Über die glukolytischen Enzyme im Pankreas.

Von

Julius Stoklasa.

(Aus der chemisch-physiologischen Versuchsstation an der k. k. böhmischen technischen Hochschule in Prag.)

(Der Redaktion zugegangen am 14. Juli 1909.)

E. Vahlen¹) hat kürzlich in dieser Zeitschrift eine gehaltvolle Arbeit über die Einwirkung bisher unbekannter Bestandteile des Pankreas auf den Zuckerabbau publiziert. Diesem Autor ist es gelungen, aus Pankreas einen Stoff zu isolieren, der allerdings selbst Zucker (unter Entwicklung von CO₂) zu zerlegen nicht imstande ist, aber die Alkoholgärung in erheblichem Grade zu beschleunigen vermag. Die von ihm zuerst untersuchten Präparate stellen ein Gemenge zweier Stoffe von entgegengesetzter Wirkung dar, der eine beschleunigt, der andere verzögert die alkoholische Gärung.

Schon vor 6 Jahren beschäftigte ich mich, gemeinschaftlich mit meinen Mitarbeitern E. Šimáček²) und F. Černý in meinem Laboratorium mit der Isolierung der glukolytischen Enzyme aus Pankreas und kam zu dem Resultate, daß im Pankreas Enzyme vorhanden sind, welche 1. die Hydrolyse

¹⁾ E. Vahlen, Über die Einwirkung bisher unbekannter Bestandteile des Pankreas auf den Zuckerabbau, Diese Zeitschrift, Bd. LIX, Heft 2, 1909.

^{*)} E. Šimáček, Über die Isolierung der hydrolytischen Enzyme aus dem Pankreas und sein glykolytisches Vermögen, Zentralblatt für Physiologie, Heft 8, 1903.

Derselbe, Ein Beitrag zu Cohnheims Kohlenhydrateverbrennung in den Muskeln und ihre Beeinflussung durch das Pankreas; zugleich eine Gegenkritik, Zentralblatt für Physiologie, Heft 17, 1903.

von Disacchariden hervorrufen, 2. die gebildeten Hexosen weiter abbauen.

Wir haben in neuester Zeit diese Versuche wiederholt und ist der Zweck der vorliegenden Arbeit über die Ergebnisse dieser unserer neuesten Untersuchungen kurz zu referieren.

Vom Fett möglichst befreites Pankreas, aus frisch geschlachteten Schweinen, im Gewichte von 2—3 kg, wurde ungefähr mit demselben Quantum ausgeglühten und entkalkten Quarzsandes und mit einer gewissen Menge Kieselgur gemischt, zu einem feinen Brei zerrieben und durch ein Leinwandtuch abgepreßt. Der Rückstand wurde sodann nochmals mit einem entsprechenden Quantum Kieselgur versetzt und diese Mischung in kleinen Portionen in einer Zerreibungsvorrichtung neuerdings gründlich zerrieben. Aus dieser Masse wurde unter einem Drucke von 400—450 Atmosphären der Saft ausgepreßt. Der gewonnene Preßsaft wurde in einem in Eis gekühlten Gefäße aufgefangen.

Dieser stark abgekühlte, zellenfreie Preßsaft wurde nachher mittels eines gleichen Quantums von absolutem Alkohol und Äther bis zur Bildung eines Niederschlages gefällt, sodann zur Abklärung Äther zugeschüttet und die über dem Niederschlage stehende Flüssigkeit abgegossen.

Sodann wurde der Niederschlag mittels Saugpumpe filtriert und im Vakuum bei 35—40°C. (über Schwefelsäure) getrocknet. Der ganze Vorgang muß rasch vonstatten gehen, da sonst die länger andauernde Einwirkung des Alkohols und des Äthers die Energie der Enzyme herabsetzt.

Das getrocknete Präparat wurde hierauf fein zerstoßen und zu den Versuchen verwendet.

Ca. 4—7 g dieses, das Enzym enthaltenden Präparates, in einem Gärkolben zu 50 ccm einer Disaccharoselösung hinzugefügt, brachten diese letztere längstens binnen 8 Stunden bei einer konstanten Temperatur von 37° C. in eine Gärung, die sich durch einen dichten Schaum manifestierte, während welcher sich schon in den ersten 2 Stunden bis 44 mg Kohlendioxyd entwickelten.

Besonders betont sei, daß wir ohne jeden Zusatz

von Antisepticis, in organischer Form, experimentierten, weil die im Pankreas existierenden, glukolytischen Enzyme gegen Antiseptika ungemein empfindlich sind und infolgedessen eine starke Herabsetzung, ja sogar wesentliche Störung der Gärung verursacht werden würde. Eine kleine Ausnahmsstellung nimmt hier nur das Natriumfluorid ein. Unsere Versuche waren binnen 8 Stunden abgeschlossen, so daß also die Möglichkeit gänzlich ausgeschlossen, so daß also die Möglichkeit gänzlich ausgeschlossen erscheint, die gebildeten Mengen von Milchsäure, Alkohol und Kohlendioxyd wären der Bakterienwirkung zuzuschreiben. Neben diesen Untersuchungen ohne Antiseptikum haben wir auch Versuche angestellt, bei denen wir zu 50 ccm einer Disaccharoselösung 0,75 g Natriumfluorid hinzufügten. Bei einer solchen Dosis des Antiseptikums ist zwar die Gärung in Abwesenheit von Mikroorganismen vor sich gegangen, aber viel schwächer.

I. Versuchsreihe.

I. Versuch.

6,2 g Rohenzyms, gemischt mit 50 ccm einer $10^{\circ}/_{\circ}$ igen sterilisierten Saccharoselösung, bei einer konstanten Temperatur von 37° C. ¹) Hinzugesetzt wurde noch 0,5 g $\rm K_3PO_4$.

CO ₂ -Menge,	gebildet	innerha	lb 2 Stunde	en		 0,044	g
)	•	*					
•	•	•		2 .			
			>				
CO ₂ in der	Lösung					0,051	,
Gesamtmen	ge des ge	ebildeten	CO, in 8 S	Stunden		 0,233	,
•			Milchsäure				
•			Äthylalkoho				

II. Versuch.

5.8 g Rohenzyms, gemischt mit 50 ccm einer $10^{\circ}/_{\circ}$ igen sterilisierten Maltoselösung, bei einer konstanten Temperatur von 37° C. Hinzugesetzt wurde noch 0.5 g $K_{3}PO_{4}$.

¹⁾ Diese Versuche wurden bei vollständigem Ausschluß von Bakterien, in einem solchen Apparatarrangement ausgeführt, wie dasselbe in meiner Arbeit «Über die glukolytischen Enzyme im Pflanzenorganismus», Diese Zeitschrift, Bd. L, Heft 4 und 5, 1907, geschildert ist.

CO ₂ -Menge, gebildet innerhalb 2 Stunden 0,038 g
• weiterer 2 Stunden 0,044 •
2
, , , , , , , , , , , , , , , , , , , ,
CO ₂ in Lösung
Gesamtmenge des gebildeten CO, in 8 Stunden
der • Milchsäure nach 8 stündiger Gärung 0,623 •
des Athylalkohols > 0,154 >
III. Versuch.
5,2 g Rohenzyms, gemischt mit 50 ccm einer 10°/oigen sterilisierten Lactoselösung, bei einer konstanten Temperatur
von 37° C. Hinzugesetzt wurde noch 0,5 g K ₃ PO ₄ .
(:O ₂ -Menge, gebildet innerhalb 2 Stunden
• weiterer 2 Stunden 0,022 •
• • • • • • • • • • • • • • • • • • •
CO in Learner
CO ₂ in Lösung
Gesamtmenge des gebildeten CO ₂ in 8 Stunden
der Milchsäure nach 8stündiger Gärung 0,352
des > Äthylalkohols > 0,184 >
IV. Versuch.
6 g Rohenzyms, gemischt mit 50 ccm einer 10% igen
sterilisierten Saccharoselösung, bei einer konstanten Temperatur
von 37°C. Hinzugesetzt wurde noch 0,5 g K ₃ PO ₄ und 0,75 g
Natriumfluorid.
CO ₂ -Menge, gebildet innerhalb 2 Stunden
» » weiterer 2 Stunden 0,028 »
· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·
> > 2 > 0,018 >
CO ₂ in Lösung
Gesamtmenge des gebildeten CO ₂ in 8 Stunden
der » Milchsäure nach 8stündiger Gärung 0,302 »
des » Äthylalkohols » » 0,084 »
Die Manipulation nach Beendigung des Versuches, sowie die

Die Manipulation nach Beendigung des Versuches, sowie die analytischen Methoden, welche bei der Bestimmung des Kohlendioxyds, der Milchsäure und des Alkohols angewendet wurden, sind in meiner bereits zitierten Arbeit über die glukolytischen Enzyme im Pflanzenorganismus genau beschrieben worden. Bei den von uns vorgenommenen Experimenten waren wir in der Lage, nach 8 Stunden Butter-, Essig- und Ameisensäure in der Gärflüssigkeit nachzuweisen, was natürlich im blinden Kolben, in dem sich sterilisierte Rohenzyme in sterilisierter Zuckerlösung befanden, nicht der Fall war. Auch Milchsäure und Alkohol konnten wir begreiflicherweise in dem blinden Kolben nicht konstatieren.

Wenn wir die gewonnenen Resultate näher betrachten, so finden wir, daß bei dem I. Versuche, bei welchem eine $10^{\circ}/_{\circ}$ ige Saccharoselösung zugegen war, die Gesamtmenge des gebildeten Kohlendioxyds nach 8 Stunden 0,233 g betrug. Die Gesamtmenge der gebildeten Milchsäure belief sich, nach 8 stündiger Gärung. auf 0,584 g und die des gebildeten Äthylalkohols innerhalb der gleichen Zeit auf 0,106 g.

Bei dem II. Versuche, woselbst eine 10% ige Maltoselösung verwendet wurde, belief sich die Gesamtmenge des gebildeten Kohlendioxyds nach 8 Stunden schon auf 0,25 g. Die Gesamtmenge der gebildeten Milchsäure betrug nach 8 stündiger Gärung 0,623 g, die des Äthylalkohols, während derselben Zeit. 0,154 g.

Beim III. Versuche, für welchen eine 10°/oige Lactoselösung benützt wurde, belief sich die Gesamtmenge des gebildeten Kohlendioxyds auf 0,18 g. Die Gesamtmenge der gebildeten Milchsäure nach 8 stündiger Gärung betrug 0,352 g, die des Äthylalkohols 0,184 g.

Beim IV. Versuche, für welchen abermals eine Saccharoselösung zur Verwendung gelangte und noch 0,75 g Natriumfluorid hinzugesetzt wurden, belief sich die Gesamtmenge des gebildeten Kohlendioxyds nach 8 Stunden auf 0,099 g. Die Gesamtmenge der gebildeten Milchsäure, nach 8 stündiger Gärung, betrug 0,302 g und die des Äthylalkohols innerhalb der gleichen Zeit 0,084 g. Das angewendete Antiseptikum, Natriumfluorid, hat, wie aus dem Vorstehenden ersichtlich ist, das Gärungsvermögen der Enzyme beeinträchtigt.

Bei Gegenwart von Maltoselösung war die energischeste Gärung zu verzeichnen und auch die größte Menge von Kohlendioxyd und Milchsäure nachzuweisen. Eine schwächere und langsamer verlaufende Gärung konnte man bei Benützung einer Lactoselösung beobachten.

Von großem Interesse war es, zu erforschen, wie sich die aus dem Pankreas isolierten Rohenzyme zu den Hexosen verhalten und ob sie auch in der Glukose-, Fruktose- und Galaktoselösung eine Gärung hervorrufen. Diese Versuche stellten wir in derselben Weise an, wie die früheren und sind deren Resultate im Nachstehenden dargestellt:

II. Versuchsreihe.

I. Versuch.

6,2 g Rohenzyms, gemischt mit 50 ccm einer 10°/oigen sterilisierten Glukoselösung bei einer konstanten Temperatur von 37° C. Hinzugesetzt wurde noch 0,5 g K₃PO₄.

CO ₂ -Menge,	gebildet i	nnerhalb	2 Stunde	n	Spuren
κ	•			2 Stunden .	
>		>	•	2	Spuren
»	>	>	>	2	0,002 g
CO ₂ in Lös	ung				0.002 .
Gesamtmen	ge des gel	bildeten C	0, in 8	Stunden	0.008 .
Milchsäure	nach 8s	tündiger	Gärung)	waren nicht	nach-
Äthylalkoho	l »			zuweisen	

II. Versuch.

4,8 g Rohenzyms gemischt mit 50 ccm einer 10% igen sterilisierten Fruktoselösung bei einer konstanten Temperatur von 37° C. Hinzugesetzt wurde noch 0,5 g K₃PO₄.

dog menge,	Sentinet	muernan	2 Stuna	en 0,002 g
»	>	•	weiterer	2 Stunden . 0,003 .
•	fn \$	•	•	2 . Spuren
•	•	•		2 , , ,
CO, in Löst	ing			· · · · · 0,003 g
Gesamtmen	ge des g	ebildeten (CO, in 8	Stunden 0.008 .
Milchsäure	nach 8	stündiger	Gärung)	waren nicht nach-
Äthylalkoho	l •		, `}	zuweisen.

III. Versuch.

3,2 g Rohenzyms gemischt mit 50 ccm einer 10°/øigen sterilisierten Galaktoselösung bei einer konstanten Temperatur von 37° C. Hinzugesetzt wurde noch 0,5 g K₃PO₄.

CO ₂ -Menge,	gebildet	innerhalb	2 Stunde	en	. Spuren
•	>	•		2 Stunder	
•	•		•	2 .	. Spuren
>	•	•		2 »	
CO ₂ in Löst					
Gesamtmen	ge des g	ebildeten (CO ₂ in 8	Stunden .	. 0,007
Milchsäure Äthylalkoho			the second second	waren nic	

Die Resultate unserer Untersuchungen dürften gewiß schwer zu verkennen sein! Wir sind imstande aus denselben den sicheren Schluß zu ziehen, daß die im Pankreas existierenden glukolytischen Enzyme die Hexosen und zwar sowohl die Glukose, als auch Fruktose und Galaktose, nicht abzubauen vermögen!

Die von uns ermittelten Quantitäten von CO_2 , welche im I. Falle 0,008 g, im II. Falle 0,008 g und im III. Falle 0,007 g jedesmal innerhalb einer 8 stündigen Versuchsdauer betragen, sind so minimal, daß es nicht der Mühe wert erscheint, sie zu berücksichtigen. Ebenso konnten wir bei allen 3 Versuchen nicht einmal Spuren von Milchsäure und Äthylalkohol nachweisen.

Um uns einen vollen Einblick in das weitere Verhalten der Enzyme in Hexosenlösungen zu verschaffen, haben wir einen separaten Versuch ohne Zusatz eines Antiseptikums ausgeführt, bei dem wir 3,5 g Rohenzyms mit 50 ccm einer $10^{\circ}/_{\circ}$ igen sterilisierten Glukoselösung mischten und bei dem Gemenge 2 Tage hindurch eine konstante Temperatur von 37 °C. beibehielten.

Die Menge des gebildeten CO₂ nach 12 Stunden betrug . . . 0,009 g Nach weiteren 12 Stunden, also nach 1 Tage, war sie schon auf 0,022 sestiegen.

Nach weiteren 12 Stunden war bereits eine schwache Gärung wahr-

Die Steigerung der Quantitäten des sich innerhalb 24 Stunden bildenden CO₂ rührt jedoch schon von der Bakterientätigkeit her. In der Tat konnten wir nach 72 Stunden eine starke Bakterienflora und eine ebensolche Gärung beobachten.

Außerdem stellten wir noch einen komparativen Versuch an, bei welchem, ebenso wie bei dem vorhergegangenen, 3,5 g Rohenzyms mit 50 ccm einer sterilisierten Glukoselösung gemischt wurden und bei dem Gemenge abermals durch 2 Tage hindurch eine konstante Temperatur von 37° C. beibehalten wurde, nur mit dem einzigen Unterschiede, daß wir noch 0,75 g Natriumfluorid hinzusetzten.

Betrachten wir nun die letzten 2 Versuche etwas genauer! Bei dem vorletzten Versuche, bei dem kein Antiseptikum benützt wurde, betrug die Gesamtmenge des sich in 48 Stunden bildenden CO₂ 0,535 g. Bei dem letzten Versuche, bei welchem wir ein Antiseptikum anwandten, waren nach 12 Stunden bloß Spuren von CO₂ zu konstatieren, nach 48 Stunden belief sich die Gesamtmenge des gebildeten CO₂ auf 0,027 g. Die Mehrproduktion an CO₂ bei Nichtvorhandensein eines Antiseptikums erfolgt, wie ich bereits erwähnt habe, nur durch den Einfluß der Bakterien.

Diese Versuche haben somit den eklatantesten Beweis geliefert, daß die glukolytischen Enzyme im Pankreas nicht die Fähigkeit besitzen, die Hexosen und zwar Glukose, Fruktose und Galaktose abzubauen.

Im Pankreas existieren spezifische Enzyme, welche die Eigenschaft haben, die Disaccharide zu hydrolysieren und sie in 2 Moleküle Hexosen zu spalten. Es läßt sich schon aus diesen Versuchen annehmen, daß in den von uns aus dem Pankreas isolierten Rohenzymen eine Pankreasinvertase, Pankreasmaltase und Pankreaslactase nachweisbar ist. Die Gegenwart dieser in Rede stehenden Enzyme konnten wir auch schon bei anderen Versuchen feststellen.

Durch die im Pankreas vorhandenen hydrolytischen Enzyme werden die Disaccharide in Hexosen gespalten und die

gebildeten Hexosen durch die glukolytischen Enzyme in Gärung versetzt und weiter abgebaut.

Bemerkenswert ist hier, daß durch die glukolytischen Enzyme im Pankreas nur diejenigen Hexosen vergären, welche sich durch die Enzymhydrolyse bilden.

Bezüglich der Existenz der hydrolytischen Enzyme im Pankreas finden sich, wie aus dem Nachstehenden zu ersehen ist, in der Literatur mehrfach einander widersprechende Angaben.

Schon v. Mering¹) zeigte, daß Maltose durch Pankreas in zwei Moleküle Glukose gespalten wird. Auch Bourquelot²) und Hamburger³) haben diese Erscheinung beobachtet. Glaessner⁴) vollzog eine Spaltung der Maltose durch den Darmpreßsaft.

Nach Bierry und Terroine⁵) verwandelt leicht angesäuerter Pankreassaft Stärke in Glukose, während bei normalem Saft die Umwandlung nur bis zur Maltose reicht.

Das Enzym Invertase im Pankreas wurde von v. Mering, ⁵) Brown und Heron ⁷) und Glaessner nicht konstatiert.

Was das Vorhandensein der Lactase im Pankreas anbelangt, wurde dasselbe von Pautz und Vogel, 8) Dastre, 9) Portier 10) und Glaessner nicht beobachtet.

Im Gegensatze zu diesen Befunden erklären Weinland¹¹) und Bainbridge,¹²) daß das Pankreas von erwachsenen Hunden stets Lactase enthält.

¹⁾ v. Mering, Diese Zeitschrift, Bd. V, S. 190.

²⁾ Bourquelot, Journ. de l'anat. et phys., Bd. XXII, S. 200 (1886).

³⁾ Hamburger, Pflügers Arch., Bd. LX, S. 575; siehe auch Röhmann, Chem. Ber., Bd. XXVII, S. 3252 (1894).

⁴⁾ Karl Glaessner, Über menschliches Pankreassekret, Diese Zeitschrift, Bd. XL, 1903/1904.

b) Bierry, Giaja u. Victor Henri, Amylolytische Unwirksamkeit des dialysierten Pankreassaftes, Compt. rend. soc. biol., Bd. LX, S. 479—81.

⁶⁾ v. Mering, Diese Zeitschrift, Bd. V, S. 192.

⁷⁾ Brown und Heron, Liebigs Ann., Bd. CCIV, S. 228.

⁸⁾ Pautz und Vogel, Zeitschrift f. Biol., Bd. XXXII, S. 304 (1895).

Dastre, Archives d. physiol., 1890, S. 103.
Portier, Soc. Biol., Bd. L, S. 387 (1898).

¹¹⁾ Weinland, Zeitschr. f. Biol., Bd. XXXVIII, S. 606 (1899).

¹²⁾ F. A. Bainbridge, Über die Anpassung des Pankreas, Journ. of physiol., Bd. XXXI, S. 98—119.

H. Bierry, 1) ferner Bayliss und Starling 2) haben, in . Übereinstimmung mit Portier, im Pankreas von Hunden und Kaninchen keine Lactase nachgewiesen. Diese Autoren haben sich demnach Bainbridges Anschauungen nicht angeschlossen.

Auch Pawlow bestätigte ebensowenig wie Bierry das Vorkommen von Lactase im Pankreas oder Pankreassaft bei Milchnahrung.

Alessandro Martinelli³) hingegen ist ein Anhänger von Bainbridge und hat Lactase im Pankreas mit Sicherheit konstatiert, allerdings nur in geringen Mengen.

Die Resultate unserer Untersuchungen bezüglich der Anwesenheit der Maltase im Pankreas bestätigen die früheren Befunde von v. Mering, Bourquelot und Hamburger.

Betreffs des Vorhandenseins der Invertase im Pankreas können wir hingegen die Ansichten von v. Mering, Brown und Heron nicht teilen, nachdem wir im Pankreas stets Invertase nachweisen konnten.

Die von Bainbridge gewonnenen Versuchsergebnisse hinsichtlich der Anwesenheit der Lactase im Pankreas bilden wiederum eine volle Bestätigung unserer früheren Angaben, welche schon im Jahre 1903 von E. Šimáček publiziert worden sind.

Daß es eine kleine Minorität von Physiologen versuchte, die Frage nach dem Vorhandensein glukolytischer Enzyme im Tierkörper noch als eine offene und die von mir auf Grund meiner Beobachtungen konstatierte Zersetzung von Kohlenhydraten und zwar von Monosacchariden und Disacchariden durch glukolytische Enzyme als das Ergebnis von Bakterienwirkung hinzustellen, darf nicht wundernehmen, aber es wird gewiß früher oder später der Moment kommen, in dem auch diese Minorität sich von der Richtigkeit meiner Befunde überzeugen wird.

Ich will an dieser Stelle die Methodik derjenigen Forschungen, welche mit meinen Versuchsresultaten nicht überein-

¹⁾ H. Bierry, Enthält der Pankreassaft Laktase? Compt. rend. soc. biolog., Bd. LVIII, S. 701—2.

²) W. M. Bayliss und E. H. Starling, Die chemische Regulation des Sekretionsprozesses. Proc. Roy. Soc., Bd. LXXIII, S. 310-22.

³) Alessandro Martinelli, Beitrag zum Studium der Laktase, Zentralblatt f. d. ges. Physiol. u. Pathol. d. Stoffw., Bd. VIII, S. 481—85.

stimmen, durchaus keiner Kritik unterziehen, ich will bloß bemerken, daß nicht nur die Isolierung der Enzyme, sondern auch die Ausführung der Gärungsversuche seitens vieler Forscher in solch wenig exakter Weise erfolgte, daß der Eintritt eines negativen Resultates schon im vorhinein mit Sicherheit zu erwarten war.

Heute herrscht bereits kein Zweifel mehr darüber, daß in sämtlichen Zellen der einzelnen Organe des Menschen- und Tierkörpers glukolytische Enzyme vorhanden sind.

Die von einzelnen Forschern geäußerte Ansicht, daß sich die Glukolyse aus der Wirkung von zwei Stoffen zusammensetzt, wie die Hämolyse aus Ambozeptor und einem Komplement, ist vollständig irrig. Daß in den Zellen der Tierorgane glukolytische Enzyme gegenwärtig sind, welche den Abbau der Monosaccharide oder Disaccharide hervorrufen, habe ich mit meinen Mitarbeitern schon wiederholt bestätigt gefunden und auch Blumenthal und Feinschmidt¹) Braunstein,²) Arnheim und Rosenbaum,³) Kobert,⁴) Maignan,⁵) Borrino,⁶) De Meyer⁷) und Hutson-Ford⁸) sind auf Grund ihrer Untersuchungen zu demselben Resultate gelangt.

¹⁾ J. Feinschmidt, Über das zuckerzerstörende Ferment in den Organen, Beitr. zur chem. Physiol. u. Pathol., Bd. IV, 1903.

^{*)} A. Braunstein, Beitrag zur Frage der Glykolyse, Zeitschrift für klin. Medizin, Bd. Ll, Heft 5 und 6. Berlin 1904.

³⁾ Julius Arnheim und Adolf Rosenbaum, Diese Zeitschrift, Bd. XL, Heft 3/4, 1903.

⁴⁾ R. Kobert, Pflügers Archiv f. Physiologie, Nr. 49, S. 3-4.

⁵⁾ Maignan, Comptes rendus de l'Académie des Sciences, Paris 1905, Nr. 16, 1905.

⁶⁾ Angiola Borrino, Über die biochemische Tätigkeit der Nucleoproteide in bezug auf den respiratorischen Chemismus, Zentralblatt für Physiologie, Bd. XVII, Nr. 12, 1903.

⁷⁾ J. De Meyer, Note préliminaire sur la signification physiologique de la sécrétion interne du pancréas, Bulletin de la Société des sciences médicales et naturelles de Bruxelles, Nr. 2, 1904.

^{*)} W. Hutson Ford, On the presence of alcohol in normal blood and tissues and its relation to calorifaction, The Journal of Physiology, Bd. XXXIV, Nr. 6, 1906.