucht nehmen zu müssen zu mehr oder weniger willkürlichen Annahmen.

Diese Schwierigkeiten lassen sich umgehen, wenn man, den Gedanken an eine autokatalytische Reaktion fallen lassend, von einer anderen Hypothese ausgeht. Unsere Vorstellung geht dahin, daß im Blute gesunder Tiere, gleichzeitig und parallel mit dem Desamidierungsprozesse, der bei den schilddrüsenlosen Tieren stattfindet, ein diesem Prozesse entgegengesetzter, und zwar ein synthetischer Vorgang vor sich geht, an welchem Ammoniak teilnimmt. Diese Annahme läßt sich durch zwei Schemata zum Ausdruck bringen:



deren ersteres sich auf das Blut schilddrüsenloser Tiere bezieht und das zweite auf das Blut gesunder Tiere.

Bezeichnen wir den Geschwindigkeitskoeffizienten des Deamidierungsprozesses durch k_d und des synthetischen Vorganges mit k_s , so erhalten wir für die Geschwindigkeit der NH_3 -Entwicklung im Blute schilddrüsenloser Tiere die Gleichung:

$$\frac{dx}{dt} = k_d (a-x)$$

und für das Blut gesunder Tiere die Gleichung:

$$\frac{dx}{dt} = (k_d - k_s) (a-x).$$

Um unsere Hypothese begründen zu können, müßte vor

allen Dingen dargetan werden, daß im entnommenen Blute ein synthetischer Vorgang vor sich geht, an welchem freier Ammoniak teilnimmt, oder aber der labile, d. h. der, wie bei unserer Bestimmungsmethode, durch Natriumcarbonat aus dem Blute verdrängbare NH_3 . Da, unserer Voraussetzung nach, der synthetische Prozeß sich mit dem Prozesse der Abspaltung von Ammoniak summiert, so bestände die Aufgabe darin, den einen Prozeß dem Einflusse des anderen zu entziehen und ihn dadurch direkter Beobachtung zugänglich zu machen.

Der Lösung dieser Frage versuchte ich zunächst dadurch näher zu treten, daß ich die Einflüsse zu finden suchte, welche die Desamidierungsfunktion unterdrücken könnte, ohne dabei die synthetische Funktion überhaupt zu verändern, oder aber zum mindesten nur wenig zu beeinträchtigen. Wenn es z. B. gelänge, den Einfluß zu finden, welcher den Wert des Koeffizienten k_d in der Gleichung

$$\frac{dx}{dt} = (k_d - k_s)(a - x)$$

gleich Null gestalten könnte, ohne jedoch die Größe k_s merkbar zu beeinflussen, so würde doch wohl die Kurve eine andere Form erhalten und die Geschwindigkeit $\frac{dx}{dt}$ würde negativ.

Unter anderem glaubte ich dieses durch Änderung der osmotischen Bedingungen des Blutes erlangen zu können. Es erwies sich hierbei, daß eine Erhöhung des osmotischen Druckes tatsächlich bis zu einem gewissen Grade den Charakter des Prozesses verändert. Die Veränderungen waren jedoch nicht so deutlich und scharf ausgeprägt, um auf Grund derselben die aufgeworfene Frage lösen zu können.

Ich wählte nun einen anderen Weg, und zwar versuchte ich einen derartigen physiologischen Zustand des Tieres zu finden, bei welchem erwartet werden könnte, daß der synthetische Prozeß den Desamidierungsprozeß überwiegen würde. Verschiedene Erwägungen veranlaßten mich, das Blut von solchen Tieren zu untersuchen, welche lang andauerndem Hunger unterworfen waren.

Auf Grund aller unserer Kenntnisse über den Hungerzustand muß angenommen werden, daß bei solchen Tieren die Eiweißsubstanzen derjenigen Zellen, welche der Zerstörung unterliegen, in die Organe übergeführt werden, welche sowohl in der Masse, wie auch in der Zusammensetzung mehr oder weniger konstant bleiben. Bei solchen Tieren muß ferner auch die Möglichkeit angenommen werden, daß ein Umbau der Eiweißkörper des einen Typus in solche von anderen Typen stattfindet. Diesen letzteren Prozeß kann man sich verschieden vorstellen; unter anderem kann man mit großer Wahrscheinlichkeit annehmen, daß eine Umwandlung der einen Aminosäuren in andere stattfindet. Diese Umwandlung nun könnte man sich schwerlich anders vorstellen, als daß sie eben in zwei Phasen vor sich gehe, deren erstere in einer Vorgestaltung des Kohlenstoffskelettes der zu bildenden Aminosäuren bestände, die zweite aber in der eigentlichen Bildung letzterer durch Anlagern des freien Ammoniaks.

Selbstredend müßten sich diese tiefen Prozesse hauptsächlich im Innern der Zellen vollziehen; man könnte doch aber auch voraussetzen, daß diese Prozesse dem Blute gleichfalls nicht fern lägen, zumal es keinem Zweifel unterliegen kann, daß die Bildung der Bluteiweißkörper während des Hungerzustandes auf Kosten der Gewebeeiweißsubstanzen vor sich gehe.

Das wären die allerdings recht allgemeinen Erwägungen, welche mich veranlaßten, im Blute hungernder Tiere solche synthetische Prozesse zu suchen, welche unter Mitwirkung von freiem NH_3 zustande kommen. Inwiefern diese Erwägungen als solche von Wert sind, möge dahingestellt bleiben. Jedenfalls haben sie zu recht beachtenswerten Resultaten geführt.

Über das Verhalten des Ammoniaks im Blute hungernder Tiere.

Bei der Untersuchung des Blutes hungernder Tiere erwies es sich tatsächlich, daß der freie, resp. durch Natriumcarbonat verdrängbare Ammoniak als solcher im Blute verschwindet.

Versuch VI.

Das Versuchstier, ein Hund, hungerte im Laufe von 49 Tagen (bei Wasserzufuhr ad libitum); Anfangsgewicht des Tieres 15,3 kg, Gewicht am Versuchstage 8,2 kg; Gewichtsverlust 46,4%. Folgende Tabelle gibt den NH_3 -Gehalt des Blutes wieder.

Zeit	NH ₃ -Menge in mg auf 100 g arteriellen Blutes	Abnahme des NH ₃ -Gehaltes in mg auf 100 g Blut
0	1,63	—
2½	1,21	0,42
5½	0,98	0,65
9	1,00	0,63
11½	1,08	0,55
14	1,22	0,41
25	1,58	0,05

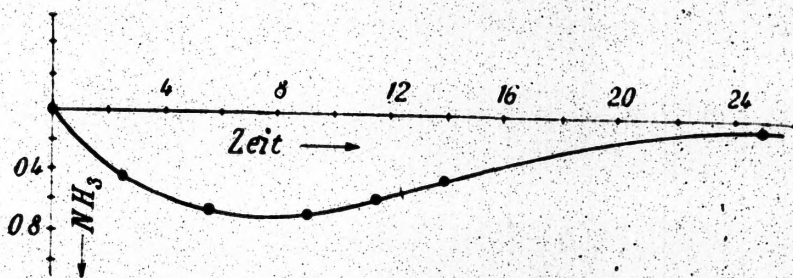


Diagramm des Versuchs VI.

Versuch VII.

Versuchstier ein Hund: Dauer der Hungerperiode bei Gabe von Wasser = 28 Tage. Anfangsgewicht 15,3 kg; Gewicht am Versuchstage 10,6 kg; Gewichtsverlust 30,7%.

Zeit	NH ₃ -Menge in mg auf 100 g arteriellen Blutes	Abnahme des NH ₃ -Gehaltes in mg auf 100 g Blut
0	1,97	0
3¾	1,48	0,49
5¼	1,39	0,58
7	1,36	0,61
10	1,42	0,55
12	1,49	0,48
14	1,57	0,40
30¼	1,94	0,03

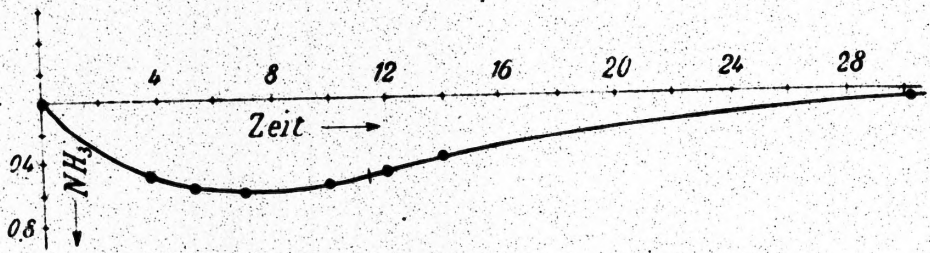


Diagramm des Versuchs VII.

Versuch VIII.

Versuchstier ein Hund; Dauer der Hungerperiode bei Wassergabe 45 Tage; Anfangsgewicht 20,5 kg; Gewicht am Versuchstage 11,5 kg; Gewichtsverlust 43,9%.

Zeit	NH ₃ -Menge in mg auf 100 g arteriellen Blutes	Abnahme des NH ₃ -Gehaltes in mg auf 100 g Blut
0	1,82	—
4 ¹ / ₂	1,10	0,72
7 ¹ / ₄	1,02	0,80
10 ¹ / ₂	1,12	0,70
11 ³ / ₄	1,18	0,64
13 ¹ / ₂	1,31	0,51
28	1,76	0,06

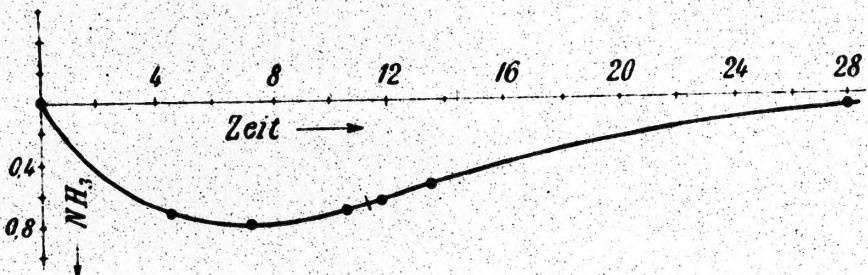


Diagramm des Versuchs VIII.

Alle drei Versuche geben im allgemeinen das gleiche Bild. Vor allen Dingen fällt in die Augen der hohe Ammoniakgehalt im frisch entnommenen Blute hungernder Tiere: 1,63—1,97—1,82 mg auf 100 g arteriellen Blutes. Diese Zahlen übersteigen drei- bis viermal den NH₃-Gehalt im Blute normal genährter

gesunder Tiere. Vom Momente der Blutentnahme an wird ein progressives Fallen des NH_3 -Gehaltes im Blute beobachtet; dieses dauert 6—8 Stunden. Weiterhin beginnt ein langsames Anwachsen des Ammoniakgehaltes, das sich im Laufe von 20—25 Stunden verfolgen läßt. Nach Verlauf dieser Zeit erlangt der NH_3 -Gehalt fast wieder seinen ursprünglichen Wert, d. h. der Unterschied von letzterem wird durch Werte ausgedrückt, die im Bereiche der Versuchsfehler liegen.

Die Versuchsdiagramme ergeben gleichfalls in allen drei Fällen ein und dasselbe Bild. Im Laufe der ersten 6 bis 7 Stunden, während welcher der NH_3 -Gehalt um 35—45% seines ursprünglichen Wertes fällt, ist der Kurvenabschnitt konkav zur Zeitachse; im Laufe weiterer 20—25 Stunden, während welcher ein langsames Anwachsen des NH_3 -Gehaltes vor sich geht, bleibt die Kurve zunächst konkav zur Abszissenachse, weist dann aber zwischen der 11 und 12 Stunde einen Wendepunkt auf, nach welchem die Kurve konvex zur Leitachse wird und sich dieser augenscheinlich asymptotisch nähert.

Das unmittelbar im Blute lange hungernder Tiere zu beobachtende Verschwinden des Ammoniaks läßt seine andere Deutung zu als die, daß NH_3 in irgend einen synthetischen Prozeß hineingezogen wird.

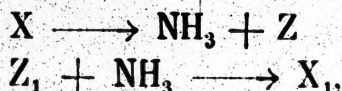
Es ergibt sich somit die Frage, welcher Art wir uns den Prozeß vorstellen müssen, bei welchem NH_3 gebunden wird. Auf diese Frage läßt sich vorläufig keine einigermaßen bestimmte Antwort geben. Alles, was sich sagen ließe, läuft nur darauf hinaus, daß der synthetische Prozeß, von welchem die Rede ist, nicht in der Bildung von Carbaminsäure oder von Harnstoff bestehen könne. Was die Bildung von carbaminsaurem aus kohlen-saurem Ammonium anbetrifft, so ist die Unzulässigkeit dieser Annahme ohne weiteres klar. Bei der von uns angewandten Bestimmungsmethode wurde doch der Gesamtstickstoff des carbaminsauren Ammoniums als freier NH_3 bestimmt. Wir haben es aber mit einem Prozesse zu tun, bei welchem der NH_3 derart gebunden wird, daß er durch Natriumcarbonat nicht verdrängbar ist. Auch die andere Annahme ist unwahrscheinlich, daß sich nämlich aus dem kohlen-

sauren resp. carbaminsaurem Ammonium Harnstoff bilde. Da bei unseren Versuchen ohne Zweifel ein reversibler Prozeß vorliegt, so müßten wir — die Möglichkeit der Harnstoffbildung zugegeben — auch die Möglichkeit einer Desamidierung desselben zulassen. Speziell unternommene Versuche ergaben jedoch, daß bei den Bedingungen, bei welchen unsere Beobachtungen angestellt waren, eine Desamidierung des Harnstoffes nicht stattfindet.

Somit muß die Möglichkeit einer Synthese angenommen werden, bei welcher freier NH_3 an der Bildung irgend welcher Amino- oder Amidverbindungen teilnimmt. Dieser Prozeß kann entweder ein reversibler sein nach dem Schema:



oder aber der Prozeß verläuft in zwei Phasen nach den Schemata:



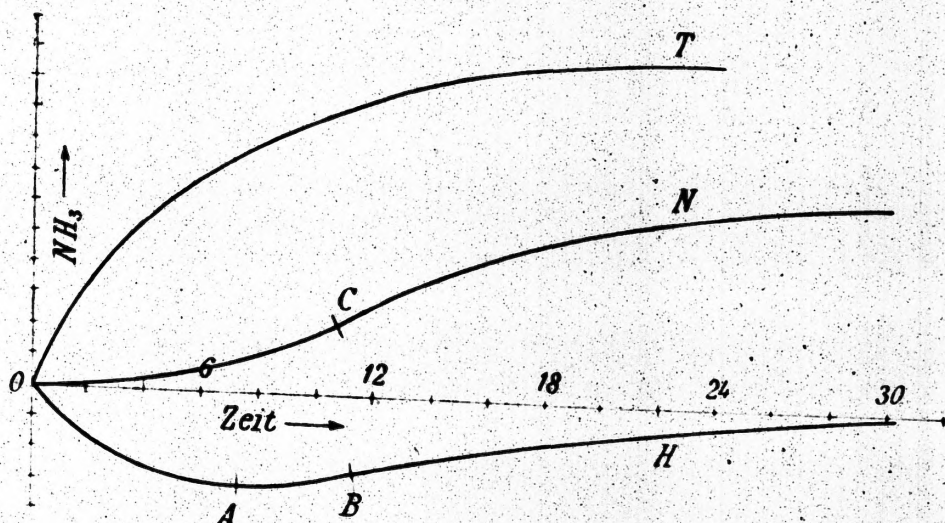
bei welchen X_1 und Z_1 nicht identisch sein mögen mit X und Z . Über die Natur der reagierenden Substanzen läßt sich aber nichts Bestimmtes sagen.

Über den Mechanismus des Entstehens und Verschwindens des freien NH_3 im Blute.

Wie aus Gesagtem ersichtlich ist, vollzieht sich die Entwicklung resp. das Verschwinden des NH_3 im Blute bei drei verschiedenen physiologischen Zuständen nach drei verschiedenen Typen. Der nach dem ersten Typus verlaufende Prozeß — im Blute schilddrüsenloser Tiere — ist der einfachste; es ist offenbar ein reiner und in typischen Fällen kein komplizierter Desamidierungsvorgang.

Der dritte Typus — bei Tieren in protrahiertem Hungerzustande — wird dadurch charakterisiert, daß der freie oder labile Ammoniak während einiger Stunden nach der Blutentnahme, wie unmittelbar zu beobachten ist, in einen synthetischen Prozeß hineingezogen wird, welcher gleichzeitig mit dem Desamidierungsvorgange verläuft. Was den Vorgang des zweiten

Typus anbetrifft, so wird derselbe dem Anschein nach aus denselben Komponenten zusammengesetzt, wie das beim dritten Typus der Fall ist.



Verhalten des Ammoniaks in verschiedenen Blutsorten.

Kurve T veranschaulicht die NH_3 -Entwicklung im Blute schilddrüsenloser Tiere — Typus I; N — im Blute normaler Tiere — Typus II. H — im Blute hungernder Tiere — Typus III.

Der Mechanismus des Typus I ist nicht schwer zu verstehen. Da die Kurven, welche die Erscheinungen dieses Typus wiedergeben, als ziemlich regelmäßige logarithmische Kurven erscheinen und die experimentellen Daten sehr befriedigende Konstanten erster Ordnung ergaben, so ist wohl kaum daran zu zweifeln, daß wir einen Desamidierungsprozeß fermentativen Charakters vor uns haben, bei dem die Menge des Katalysators sich im Verlaufe der Reaktion nicht merklich verändert.

Aus dem Vergleich der Diagramme des ersten und zweiten Typus ist zu ersehen, daß, im Gegensatz zu schilddrüsenlosen Tieren, wo die Menge des Fermentes während des ganzen Verlaufes der Reaktion als konstant anzunehmen ist, letzteres bei normalen Tieren keineswegs der Fall ist: hier nämlich nimmt die Menge des Katalysators während der ersten 11 bis 12 Stunden von der Blutentnahme an allmählich zu.

Von allen denkbaren Voraussetzungen, welche die Zunahme

des Fermentes in diesem Falle erklären könnten, wird die einfachste die sein, daß das Ferment aus den Blutzellen in das Plasma diffundiert. Mit anderen Worten, wir nehmen an, daß die zu desamidierende Substanz sich im Blutplasma befindet, daß eben dort auch der Desamidierungsprozeß vor sich gehe und daß der eigenartige Gang dieses Prozesses bei normalen gesunden Tieren abhängig ist vom allmählichen Überdiffundieren der Desamidase aus den Blutzellen in das Plasma.

Diese Voraussetzung läßt sich leicht experimentell erhärten. Wenn wir die Blutzellen zerstören und somit auf einmal eine gleichförmige Verteilung des Katalysators in der Blutflüssigkeit erhalten, so wird augenscheinlich die Eigentümlichkeit der Erscheinung beseitigt, welche bloß von der langsamen Diffusion des Katalysators abhängig ist. Der Versuch bestätigt vollkommen diese Erwartungen, und zwar zeigt derselbe, daß bei Einwirkung auf das Blut sogenannter hämolytischer Agenzien der zweite Erscheinungstypus in den ersten umgewandelt wird.

Die deutlichsten Resultate wurden mit Saponin erhalten. Von drei von mir ausgeführten Versuchen will ich hier nur einen einzigen anführen, da alle übrigen Versuche vollkommen identische Resultate ergaben.

Versuch IX.

Normaler Hund, 18 kg. Das in der Oxalatlösung aufgenommene Blut wurde in zwei dem Volumen nach ungefähr gleiche Teile geteilt. In einen derselben wurde Saponin getan, und zwar in einer Menge, daß dieselbe, nach Wägung des entnommenen Blutes, 0,147 g auf 100 g Blut betrug. Beim Schütteln wurde das Blut bald lackfarbig. In jeder dieser Blutproben wurde die NH_3 -Entwicklung untersucht. Die Werte sind in folgender Tabelle wiedergegeben.

Zeit in Stunden	Oxalathaltiges Blut		Oxalathaltiges Blut + Saponin		
	NH ₃ -Ge- halt auf 100 g Blut	NH ₃ -Zu- nahme auf 100 g Blut	NH ₃ -Ge- halt auf 100 g Blut	NH ₃ -Zu- nahme auf 100 g Blut	$k = \frac{1}{t} \log_{10} \frac{a}{a-x}$
0	0,51	—	0,51	—	—
3 1/2	—	—	1,05	0,54	0,0908
5 1/2	0,59	0,08	—	—	—
7 1/2	—	—	1,33	0,82	0,0899
9	0,76	0,25	—	—	—
10 1/2	—	—	1,45	0,94	0,0968
12	0,99	0,48	—	—	—
22 1/2	1,43	0,92	—	—	—
24	—	—	1,55	1,04	—
27	1,53	1,02	—	—	—

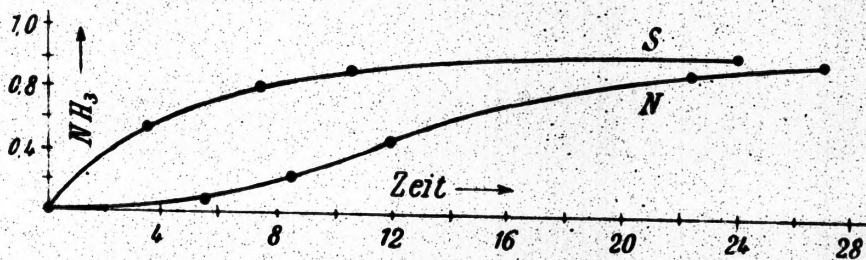


Diagramm des Versuches IX.

Die untere Kurve N illustriert die NH₃-Entwicklung im normalen Blute; die obere — S — in durch Saponin hämolysiertem Blute.

Aus dem Diagramm ist ersichtlich, daß die Ammoniakentwicklung im normalen, oxalathaltigen Blute den schon früher beschriebenen Reaktionstypus mit Beschleunigung vorstellt (Kurve N). Dasselbe Blut jedoch, durch Saponin hämolysiert, gibt ein vollständig anderes Bild (Kurve S): wir haben hier denselben Typus vor uns, den wir bei schilddrüsenlosen Tieren antrafen. Bemerkenswert ist hierbei, daß in beiden Fällen die Reaktionsgrenze eine und dieselbe ist; folglich hatte das Saponin nur den Typus der Reaktion umgestaltet, und bestand seine Wirkung darin, daß die Katalysatormenge während des ganzen Verlaufes des Prozesses

eine konstante wurde. Offenbar gelangt die gesamte in den Formelementen des Blutes enthaltene Menge des desamidierenden Fermentes mit einem Male in das Plasma und bleibt in letzterem in konstanter Menge während des ganzen Verlaufes des Prozesses; teils wäre dieses wohl auf die eigentliche Hämolyse zurückzuführen, teils darauf, daß das Saponin die Leukocyten tötet und die Blutplättchen löst.

Aus diesem Versuche ergibt sich, daß die Diffusion des Katalysators aus den Formelementen des Blutes in das Plasma fraglos für die Eigentümlichkeit des Prozesses des Typus II von Einfluß ist. Es folgt jedoch daraus durchaus nicht, daß diese Eigentümlichkeit einzig und allein durch die Diffusionserscheinungen bedingt worden wäre.

Bevor wir jedoch zur Erörterung dieser Frage übergehen, wollen wir uns zunächst im Mechanismus des nach dem Typus III verlaufenden Prozesses zurechtfinden. Offenbar sind hier drei Momente bestimmend: die Wirkung eines desamidierenden Fermentes im Blutplasma; die parallele Wirkung eines Fermentes, das eine synthetisierende Funktion hat, nennen wir dasselbe Antiferment; als drittes Moment endlich wäre ein Diffusionsprozeß anzunehmen, demzufolge das Blutplasma im Laufe einer gewissen Zeit — ungefähr 12 Stunden — allmählich reicher an Desamidase wird, die aus den Blutzellen herausdiffundiert. Nehmen wir an, daß im frisch entnommenen Blute hungernder Tiere die Wirkung des Antifermentes die Wirkung der Desamidase überwiegt, und bezeichnen die Geschwindigkeitskoeffizienten des Desamidierungsprozesses und der entgegengesetzten Reaktion durch k_d und k_s , so ist aus der Geschwindigkeitsgleichung

$$\frac{dx}{dt} = (k_d - k_s) (a - x)$$

ersichtlich, daß, solange $k_s > k_d$, die Geschwindigkeit des Ammoniakzuwachses eine negative sein muß. Das ist es eben, was in Wirklichkeit auch beobachtet wird und auf der Kurve H des Diagrammes durch den Kurvenzweig OA wiedergegeben wird.

Da aber die Diffusion der Desamidase schon vom Momente des Aderlasses beginnt, was eine stetige Zunahme von k_d nach

sich zieht, so muß ein Moment eintreten, in dem $k_d = k_s$ geworden ist und folglich

$$\frac{dx}{dt} = 0.$$

Dieser Moment ist auf der Kurve H durch den Punkt A wiedergegeben, wo die Richtung der Kurve parallel zur Zeitachse ist. Bei weiterer Diffusion der Desamidase geht der Prozeß in ein zweites Stadium über, welches durch die Bedingung $k_d > k_s$ charakterisiert und durch Kurvenzweig A B illustriert wird.

Nachdem der Diffusionsprozeß beendet ist und k_d somit einen gewissen Grenzwert erreicht hat, tritt der Prozeß schließlich in das dritte Stadium, welches durch den Kurvenzweig B H zum Ausdruck gebracht wird und während welchen

$$k_d - k_s = \text{konst.}$$

Von dem vorhergehenden wird das dritte Stadium durch den Wendepunkt B getrennt.

Es läßt sich unschwer ersehen, daß im wesentlichen auch dem Prozesse Typus II ein gleicher Mechanismus zugrunde liegt und daß der Unterschied zwischen beiden nur durch andere Verhältnisse der Koeffizienten k_d und k_s bedingt wird.

Das Charakteristische der Diagramme Typus II (Kurve N) besteht darin, daß die Richtung der Kurven im Nullpunkte der Koordinaten mit der Zeitachse zusammenfällt. Diese Eigentümlichkeit deutet darauf hin, daß im soeben entnommenen Blute normaler gesunder Tiere — also folglich auch im zirkulierenden Blute — die Geschwindigkeit der Ammoniakentwicklung gleich 0 ist. Das läßt sich leicht erklären bei der Annahme, daß im zirkulierenden Blute normaler gesunder Tiere die Wirkung der Desamidase genau im Gleichgewicht gehalten wird durch die Wirkung des Antifermentes, welches letztere wir uns, wie schon oben erwähnt wurde, als der Wirkung der Desamidase entgegengesetzt vorstellen. Mit anderen Worten, im Blute normaler Tiere muß als Anfangsbedingung gelten:

$$k_d = k_s$$

und folglich die Anfangsgeschwindigkeit, wie aus der Gleichung

$$\frac{dx}{dt} = (k_d - k_s) (a - x)$$

hervorgeht, gleich 0 sein.

Das Gleichgewicht beider entgegengesetzter Wirkungen wird aber schon im Momente der Blutentnahme gestört. Offenbar wächst auch in diesem Falle der Koeffizient k_d , welcher anfangs einen gewissen Wert besaß, beständig, und zwar gleichfalls infolge der Diffusion der Desamidase aus den Blutzellen in das Plasma. Wenn dabei k_s seinen konstanten Wert behält, so ist die Geschwindigkeit des Prozesses eine zunehmende. Dieses Stadium, das auf dem Diagramm durch den konvexen Kurvenzweig OC wiedergegeben ist, wird so lange fortdauern, bis der Diffusionsprozeß beendet ist und somit k_d einen gewissen Grenzwert k_t erreicht hat. Von dieser Zeit an verläuft der Prozeß mit einem Geschwindigkeitskoeffizienten $= k_t - k_s$, der einen positiven und wahrscheinlich auch einen konstanten Wert hat; auf dem Diagramm wird dieses Stadium durch den konkaven Kurvenzweig CN illustriert. Es ist auch hier dieses Stadium von dem vorhergehenden durch den Wendepunkt C getrennt, der natürlich auch in diesem Falle, wie bei Typus III, den Übergang von zunehmender Geschwindigkeit in eine abnehmende bezeichnet.

Nicht übersehen darf der Umstand werden, daß die Wendepunkte der Kurven, sowohl des Typus II, als auch des Typus III vom Momente der Blutentnahme durch ein und dasselbe Zeitintervall getrennt sind, und zwar beträgt dieses Intervall in beiden Fällen elf bis zwölf Stunden. Es deutet dies darauf hin, daß die Wendepunkte in beiden Fällen eine und dieselbe Tatsache zum Ausdruck bringen, nämlich — das Eintreten — infolge des Diffusionsstillstandes — eines konstanten Gehaltes von Desamidase in der Blutflüssigkeit.

Was den Prozeß Typus II anbetrifft, müssen wir noch einen Punkt erörtern, welcher auf den Koeffizienten k_s Bezug hat.

Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß dieser Koeffizient beim Prozesse Typus III einen endlichen Wert hat, da hier das Verschwinden von Ammoniak unmittelbar beobachtet wird; beim Prozeß Typus II jedoch liegt die Sache nicht so klar.

Oben war darauf hingewiesen, daß bei diesem Typus für zirkulierendes Blut die Bedingug $k_d = k_s$ angenommen werden muß, und für entnommenes Blut ein allmähliches Anwachsen von k_d bei konstant bleibendem k_s . Durch diese Annahme wird der absolute Wert beider Koeffizienten nicht vorausbestimmt, und deshalb kann die Frage aufgeworfen werden: haben beide Koeffizienten in diesem Falle nicht etwa den Wert 0, wobei wir für zirkulierendes Blut die Bedingung hatten

$$k_d = k_s = 0,$$

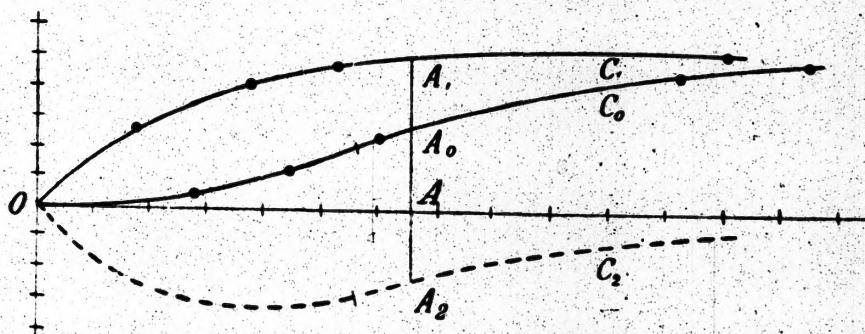
für entnommenes Blut jedoch eine Zunahme von k_d von 0 bis zu einem gewissen endlichen Wert.

Besitzt k_s im Blute normaler nicht hungernder Tiere einen endlichen Wert, so müssen wir annehmen, daß hier ein synthetischer Prozeß vorliegt, wie auch im Blute von Hungertieren; wenn aber umgekehrt $k_s = 0$, dann müssen wir schließen, daß im Blute gesunder Tiere der synthetisierende Katalysator fehlt, wie auch im Blute schilddrüsenloser Tiere.

Auf Grund folgender Überlegungen kann die Frage im ersten Sinne beantwortet werden.

Nehmen wir an, daß das Diagramm im Blute normaler Tiere einen zusammengesetzten Prozeß darstellt, welcher aus einem Desamidierungs- und einem gewissen synthetischen Prozeß besteht, und stellen wir uns dann die Aufgabe, das Diagramm dieses letzteren zu konstruieren.

Zu diesem Zwecke kehre ich nochmals zu dem Versuche IX zurück, dessen Diagramm in folgender Figur wiedergegeben wird:



wo C_0 das Anwachsen von NH_3 im normalen Blute gesunder Tiere illustriert und C_1 in demselben, jedoch durch Saponin hämolysierten Blute.

Wenn C_0 ein summierter Prozeß und C_1 einer der beiden Komponenten desselben ist, so wird das Diagramm des zweiten Komponenten durch folgende Konstruktion erhalten.

Für einen gewissen Zeitmoment $t = OA$ ergibt sich die Ordinate x aus der Gleichung:

$$x = AA_0 - AA_1 = -A_0A_1.$$

Nehmen wir $AA_2 = A_1A_0$, so erhalten wir den Punkt A_2 des gesuchten Diagrammes, welcher dem Zeitpunkte t entspricht. Durch eine solche Konstruktion für eine große Anzahl von Zeitpunkten erhielt ich die punktiert wiedergegebene Kurve C_2 ; dieselbe stellt offenbar das Diagramm jenes Prozesses vor, durch dessen Summierung mit dem gleichzeitig verlaufenden Prozesse C_1 der Prozeß C_0 resultiert. In der Kurve C_2 ist unschwer das Diagramm Typus III mit allen dasselbe charakterisierenden Eigenschaften zu erkennen. Wie bei jenen experimentellen Kurven, so haben wir auch bei dieser theoretischen drei Zweige: einen herabgehenden, zur Zeitachse konkaven, einen emporsteigenden konkaven und einen emporsteigenden konvexen. In beiden Fällen liegen die Punkte der größten Kurventiefe im Zeitraum zwischen der 6. und 7. Stunde und die Wendepunkte zwischen der 11. und 12. Stunde nach der Blutentnahme; wie die experimentellen, so nähert sich auch unsere theoretisch konstruierte Kurve asymptotisch der Zeitachse. Somit kommen wir zu dem Schluß, daß der Prozeß Typus II sich aus zwei Prozessen zusammensetzt, von welchen der eine im Blute schilddrüsenloser Tiere stattfindet, der andere im Blute von Hungertieren. Es hat also der Koeffizient k_s auch im zirkulierenden Blute normaler, nicht hungernder Tiere einen gewissen endlichen Wert.

Resümieren wir nun das in diesem Kapitel Gesagte, so gelangen wir zu folgenden Schlußfolgerungen:

1. Der Verlauf der Entwicklung resp. des Verschwindens von NH_3 im entnommenen Blute normaler, unter gewöhnlichen Ernährungsbedingungen befind-

licher Tiere, ferner im Blute normaler, doch lange hungernder Tiere und schließlich im Blute schilddrüsenloser Tiere kann durch eine allgemeine für alle drei Fälle geltende Gleichung ausgedrückt werden:

$$\frac{dx}{dt} = (k_d - k_s) (a - x)$$

wo k_d und k_s die Geschwindigkeitskoeffizienten des Desamidierungs- resp. des synthetischen Prozesses bedeuten.

2. Im Momente der Blutentnahme, folglich also auch im zirkulierenden Blute von Tieren dieser drei Kategorien, müssen folgende Verhältnisse zugegeben werden: für Tiere der ersten Kategorie —

$$k_d = k_s \text{ und } k_s \neq 0,$$

für Tiere der zweiten Kategorie —

$$k_d < k_s \text{ und } k_d \neq 0,$$

für Tiere der dritten Kategorie —

$$k_s = 0 \text{ und } k_d \neq 0.$$

3. Im Blute von Tieren der ersten zwei Kategorien vergrößert sich nach der Blutentnahme — infolge von Diffusion der Desamidase aus den Blutzellen in das Plasma — k_d von jenem Werte, welchen dieser Koeffizient im fließenden Blute hatte, bis zu einem gewissen Grenzwerte. Bei Tieren aber der dritten Kategorie behält k_d seinen ursprünglichen Wert konstant auch nach der Blutentnahme im Laufe sehr bedeutender Zeiträume bis zu 24 Stunden.

4. Folglich muß angenommen werden, daß das Blutplasma schilddrüsenloser Tiere schon *intra vitam* eine gewisse Menge von Desamidase enthält, die auch nach der Blutentnahme keinen merkbaren Schwankungen unterliegt und die weder im fließenden, noch im entnommenen Blute von dem Antifermente neutralisiert wird.

Zusammenfassung.

Wenn wir die im vorigen Kapitel angeführten Schlußfolgerungen physiologisch ausdrücken, so kann als bewiesen

gelten, daß im Blute normaler Tiere gleichzeitig zwei Prozesse vor sich gehen: eine Abspaltung von NH_3 infolge von Desamidierungsprozessen und eine Bindung von NH_3 , die durch Vorgänge synthetischen Charakters bedingt wird.

Beide Erscheinungen erkläre ich dadurch, daß ich im Blute das Vorhandensein zweier Katalysatoren resp. zweier Fermente annehme — der Desamidase und deren Antifermentes. — Letzteren Terminus (d. h. Antiferment) gebrauche ich nicht im allgemein angenommenen Sinne des Wortes, sondern in dem Sinne, wie Beitzke und Neuberg¹⁾ und auch H. Euler²⁾ ihn anwenden, d. h. im Sinne eines spezifischen Katalysators eines bestimmten synthetischen Prozesses.

Die Beobachtungen beim entnommenen Blute haben uns gelehrt, daß wir zwei Arten von Desamidase zu unterscheiden haben — die Zellen- und Plasma-Desamidase. Die Ammoniakabspaltung, die wir im entnommenen Blute normaler Tiere beobachteten, vollzieht sich eigentlich durch die Wirkung der Blutzellendesamidase, welche bei den von uns gewählten Versuchsbedingungen langsam in das Plasma herausdiffundiert. Derjenige Teil der Desamidase aber, der sich im Blutplasma befindet, wird sowohl im entnommenen wie auch im fließenden Blute normaler Tiere genau durch das Antiferment im Gleichgewicht gehalten; im Blute von Hungertieren überwiegt die Wirkung des Antifermentes. Es besagt dieses nichts anderes, daß im ersten Falle die Geschwindigkeiten der durch beide Katalysatoren bedingten Prozesse im zirkulierenden Blute gleich sind und im zweiten Falle — bei Hungertieren — die Geschwindigkeit des ammoniakbindenden Prozesses solche des Desamidierungsvorganges überwiegt.

Im Blute schilddrüsenloser Tiere müssen wir einen wesentlich anderen Mechanismus annehmen. Im Gegensatz zu normalen Tieren fehlt hier — in typischen Fällen wenigstens — das Antiferment vollständig; deshalb wird der durch die Plasma-

¹⁾ H. Beitzke und C. Neuberg, Zur Kenntnis der Antifermente. Virchows Archiv, Bd. CLXXXIII, S. 169 (1906).

²⁾ H. Euler, Gleichgewicht und Endzustand bei Enzymreaktionen. Diese Zeitschrift, Bd. LII, S. 146 (1907).

desamidase bedingte Prozeß nicht durch den entgegengesetzten Vorgang kompensiert; die unmittelbar beobachtete Ammoniakabspaltung vollzieht sich in diesem Falle durch die Wirkung der Plasmadesamidase, nicht aber der Zellendesamidase, für deren Herausdiffundieren aus den Blutzellen nach der Blutentnahme hier kein Grund vorliegt, da das Ferment in der gesamten Blutflüssigkeit schon im zirkulierenden Blute gleichmäßig verteilt ist.¹⁾

Die angeführten Daten regen zunächst zur Frage an über die Herkunft der im Blutplasma vorhandenen Desamidase.

Diese Frage kann natürlich nicht direkt entschieden werden; hier müssen wir uns mit Analogieschlüssen begnügen. Wie oben klargelegt wurde, unterliegt es keinem Zweifel, daß jene Desamidase, durch deren Wirkung die Ammoniakabspaltung *in vitro* beim Blute normaler Tiere vor sich geht, aus den Blutzellen her stammt. Es geht dieses mit Sicherheit hervor sowohl aus der Analyse der Erscheinungen beim normalen Blute, wie auch aus den Saponinversuchen, bei welchen die Zellendesamidase in wenigen Minuten in das Plasma diffun-

¹⁾ Aus den Verhältnissen zwischen dem Fermente und dem Antifermente in den verschiedenen Blutarten ergeben sich unmittelbar folgende Schlüsse: im Blute normaler Tiere ist der Ammoniakgehalt *intra vitam*, sofern derselbe von Vorgängen im Blute selbst abhängig ist, konstant; im Blute von Hungertieren hat er die Tendenz, sich zu verringern; im Blute schilddrüsenloser Tiere endlich geht die Entwicklung von freiem Ammoniak sogar in den Gefäßen vor sich. Letzterer Umstand regt natürlich zu der Frage an: spielt nicht vielleicht dieser im Blute sich entwickelnde NH_3 eine Rolle bei den Tetanieerscheinungen? Geringe Mengen freien NH_3 , welche sich im entnommenen Blute ektomierter Tiere entwickeln, scheinen dafür zu sprechen, daß diese Frage negativ zu beantworten sei. Allein, dieser Erwägung können wir keine entscheidende Bedeutung zumessen. Die Sache ist nämlich die, daß jene Ammoniakmengen, welche wir bei unseren Versuchen erhielten, durch die Menge der desamidierenden Substanz bestimmt werden, welche sich im gegebenen Volumen des entnommenen Blutes vorfindet. Wir wissen aber nichts davon, welche Mengen dieser Substanz überhaupt das Blut im Laufe eines gewissen Zeitraumes passieren, und können nichts über den Umfang der Ammoniakbildung sagen. Jedenfalls ist vorläufig die Möglichkeit nicht von der Hand zu weisen, daß dieser Blutammoniak vielleicht eine Rolle spielt bei den Intoxikationserscheinungen ektomierter Tiere.

dierte. Gleichfalls Zellenursprung nehmen wir auch an für die im Plasma praeexistierende Desamidase. Dieselbe kann aber nicht nur aus den Blutzellen, sondern überhaupt aus Zellelementen verschiedener Gewebe herkommen. Wir stellen uns nämlich vor, daß die Befreiung sowohl der Desamidase als auch anderer extracellulärer Fermente und ihr Auftreten in den Körperflüssigkeiten durch autolytische Prozesse hervorgerufen wird.

Obzwar viele Autoren die physiologische, resp. intravitale Bedeutung der autolytischen Prozesse bezweifeln, so dürfte wohl kaum daran zu zweifeln sein, daß diese Prozesse eine wichtige Rolle spielen bei jener Verschmelzung der Zellelemente, ohne welche man sich weder das Leben freier Zellen, wie z. B. der Blutzellen, noch auch zu Geweben gruppierten Zellen vorstellen kann. In beiden Fällen können wir ohne die Annahme nicht auskommen, daß ein gewisser Teil der Zellen sich in jedem gegebenen Momente auf dem Wege zur chemischen und morphologischen Desorganisation befindet, welche letztere durch die autolytischen Fermente geregelt wird. Bei dieser Desorganisation wird, wie uns wahrscheinlich erscheint, nebst den anderen intracellulären Fermenten auch die Desamidase befreit, um dann als Bestandteil des Blutplasmas frei zu zirkulieren.

Im Plasma normaler Tiere jedoch mußten wir zugeben, daß neben der Desamidase auch das Antiferment vorhanden sei. Hieraus ist zu schließen, daß im Organismus, gleichzeitig und parallel mit der Befreiung der Desamidase und ihrem extracellulären Erscheinen, sich auch die Bildung und das Eintreten in das Blut eines entsprechenden Antifermentes vollzieht.

Hier endlich gelangen wir zu der Frage über die Herkunft dieses spezifischen Antikörpers; die Antwort auf dieselbe bereitet, wenn wir uns an unsere Versuchsergebnisse halten, keine Schwierigkeiten.

Bei der Analyse der Erscheinungen bei normalen Tieren haben wir gesehen, daß das Vorhandensein eines Antifermentes im Blute solcher Tiere nicht bezweifelt werden kann. Andererseits zwingen uns die Erscheinungen bei Tieren nach voller Ektomie des Schilddrüsenapparates zuzugeben, daß im Blute dieser Tiere das Antiferment vollständig fehlt. Diese Tatsachen nun berechtigen uns zu dem Schlusse, daß der Schilddrüsenapparat dasjenige Organ ist, welches das Antiferment unmittelbar liefert, oder aber die Bildung desselben

überhaupt beeinflusst. Wir stellen uns vor, daß der Schilddrüsenapparat jenes Organ ist, welches auf Anwesenheit von extracellulärer Desamidase im Blute durch Hervorbringung ihres Antikörpers reagiert und daß darin dessen spezifische oder aber eine seiner spezifischen Funktionen besteht.

Diese Hypothese erklärt im allgemeinen sehr einfach alle beobachteten Erscheinungen. Details jedoch müssen selbstredend Gegenstand weiterer Untersuchungen sein.

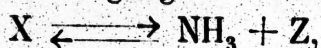
So z. B. sind wir nicht imstande, auf die Frage zu antworten, welchem Teile des Schilddrüsenapparates die Funktion zukommt, das Antiferment zu erzeugen; ob es die eigentliche Schilddrüse ist, oder aber die Epithelkörperchen. Die Wahrscheinlichkeit spricht für diese letzteren, doch erfordert diese Frage natürlich weitere Untersuchungen, für welche die Mehrzahl der Hunderassen leider ein wenig taugliches Material vorstellt, und zwar infolge der zu nahen anatomischen Beziehungen zu einander beider Teile des Schilddrüsenapparates.

Ferner können wir die Frage nicht beantworten, ob das Antiferment stets im Blute thyreoidektomierter Tiere fehlt oder aber nur auf der Höhe der Tetanieerscheinungen. Daß in diesem letzteren Zustande das Antiferment fehlt, kann als sicher angenommen werden. Für die prodromale Periode jedoch, welche immer an Hunden beobachtet wird, dann aber auch für die lichten Zwischenräume, welche fast immer bei diesen Tieren vorkommen, bedarf die Frage einer speziellen Untersuchung. Diese ist hauptsächlich deshalb interessant, weil sie mit einer anderen allgemeineren Frage verbunden ist, und zwar: stellt der Schilddrüsenapparat das einzige Organ vor, welches das Antiferment produziert, oder aber kommt diese Funktion mehreren Organen zu, unter welchen der Schilddrüsenapparat nur überwiegende Bedeutung hat, im Sinne von Umfang und Geschwindigkeit der Produktion des Antifermentes.

Die Klarstellung der erwähnten Fragen dürfte wohl kaum große Schwierigkeiten bieten. Bedeutend schwieriger ist die Frage über die physiologische Bedeutung der Antifermentproduktion. Erstens, haben wir es mit einem oder mehreren Antifermenten zu tun, welche mehreren autolytischen Fermenten

entsprechen? In letzterem Falle würde die Funktion des Schilddrüsenapparates in Hemmung der Wirkung der autolytischen Fermente im Blute überhaupt bestehen.

Ferner, an welchen Substanzen des Blutplasmas vollzieht sich der Desamidierungsvorgang? Diesbezüglich muß zunächst darauf hingewiesen werden, daß der Desamidierungsprozeß aller Wahrscheinlichkeit nach ein reversibler ist. In dieser Hinsicht verdient die Tatsache Aufmerksamkeit, daß wir das Hineinziehen von NH_3 in den synthetischen Prozeß unmittelbar in den Fällen beobachtet haben, wo die im Blute vorhandene Ammoniakmenge stark die Norm überstieg, was bei den lange hungernden Tieren der Fall war. Bei der Frage über die Ursachen der Ammoniakansammlung im Blute dieser Tiere will ich mich nicht aufhalten. Es ist leicht möglich, daß diese Erscheinung bei Hungertieren bloß einen zufälligen oder temporären Charakter trug und durch die Einwirkungen bedingt war, denen die Tiere unterlagen: das Tier wurde gewaltsam aus dem apathischen, halbschläfrigen Zustande gebracht, in welchem es sich befand; so z. B. machte es Widerstandsanstrengungen, als es an das Operationsbrett angeschnallt wurde usw. Der Zustand der Tiere änderte sich somit plötzlich mehr oder weniger scharf und an deren neuromuskulären Apparat wurden, obzwar nur auf kurze Zeit, erhöhte Anforderungen gestellt. Es ist möglich, daß der Organismus jener ausgehungerten Tiere, welche uns als Versuchsobjekte dienten, auf diese Anforderungen bloß durch Verschwendung von Eiweißstoffen reagieren konnte. Dadurch wird vielleicht die bedeutende Ansammlung von freiem NH_3 im Blute erklärt als eines der Produkte des Eiweißzerfalles. Uns interessiert jedoch nicht diese Seite der Frage, sondern der Umstand, daß der Ammoniak in denjenigen Fällen in einen synthetischen Prozeß hineingezogen wurde, wo er sich im Blute in Mengen angehäuft hatte, welche die Norm drei- bis viermal überstiegen. Dieses eben war zu erwarten, wenn wir annehmen, daß wir es mit einem gewissen umkehrbaren Vorgange zu tun haben



welcher auf die eine oder die andere Seite gerichtet ist, je

nach der Menge der bei diesem Vorgange beteiligten Substanzen. Unsere Ansicht geht eben dahin, daß sowohl der direkte, als auch der umgekehrte Prozeß durch besondere Katalysatoren geregelt wird, und zwar geschieht das bei dem umgekehrten Prozesse durch einen Katalysator, der von dem Schilddrüsenapparate direkt oder unter seinem Einflusse produziert wird und seiner Funktion nach als Antiferment der Desamidase zu betrachten ist.

Der schwierigste Teil der Frage besteht darin, jene Substanzen festzustellen, an welchen sich im Blute ein reversibler Prozeß vollziehen könnte.

Vor allen Dingen wäre zu untersuchen, welche Substanzen überhaupt im Blute desamidiert werden könnten. Bis hierzu habe ich Erfahrungen gesammelt über einige Aminosäuren und Harnstoff.¹⁾ Letzterer unterliegt im Blute, wie schon oben erwähnt wurde, keiner merkbaren Desamidierung. Von den Aminosäuren waren Alanin, Phenylalanin und Asparaginsäure untersucht worden; im Blute schilddrüsenloser Tiere werden alle drei desamidiert. Die Ammoniakmengen, die beim Digerieren dieser Substanzen im Blute entstehen, übersteigen bedeutend — 2 bis 3 mal — die Ammoniakmengen, welche sich im Blute selbst bilden. Nach welchem Typus vollzieht sich die Desamidierung dieser Substanzen? Man könnte sich schwer vorstellen, daß im Blute Bedingungen vorhanden wären für einen oxydativen Desamidierungsprozeß, wie solcher von O. Neubauer²⁾ festgestellt ist und dessen Reversibilität vor kurzem von F. Knoop³⁾ bewiesen wurde.

Die unmittelbare Klärung dieser Frage stößt auf große Schwierigkeiten, die darin liegen, daß der Umfang der Desamidierung im Blute wohl sehr gering ist, was darauf zurückzu-

¹⁾ Diese Versuche werden später ausführlicher mitgeteilt werden.

²⁾ O. Neubauer, Über den Abbau der Aminosäuren im gesunden und kranken Organismus, Deutsches Archiv für klinische Medizin, Bd. XCV, S. 211 (1909).

³⁾ F. Knoop, Über den physiologischen Abbau der Säuren und die Synthese einer Aminosäure im Tierkörper. Diese Zeitschrift, Bd. LXVII, S. 489 (1910).

führen wäre, daß sowohl die Desamidase als auch die zu desamidierende Substanz im Blute sehr verdünnt sind. Jedenfalls scheint es mehr wahrscheinlich, daß es sich um irgend einen anderen, einfacheren, aber gleichfalls reversiblen Desamidierungstypus handelt, welcher unter Beteiligung zweier Katalysatoren den Ammoniakgehalt im Blute reguliert.

Uns will es jedoch scheinen, daß die Rolle jenes Katalysators, der seinen Ursprung direkt oder indirekt dem Schilddrüsenapparate verdankt, sich nicht nur auf die Desamidierungsprozesse im Blute beschränkt. Es ist leicht möglich, daß sein Einfluß sich auch auf Zellenelemente gewisser Gewebe erstreckt und sich in einer Hemmung, resp. Regulierung der Geschwindigkeit der Ammoniakbildung äußert. Wie dem auch sei, die geschilderten Beobachtungen zwingen uns jedenfalls zu der Annahme, daß die Erzeugung eines spezifischen Antifermentes dem Schilddrüsenapparate zuzuschreiben sei, dessen Teile auch vom anatomisch-embryologischen Standpunkte den Charakter einer echten Drüse aufweisen.