Deutsche Medizinische Wochenschrift

Begründet von Dr. Paul Börner

HERAUSGEBER:

Geh. San.-Rat Prof. Dr. Schwalbe

Berlin-Charlottenburg, Schlüterstraße 53

VERLAG:

GEORG THIEME / LEIPZIG

Antonsstraße 15

Nummer 16

Freitag, den 21. April 1922

48. Jahrgang

Stoffwechselprobleme¹⁾.

Von Friedrich Müller.

I.

Mit einem Gefühl dankbarer Bewegung trete ich heute wieder vor den Verein für Innere Medizin, dessen Mitglied ich vor 37 Jahren geworden bin, als junger Assistent des eben nach Berlin berufenen Carl Gerhardt. Freundschaftliche Erinnerungen an jene Zeiten steigen im Gedächtnis auf an die Männer, welche damals im Verein versammelt waren, und vor allem an Leyden, zu dessen Gedächtnis diese Vorlesungen geschaffen worden sind.

Es liegt nahe, ein Thema zu wählen, welches damals die Geister beschäftigt hat, das sowohl an der Gerhardt'schen, als auch an der Leyden'schen Klinik bearbeitet worden ist, und zu verfolgen, welche Entwicklungen diese Anschauungen im Lauf der Zeit erfahren haben.

Im Jahre 1853 hat der spätere Münchner Anatom Theodor Bischoff zu Gießen ein Buch herausgegeben: „Der Harnstoff als Maß des Stoffwechsels“. Es klingt in diesem Titel die Liebig'sche Lehre an, welche unter Stoffwechsel allein den Eiweißstoffwechsel verstand. Die Verbrennung der Fette und Kohlenhydrate galt als nebensächlich und nicht als Quelle der Energie. Wir müssen bedenken, daß zu jener Zeit und noch bis zur Mitte der 80er Jahre die Gesetze der Thermodynamik, also der Erhaltung der Energie, noch nicht in das Allgemeinbewußtsein übergegangen waren.

Die Fortführung der Stoffwechseluntersuchungen durch Bidder und Schmidt und dann namentlich durch Carl Voit ergab in den folgenden Jahren eine Reihe fundamentaler Tatsachen.

1. Es wird immer Eiweiß zersetzt, auch im Hunger und bei eiweißloser Nahrung. Das Eiweiß ist also für den Körper notwendig. Es ist kein Leben ohne Eiweißumsatz möglich.

2. Der Eiweißumsatz, gemessen an der Harnstoffausscheidung, ist hauptsächlich abhängig von der Eiweißmenge in der Nahrung. Sobald der Eiweißgehalt der Nahrung über ein gewisses Minimum hinausgeht, stellt sich der Eiweißumsatz genau auf die Eiweißzufuhr ein; es stellt sich das Stickstoffgleichgewicht ein, welches in geradezu rätselhafter Weise bis auf das Gramm genau dem Nahrungs-eiweiß entspricht.

3. Ist die Eiweißnahrung geringer als der Bedarf, z. B. im Hunger, so wird durch Darreichung von Fett und noch in viel höherem Grade durch Kohlenhydratnahrung eine Einschränkung des Eiweißumsatzes erzeugt, sodaß dieser wesentlich niedriger wird als im Hungerzustand.

4. Bei Muskelarbeit tritt keine Steigerung des Eiweißumsatzes ein (Voit, Fick und Wislicenus, im Gegensatz zu der Lehre von Liebig).

Statt der Liebig'schen Harnstoffbestimmung wählte Voit sehr bald die Stickstoffbestimmung im Harn und im Kot, und der Satz galt demnach: Die Stickstoffausscheidung ist der Maßstab des Eiweißumsatzes.

Voit war von einer rein stofflichen Betrachtung der Nahrung und der Körperbestandteile ausgegangen, und er verteidigte diesen Standpunkt auch bis an sein Lebensende. Er konnte den Weg zur energetischen Betrachtung des Stoffwechsels nicht finden oder wollte ihn nicht mitmachen.

Den Schritt zu der energetischen Betrachtung des Stoffwechsels machte Max Rubner 1883, und er hat ihn zielbewußt durchgeführt; er hat auch den Eiweißumsatz vom Standpunkt der Energielehre aus berechnet. Unter anderem konnte er feststellen, daß bei eiweißarmer, aber kohlenhydratreicher Nahrung der Eiweißumsatz nur ungefähr 5% des Gesamtumsatzes darbietet. Beim Menschen haben Siven und vor allem Landergren experimentell nachgewiesen, auf welches Minimum sich der Eiweißumsatz, d. h. die Stickstoffausscheidung, herabdrücken läßt, wenn man eine nahezu eiweißfreie Kost mit sehr viel Kohlenhydraten und Fetten darreicht. Siven kam dabei ebenso wie Klempner auf ungefähr 5 und 6, Landergren, wir und Thomas konnten beim gesunden, erwachsenen Manne die N-Ausscheidung bis auf 3,6 und 2,5 g Stickstoff heruntersetzen, das entspricht also einem minimalen Eiweißumsatz von etwa

22 g. Es soll nicht vergessen werden, daß Hoppe-Seyler schon im Jahre 1856 den Nachweis geführt hat, „die Harnstoffausscheidung wurde durch ausschließliche Zuckerfütterung auf ihr Minimum herabgedrückt“ (Virch. Arch. 10, 168).

Während beim erwachsenen Mann im Hungerzustand die N-Ausscheidung durch den Harn pro Tag 13–8 g beträgt, wird sie bei Fett-nahrung auf etwa 8, bei N-ärmster und kohlenhydratreicher Kost bis auf 2,5–3 g vermindert.

Landergren faßte 1903 dieses Minimum der N-Ausscheidung in der Weise auf, daß es jenen Eiweißumsatz bedeutet, welcher für die Erhaltung der Lebensvorgänge unbedingt notwendig ist und welcher durch Kohlenhydrate stofflich unmöglich ersetzt werden kann. Landergren erkannte auch, daß dieser minimale Eiweißumsatz eine brauchbare Grundlage darstellt, von der aus man die krankhaften Anomalien des Eiweißstoffwechsels studieren kann.

Rubner bezeichnete diesen minimalen N-Umsatz als Abnützungsquote, und unter Abnützung verstand er in erster Linie den Verbrauch an Zellen. Ähnlich wie die Epidermiszellen der Haut, die Haare usw. stets abgestoßen werden, so muß man auch bei den innern Organen annehmen, daß ein fortwährendes Altern und Zugrundegehen von Blutzellen, Leberzellen und überhaupt Organzellen zustandekommt, und die Produkte dieses Zellzerfalls dürften im Harn zur Ausscheidung kommen. Die Harnsäuremenge, von etwa 0,2 g, welche bei purinfreier und eiweißärmer Kost im Harn beobachtet wird, scheint darauf hinzuweisen, daß diese Zellabnützung in der Tat nicht gering sein dürfte. Notabene, es handelt sich hier, um Zellabnützung und nicht um ihren Wiederersatz. Aber dieser Wiederersatz muß unter normalen Verhältnissen dem Verlust entsprechen. Der Wiederersatz kann nach unsern Erfahrungen nicht durch die gleiche Menge von Eiweißzufuhr garantiert werden, welche dem Verlust entsprechen würde, d. h. wir bekamen ein niedrigstes Stickstoffgleichgewicht bei reichlichster Fett- und Kohlenhydratzufuhr erst bei einer Zufuhr von etwa 4–6 g N in der Nahrung.

Rubner hat diese Abnützungsquote, wie der Name sagt, in Beziehung gebracht zu dem Gesamtumsatz des Individuums, und zwar zu dessen Ruhenüchternwert, und er berechnete die Abnützungsquote am Eiweiß auf ungefähr 5% des Gesamtkalorienumsatzes.

Es wird zu prüfen sein, ob diese Anschauung richtig ist und ob die Abnützungsquote in der Tat in einer konstanten Beziehung zum Gesamtumsatz steht.

Vergleichen wir die Kalorien des minimalen Eiweißumsatzes mit den berechneten Ruhenüchternwerten unserer Versuche, so ergeben sich dabei recht schwankende Werte zwischen 5 und 1,5%. Langstein und seine Mitarbeiter haben die Abnützungsquote bei kleinen Kindern bestimmt und sie sehr viel niedriger gefunden, zu 2 bis 1,2%; wenn man die berechnigte Annahme macht, daß der Ruhestoffwechsel des Kindes pro Kilogramm wesentlich höher ist als derjenige des Erwachsenen.

Wir müssen aber im Auge behalten, daß dieser Ruhenüchternwert des Stoffwechsels eine imaginäre Größe darstellt. Er wird nur erreicht mindestens 12 Stunden nach der Nahrungsaufnahme und bei absoluter Ruhe. Er könnte also normalerweise höchstens in den frühen Morgenstunden vor dem Aufstehen und vor dem Frühstück zur Tat werden. Der ganze übrige Tag steht nicht mehr unter dem Zeichen des Ruhenüchternstoffwechsels. Jene Steigerung des Stoffwechsels aber, welche durch Muskelarbeit bedingt ist, übt keinen Einfluß auf den minimalen N-Umsatz aus.

Auf unserer Klinik haben sich zwei junge, kräftige Aerzte im Jahre 1913 bei einer fast eiweißfreien, aber kohlenhydratreichen Kost auf das Stickstoffminimum gesetzt und dieses in wenigen Tagen bei 3,5 g erreicht. Sie haben dann bei der gleichen Kost den weiten Weg rund um den Starnbergersee gemacht, wodurch der Stoffumsatz um ungefähr 100% gestiegen ist, also auf das Doppelte. Die N-Ausscheidung stieg aber nur von 3,5 auf 3,8 g. Dieser Versuch bestätigt ebenso wie ein Selbstversuch von Thomas nur die alte Lehre, daß bei Muskelarbeit der Mehrbedarf an Energie ohne Steigerung des Eiweißumsatzes gedeckt wird. Er zeigt aber ferner, daß wir den minimalen N-Umsatz nicht in Beziehung setzen können zum tatsächlichen wechselnden Energieverbrauch des tätigen Lebens, und wir können somit den Ausdruck Quote, der gleichzeitig den Begriff einer Konstante einschließt, nicht anerkennen, und zwar

¹⁾ Leyden-Vorlesung, gehalten am 20. III. 1922 im Verein für Innere Medizin und Kinderheilkunde zu Berlin.

besteht auch für den Ruhestoffwechsel des Erwachsenen und des Kindes, von gut und schlecht genährten Männern und Frauen keine Konstante.

Nachdem wir den Ausdruck Quote als unzutreffend bezeichnet haben, müssen wir ferner die Frage besprechen, ob der minimale Eiweißumsatz in der Tat hauptsächlich auf die Abnützung verbrauchter Zellen zurückzuführen ist. Bei der prinzipiellen Bedeutung, welche die Abnützungsquote, also der minimale Eiweißumsatz, für die Beurteilung pathologischer Vorgänge darbietet, mußten wir in der Klinik bestrebt sein, diesen minimalen Eiweißumsatz nicht bloß bei gesunden erwachsenen Männern, sondern auch bei Frauen, bei Greisen und bei Kindern festzustellen, um daraus Vergleichszahlen für krankhafte Fälle zu finden.

Man konnte z. B. die Vermutung hegen, daß die Abnützung verbrauchter Zellen beim Kind, also bei dem „neuen“ Individuum, viel geringer sein könnte als bei alten und verbrauchten Menschen. Die Untersuchungen von Dr. Heyer haben ergeben, daß der minimale N-Umsatz bei greisen Individuen bisweilen ein wenig höher ist als bei Jugendlichen. Doch sind die Unterschiede minimal und inkonstant. Bei Kindern fand Dr. Lauter die minimale N-Ausscheidung natürlich kleiner als bei Erwachsenen (etwa 1–2 g). Sehr niedrig ist sie auch bei sehr heruntergekommenen und unterernährten Individuen (um 1 g). Wenn wir aber diesen minimalen N-Umsatz nicht in Gramm pro Individuum betrachten, also sagen wir von 3,5 bis 1,0, sondern ihn auf die Körpermasse, d. h. auf das Körpergewicht beziehen, wie dies auch Rubner getan hat, so stellen sich ziemlich gleichmäßige Zahlen heraus von 0,024 bis 0,053 g Stickstoff pro Kilogramm bei Erwachsenen und beim Kind von 0,04 bis 0,08 g pro Kilogramm im Tage.

Bemerkenswert ist auch, daß bei schwangeren Frauen der minimale N-Umsatz pro Kilogramm Körpergewicht genau dieselbe Höhe darbietet, wie im übrigen (Dr. Lauter, D. A. f. klin. Med. 139 S. 47). Da nun die schwangere Frau aus dem Eiweiß ihrer Nahrung und, wo diese fehlt, aus ihrem eigenen Körpereiwweiß die Frucht im Uterus aufbauen muß, so sehen wir, daß ein derartiger Mehrbedarf von Eiweiß nicht zu einer Einsparung an minimalem N-Umsatz führt; der Organismus kann also seinen Eiweißumsatz normalerweise nicht weiter einschränken.

Die Frage, ob dieser minimale N-Umsatz wirklich mit Zellabbau, also durch das Zugrundegehen verbrauchter Zellen bedingt sei, kann wohl am besten an pathologischen Fällen studiert werden, denn ein Gesetz, welches allgemeine Gültigkeit beansprucht, muß natürlich auch unter krankhaften Verhältnissen Geltung haben. In der Pathologie ist ein Zugrundegehen größerer Zellmassen durchaus nicht selten. Bei der perniziösen Anämie muß man gewaltige hämolytische Vorgänge annehmen, denn nach einer großen Bluttransfusion verschwinden die hereingeschütteten roten Blutkörperchen in wenigen Tagen wieder; Ähnliches gilt von der Leukämie, bei welcher die massenhaft neugebildeten weißen Blutkörperchen ebenso rasch wieder zugrundegehen scheinen, wie die enorme Steigerung der Harnsäureausscheidung beweist. Bei der Phosphorvergiftung und der akuten gelben Leberatrophie geht ein großer Teil der Leberzellen in wenigen Wochen zugrunde. Das entzündliche Exsudat einer Pneumonie wird in ganz kurzer Zeit resorbiert und aufgebraucht. — Wir besitzen zwar über alle diese Krankheiten bisher noch nicht genügend eigene Untersuchungen, welche auf der Basis des minimalen N-Umsatzes aufgebaut wären, aber aus unseren Untersuchungen und aus den Angaben der Literatur ergibt sich doch schon jetzt, daß bei diesen Zuständen meist keine oder wenigstens keine sehr bedeutende Erhöhung der N-Ausscheidung beobachtet wird. Bei unsern Leukämiefällen z. B. konnten wir trotz einer hohen Harnsäureausscheidung von 0,9 g das Stickstoffminimum bei 2,7 g erreichen. Bei perniziöser Anämie fanden die meisten Autoren normalen N-Umsatz. Nur bei der Bothriocephalusanämie fand Tallquist den N-Umsatz erhöht und nach Abtreibung des Wurmes wieder normal. Hier kommen toxische Einflüsse in Betracht. Bei der akuten gelben Leberatrophie und bei Phosphorvergiftung hat Senator niedrige N-Zahlen beobachtet.

Die Frage läßt sich aber auch im Experiment prüfen: Durch Röntgenbestrahlung lassen sich krankhaft vergrößerte Organe in kurzer Zeit bedeutend reduzieren. Wir haben Leukämiker mit erheblicher Milzvergrößerung auf das N-Minimum gesetzt und die Milz energisch bestrahlt. Sie verkleinerte sich rasch unter unseren Augen. Die N-Ausscheidung blieb niedrig, auf 3 bis 2,7 g, aber es trat eine sehr bedeutende Vermehrung der Harnsäure auf (0,9 bis 0,99), die gar nicht mehr im Verhältnis stand zur Gesamt-N-Ausscheidung. Daß die Harnsäureausscheidung beim Menschen nicht in Beziehung steht zum Eiweißumsatz, ist heutzutage eine allgemein bekannte Tatsache. Die Harnsäureausscheidung ist abhängig vom Zerfall und Aufbrauch der Kernsubstanzen der Zellen. Die Harnsäure ist ein wirkliches Stoffwechselendprodukt in dem Sinne, daß es nicht weiter verwendet werden und anscheinend vom menschlichen Organismus nicht mehr weiter abgebaut werden kann. Geht eine Zelle zugrunde, so erkennen wir dies daran, daß zuerst ihr Kern zerfällt, aufgelöst wird und schließlich verschwindet. Wenn also bei der Röntgenbestrahlung eine leukämische Milz rasch an Größe abnimmt und wenn dabei eine sehr große Menge von Harnsäure ausgeschieden wird, aber nicht entfernt eine entsprechende Menge vom Gesamt-N, so müssen wir schließen, daß zwar das Endprodukt der zugrundegegangenen Zellkerne, nicht aber diejenigen des zugehörigen Zeileiweißes zur Ausscheidung gekommen seien. Das Eiweiß der Zellen,

welche doch ebenfalls zugrundegehen müssen, wenn ihr Kern verschwindet, ist also nicht gleichzeitig in die Verbrennung mit einbezogen worden, sondern es muß dem Körper erhalten geblieben sein in irgendeiner brauchbaren Form.

Würden beim Verbrauch der Zellen deren ganze Bestände an Eiweiß- und Kernsubstanzen vollständig dem Zerfall bis zu den Endprodukten anheimfallen, dann müßte, da jede Zelle ihren Kern hat, ein ungefähr gleichbleibendes Verhältnis von Harnsäure zu Gesamt-N-Ausscheidung eintreten. Das ist aber nicht der Fall, und während z. B. beim gesunden Menschen im Eiweißminimum dieses Verhältnis von Harnsäurestickstoff zu Gesamtstickstoff ungefähr 2,5:100 beträgt, steigt es bei der Leukämie, der Pneumonie, dem Erysipel und andern Krankheiten nach unsern Versuchen auf 4–13% an. Der bei diesen krankhaften Prozessen stattfindende Zellabbau erinnert uns an die Vorgänge bei der Autolyse. Der bei der aseptischen Selbstverdauung der Organe stattfindende Verdauungsprozeß der Eiweißkörper geht nur bis zur Stufe der Aminosäuren, also ähnlich wie bei der Darmverdauung des Nahrungseiweißes. Eine Abspaltung der NH_2 -Gruppe, also eine Ammoniakbildung, findet dabei nicht statt, ja es ist interessant, daß die Desaminierung, wie es scheint, überhaupt nicht durch extrahierte Fermente erzielt werden kann, sondern daß diese an die Tätigkeit lebender Zellen gebunden ist.

Wir kennen auch sonst noch Prozesse, bei welchen größere Organmassen eingeschmolzen werden und bei denen die Einschmelzungsprodukte, also das Eiweiß und seine Komponenten, nicht zersetzt und als Harnstoff ausgeschieden werden, sondern wo sie alsbald zum Aufbau neuer Gewebe Verwendung finden. Das ist erwiesen bei dem berühmten Lachs von Miescher, der seine Muskelmasse einschmilzt und daraus seine Ovarien und Hoden bildet, und Ähnliches beobachten wir bei der unterernährten Schwangeren, bei welcher sich die heranwachsende Frucht mit rücksichtsloser Lebensenergie auf Kosten des mütterlichen Ernährungsbestandes entwickelt, wie wir während der Hungerjahre des Kriegs gesehen haben.

Aus diesen Überlegungen ergibt sich eine Reihe von Schlüssen:

1. Wir dürfen nicht, wie dies bisher geschehen ist, die Gesamtstickstoffausscheidung einschließlich der Harnsäure als Maß des Eiweißumsatzes ins Auge fassen, sondern wir können vielleicht vorderhand zu der alten Formel von Bischoff zurückkehren, daß der Harnstoff ein Maß des Eiweißstoffwechsels sei.

2. Die minimale N-Ausscheidung ist jedenfalls in der Hauptsache nicht durch die Abnützung verbrauchter, überalterter oder kranker Zellen bedingt, sondern sie muß im wesentlichen eine andere Bedeutung haben.

3. Wir dürfen den Körper nicht, wie dies vielfach geschieht, als einen Zellstaat von mehr oder weniger gleichartigen Zellen auffassen, sondern er besteht vielmehr aus sehr verschiedenartigen Organen, die nicht nur sehr verschiedenen Aufbau zeigen, sondern auch sehr verschiedene chemische Funktionen zu erfüllen haben.

4. Das Eiweiß der abgebrauchten Zellen und Gewebe wird zu einem großen Teil der Wiederverwendung im Körper zugeführt, anscheinend in derselben Weise, wie das Nahrungseiweiß — nicht so das Endprodukt des Kernzerfalls.

Die Tatsache, daß auch bei reichlichster Ernährung mit Fett und Kohlenhydraten immer eine gewisse Menge von N im Harn erscheint, weist darauf hin, daß das Leben nur möglich ist unter Verbrauch von Eiweißsubstanzen.

Wir haben uns mit der Frage zu beschäftigen, zu welchen Zwecken der Organismus das Eiweiß der Nahrung notwendig hat und wie der Abbau des Eiweißes im Stoffwechsel geschieht.

1. Es liegt auf der Hand, daß das Eiweiß notwendig ist zum Aufbau der Organe und auch zum Ersatz der verbrauchten. Das Kind im Mutterleibe, das wachsende Individuum, der Rekonvaleszent von schwerer Unterernährung oder von ernster Krankheit kann seine Organe nur aufbauen, wenn er genügend Eiweiß in der Nahrung erhält, und der Stoffwechsel solcher Individuen kann nicht als normal angesehen werden, wenn er auf dem N-Gleichgewicht steht, sondern es muß dabei der N der Zufuhr größer sein als derjenige der Ausfuhr. Das Saugkalb kann 75% des gesoffenen Milcheiweißes retinieren und zum Organaufbau verwenden, und die klassischen Versuche von Rubner und Heubner haben Ähnliches für den menschlichen Säugling dargetan. Unsere Versuche an Rekonvaleszenten (Svenson) und diejenigen von Heinrich v. Höbllin an unterernährten Kriegsgefangenen zeigen, mit welcher Avidität ein heruntergekommenes Individuum das Eiweiß an sich reißt.

2. Das Nahrungseiweiß kann bei seiner Verbrennung im Körper Verwendung finden zur Deckung des Energiebedarfes, also zur Leistung von Wärme und Arbeit. Pflüger, Voit und Rubner haben gezeigt, daß der Energiebedarf des Körpers mit Eiweiß allein gedeckt werden kann. Allerdings sind dazu große Mengen notwendig. Auf Grund der neueren Untersuchungen können wir uns vorstellen, daß dabei das Eiweiß zunächst in seine Aminosäuren zerlegt wird und daß diese dann abbrennen gewissermaßen wie ein Licht. Durch Neubauer, Knoop, Embden, Blum und andere ist es wahrscheinlich gemacht, daß dabei zuerst die Aminogruppe ausgebrochen und durch Sauerstoff ersetzt wird und daß die dabei entstehende Fettsäure durch weitere Oxydationen in der Betastellung allmählich abbrennt, genau in derselben Weise, wie wir dies bei der Oxydation der eigentlichen Fettsäuren annehmen müssen. Die Verbrennungsprodukte sind dann Harnstoff, Kohlensäure und Wasser. — Werden neben Kohlenhydraten und Fetten auch größere Mengen von Eiweiß

gereicht, als dem Minimalbedarf entsprechen würde, so wird bemerkenswerterweise immer zuerst das Eiweiß angegriffen, und zwar in der Weise, daß die Aminogruppe der Aminosäuren ausgebrochen wird, wie wenn sie ein Giftzahn wäre, und sie erscheint als Harnstoff im Harn; so erklärt sich ohne weiteres die früher rätselhafte Tatsache, daß sich bei reichlicher Eiweißnahrung rasch immer wieder das N-Gleichgewicht bis auf das Gramm genau einstellt. Diese Ausbrechung der Aminogruppe aus dem resorbierten Nahrungseiweiß geschieht ungemein rasch. C. Voit, zusammen mit Feder und Max Gruber, konnte nachweisen, daß nach einmaliger starker Eiweißfütterung die Harnstoffausscheidung sehr rasch, schon in der zweiten bis achten Stunde, ihr Maximum erreicht, während sich der Umsatz des aus dieser Eiweißnahrung stammenden Kohlenstoffs (gemessen an der Kohlensäureausatmung) viel langsamer und gleichmäßiger über den Tag verteilt, daß ferner bei reichlichster ausschließlicher Eiweißnahrung zwar der Stickstoff vollständig wieder erscheint, daß aber der Kohlenstoff zum Teil im Körper zurückbleibt. Daraus schloß Voit, daß das große Eiweißmolekül aus zwei ungleichen Teilen bestehe, einem stickstoffhaltigen, welcher sehr rasch als Harnstoff ausgeschieden werde, und einer stickstofffreien Gruppe, welche als Fett zur Anlagerung komme. Doch mußte die Anschauung einer Fettbildung aus dem Eiweiß später unter dem Einfluß der Diabeteslehre verlassen werden zugunsten der Annahme einer Zuckerbildung aus dem Eiweiß. Da im schweren Diabetes des Menschen wie auch beim Phloridzin- und Pankreasdiabetes des Tierexperiments offenbar sehr bedeutende Mengen von Zucker aus dem umgesetzten Eiweiß gebildet werden, und zwar über 60 Gewichtsprozent, so mußte angenommen werden, daß diese stickstofffreie Molekülgruppe im Eiweiß sehr groß sei.

Die klinischen Erfahrungen am Diabetes des Menschen, ebenso wie die Tierexperimente am Phloridzindiabetes, zeigten übereinstimmend, daß aus 100 g Eiweiß ungefähr 64 Gewichtsprozent Zucker sich bilden können.

Nachdem aber durch Emil Fischer das Eiweißmolekül in seine Bausteine, nämlich die Aminosäuren, zerlegt worden und gezeigt worden war, daß mindestens 80% und mehr vom gesamten Eiweiß aus den bekannten Aminosäuren zusammengesetzt ist, blieb natürlich für ein so großes stickstoffreiches Molekül im Eiweiß unmöglich mehr Raum. Ja, es mußte angenommen werden, daß das ganze Eiweiß ausschließlich aus Aminosäuren, also aus N-haltigen Bausteinen aufgebaut ist. Ueberdies ließ sich nachweisen, daß in den meisten Eiweißarten überhaupt keine Spur eines kohlenhydratähnlichen Moleküls enthalten ist. Es war mir deshalb 1899 ein leichtes, nachzuweisen, daß im Eiweiß nicht das Zuckermolekül präformiert sein könne, wie Pavy angenommen hatte, sondern daß die Zuckerbildung aus den Aminosäuren des Eiweißes erfolgen müsse und deren Desaminierung voraussetze; diese Desaminierung erfolgte also, ohne daß dabei das der Stickstoffgruppe beraubte Molekül gleichzeitig in der Verbrennung mit einbezogen wurde. Die ersten Versuche, den experimentellen Nachweis einer Zuckerbildung aus Aminosäure zu liefern, scheiterten, weil sie am untauglichen Objekt vorgenommen wurden. Das Leuzin hatte wegen der Sechszahl seiner Kohlenstoffe dazu verführt, gerade diesen wichtigen Eiweißbaustein herauszugreifen. Aus dem Leuzin wird aber tatsächlich kein Zucker. Dagegen konnte Lusk mit seinen Mitarbeitern am Phloridzintier den Nachweis liefern, daß die Aminoessigsäure und die Aminopropionsäure, also das Glykokoll und das Alanin, quantitativ, d. h. mit all ihren Kohlenstoffen, in Zucker übergehen. Daß ferner auch die Glutaminsäure, die Asparaginsäure, das Prolin, das Serin, Zystin, Arginin und anscheinend auch noch andere Aminosäuren tatsächlich Zucker liefern. Dagegen konnte keine Zuckerbildung nachgewiesen werden aus dem Leuzin und Tyrosin. Diese Zuckerbildung aus den Aminosäuren geschieht ungemein rasch, sie erreicht im Tierexperiment ihr Maximum schon wenige Stunden nach der Zufuhr der Aminosäuren bzw. der Eiweißnahrung, also ähnlich wie die Harnstoffausscheidung, welche die vollzogene Desaminierung anzeigt.

Mit dem Nachweis einer umfangreichen Zuckerbildung aus den Aminosäuren bzw. dem Eiweiß ist auch die Frage zu lösen, wie man sich die Sparwirkung der Kohlenhydrate aus dem Eiweißumsatz vorstellen kann; auch bei kohlenhydratfreier Kost und selbst im Hungerzustand findet sich immer Traubenzucker im Blut, und zwar in nicht geringer Menge, die nur innerhalb enger Grenzen, etwa zwischen 60 und 100 mg pro 100 ccm Blut schwankt. Der Traubenzucker muß also ein lebensnotwendiger Stoff sein, der durch einen unerhört feinen Regulationsmechanismus immer auf der gleichen Höhe von etwa 60–100 mg pro 100 ccm Blut gehalten wird. Sind keine Kohlenhydrate in der Nahrung gereicht worden und ist der Reservevorrat an Glykogen in Leber und Muskeln aufgebraucht, so muß der lebensnotwendige Blutzucker aus dem Eiweiß gebildet werden (und dieses wird infolgedessen in den Stoffwechsel einbezogen). Wird dagegen in der Nahrung diejenige Menge von Kohlenhydraten gereicht, welche zur Deckung des Zuckerbedarfs genügend ist, so fällt die Notwendigkeit einer Zuckerbildung aus Eiweiß fort, der Eiweißumsatz wird eingespart, und er stellt sich auf jenen minimalen Bedarf ein, der eben nicht mehr durch Kohlenhydrate stofflich gedeckt werden kann¹⁾. Der lebensnotwendige Zuckerbedarf

dürfte beim gesunden Erwachsenen ungefähr 40–60 g pro Tag betragen. Im Fieber ist jedoch, wie R. May gezeigt hat, der Glykogen- und Zuckerverbrauch entschieden höher.

Man sollte nun annehmen, daß ein solcher Mehrverbrauch an Zucker nicht nur im Fieber, sondern auch vor allem bei starker Muskelarbeit eintreten müßte und daß dementsprechend bei kohlenhydratfreier und stickstoffärmer Kost sowie im Hungerzustand eine Steigerung des Eiweißumsatzes durch Muskelarbeit eintrete. Denn der Muskel bildet doch seine Energie, soviel wir wissen, in erster Linie aus Zucker. Das ist nun überraschenderweise nicht der Fall, und wir müssen schließen, daß bei kohlenhydratfreier Kost nicht das aus dem Körpereiwweiß bildungsmögliche Zuckerquantum, sondern daß das Fett herangezogen wird. Unsere, wie auch die oben erwähnten Versuche von Thomas bestätigen dies. Der erhöhte Stoffumsatz, welcher durch die Muskelarbeit bedingt ist, ruft also keine Mehrbildung von Zucker aus Eiweiß hervor.

Hier drängt sich uns der Vergleich mit einer andern Form der Stoffwechselsteigerung auf, nämlich der von Rubner studierten spezifisch dynamischen Wirkung.

Schon Lavoisier hatte beobachtet, daß der Gesamtstoffwechselumsatz, gemessen am Sauerstoffverbrauch und der Kohlensäureproduktion, nach Nahrungsaufnahme erheblich höher ist als im nüchternen Zustand. Bidder und Schmidt, Zuntz und seine Schule haben die Erscheinung weiter studiert, vor allem hat Rubner in seinem Buch über die Gesetze des Energieverbrauches die Steigerung der Verbrennungsprozesse bei reichlicher Nahrungszufuhr untersucht, und es stellte sich heraus, daß diese Steigerung sehr erheblich ist bei reichlicher Eiweißnahrung. Sie kann vorübergehend bis um 60% gegenüber dem Nüchternwert ansteigen, und dabei tritt, wie Rubner gezeigt hat, eine derartige Mehrproduktion von Wärme ein, daß der Hund nach reichlicher Eiweißnahrung Schwierigkeiten findet, seine Körpertemperatur auf der Norm zu erhalten, und daß er einer richtigen Wärmedyspnoe verfällt. Bei reiner Kohlenhydratnahrung tritt dagegen nur eine geringe und bei reiner Fettmahrung so gut wie keine Steigerung der Gesamtoxydationsprozesse auf. Rubner hat den bedeutungsvollen Nachweis geführt, daß diese Steigerung der Verbrennungsprozesse, welche nach eiweißreicher Nahrung auftritt, nur zu erhöhter Wärmeproduktion Veranlassung gibt, daß sie z. B. vollwertig bei Abkühlung der Tiere zur Erhaltung der normalen Körpertemperatur Verwendung findet. Dagegen kann diese Steigerung der Verbrennungsprozesse nicht eintreten zur Leistung von Muskelarbeit. Mit andern Worten, bei der Steigerung der Umsetzungsprozesse nach reichlichster Eiweißnahrung werden Zwischenprodukte gebildet, welche der Muskel nicht zur Leistung von Arbeit verwenden kann, oder aber, wahrscheinlicher, diese Steigerung der Verbrennungsprozesse geschieht nur in Organen, welche mit der Muskelarbeit nichts zu tun haben, also vielleicht in den Unterleibsorganen. Anscheinend dürfte sie nicht mit einer Mehrbildung von Zucker einhergehen, denn dieser müßte doch auch zur Leistung von Arbeit Verwendung finden können. Man möchte vermuten, daß bei den komplizierten Umbildungsprozessen, welche das Eiweiß der Nahrung im intermediären Stoffwechsel erfährt (und welche vielfach mit einer Aufnahme von Sauerstoff einhergehen), Wärme gebildet wird, daß sie also exothermisch verlaufen. Doch sind von Lusk und anderen amerikanischen Forschern Bedenken gegen diese Erklärung der spezifisch dynamischen Wirkung ausgesprochen worden. Beim intermediären Kohlenhydratumsatz finden offenbar derartige wärmebildende Prozesse in viel geringerem Umfang statt, beim Fett fehlen sie anscheinend ganz, und so erklärt sich vielleicht deren geringe spezifisch dynamische Wirkung. — Wie auch künftig die Erklärung der spezifisch dynamischen Wirkung ausfallen möge, die Tatsache steht fest, daß bei erhöhtem Eiweißumsatz eine erhebliche, rasch vorübergehende Steigerung der Wärmebildung beobachtet wird, und hier liegt der Vergleich mit dem Stoffwechsel im Fieber nahe. Auch bei diesem geht die erhöhte Wärmebildung, also die Steigerung der Oxydationsprozesse, mit einem vermehrten Umsatz von Eiweiß einher; es besteht also hier ein prinzipieller Gegensatz zwischen dem Umsatz beim Fieber und bei der spezifisch dynamischen Wirkung einerseits und demjenigen bei der Muskelarbeit andererseits, denn die gewaltige Steigerung der Oxydationsprozesse bei der Muskelarbeit ist erwiesenermaßen nicht mit einer Erhöhung des Eiweißumsatzes verbunden. Hier müssen also nicht nur die Orte des erhöhten Umsatzes (Leber? — Muskeln?), sondern auch die chemischen Vorgänge verschieden sein.

Nachdem die Bildung von Zucker, und zwar von großen Mengen von Zucker beim Eiweißumsatz, namentlich durch Luthjes Arbeit erwiesen ist, wird man die Frage aufwerfen dürfen, ob diese Zuckerbildung aus Eiweiß obligat ist, d. h. ob beim Eiweißumsatz und der Desaminierung stets jene große Menge von Zucker auftreten muß, wie wir sie beim maximalen Diabetes der Tiere und Menschen beobachten. Diese Frage kann mit Wahrscheinlichkeit dahin beantwortet werden, daß die Zuckerbildung aus den Aminosäuren zwar einer der Wege ist, auf welchem der Eiweißumsatz erfolgen kann, daß aber die Aminosäuren sehr wohl auch auf anderem Wege abgebaut und verwendet werden können.

Nachdem schon bei der Durchströmung der überlebenden Leber nachgewiesen worden war, daß aus manchen Aminosäuren, z. B. aus Leuzin und Tyrosin, Oxybuttersäure, also eine N-freie Oxyfett-säure werden kann, hat neuerdings Petré in Lund energisch darauf hingewiesen, daß im schwersten Diabetes die Azidosis durch eiweißreiche Kost gewaltig und lebensbedrohend gesteigert wird, daß sie

¹⁾ Diese Erklärung für die Sparwirkung der Kohlenhydratnahrung auf den Eiweißumsatz ist schon 1903 von Landergren klar ausgesprochen worden. Die schon viel geringere Sparwirkung des Fettes, das den Eiweißumsatz nur wenig unter den Hungerumsatz heruntersinkt, muß dynamisch (energetisch) erklärt werden.

aber bei äußerster Beschränkung der Eiweißnahrung und bei kohlenhydratreicher Kost auf ein erträgliches Minimum zurückgeschraubt werden kann. Sicherlich kann die Oxybuttersäure, und damit die Azetessigsäure und das Azeton, nicht bloß auf den Eiweißabbau abgeleitet werden, und auch wir konnten bei schwerstem Diabetes nachweisen, daß die sogenannten Azetkörper in viel größerer Menge im Harn erscheinen, als daß sie von dem gleichzeitig umgesetzten Eiweiß abgeleitet werden könnten. Die Lehre von Magnus Levi bleibt also zu Recht bestehen, daß das Fett die hauptsächlichste Quelle dieser Azetkörper ist. Aber ebenso dürfte feststehen, daß auch das Eiweiß und dessen Bausteine in Azetkörper übergehen können. Natürlich kann eine Aminosäure nicht gleichzeitig Zucker und Oxybuttersäure liefern.

Zu den N-freien Säuren, die sich aus den Aminosäuren herleiten, und zwar aus dem Tyrosin und dem Phenylalanin, müssen wir ferner die Homogentisinsäure rechnen, also jene Säure, welche bei der Alkaptonurie den Harn und damit die Wäsche, ja selbst die Knorpel braun färbt. Bei der Bildung der Homogentisinsäure tritt, nach der üblichen Desamidierung unter Abspaltung der Carboxylgruppe, eine Oxydation des Phenolkernes in der Parastellung ein.

Das Tyrosin ist aber nicht nur zu der vollständigen Verbrennung im kalorischen Sinn oder der unvollständigen Verbrennung bis zur Stufe der Oxybuttersäure oder der Homogentisinsäure fähig, sondern es erweist sich auch weiterhin als Ausgangsmaterial für mannigfache andere Produkte.

So konnte Thannhauser nachweisen, daß das Melanogen der melanotischen Geschwülste ein Brenzkatechinderivat darstellt. Das Brenzkatechin ist aber ein in Orthostellung oxydiertes Phenol, das sich offenbar nur aus dem Tyrosin und dem Phenylalanin herleiten kann, und zwar, nach Bloch, über die Stufe des Dioxiphenylalanins (Dopa); aus diesem dürfte sich das schwarze Pigment der melanotischen Geschwülste und vielleicht auch das Hautpigment bei der Addisonschen Krankheit bilden. Die Oxydation des Phenolkernes kann also je nach dem Bedürfnis sowohl in der Parastellung als auch in der Orthostellung erfolgen, und die letztere Möglichkeit muß auch angenommen werden, wenn die totale Verbrennung des Tyrosins, wie Jaffé gezeigt hat, über die Mukonsäure erfolgt.

Wir kennen aber noch ein anderes Brenzkatechinderivat, das sich offenbar aus dem Tyrosin herleiten muß, nämlich das Adrenalin, bei dem auch an der Seitenkette ein ungewöhnlicher Weg eingeschlagen wird; es wird nämlich hier nicht zuerst die Aminogruppe abgespalten, sondern die Carboxylgruppe, die Aminogruppe bleibt erhalten, und so entsteht ein Amin, das noch methyliert und in der Alphastellung oxydiert wird.

Diese Bildung eines Amins aus der Aminosäure begegnet uns auch sonst noch, z. B. bei dem Histamin, das freilich im menschlichen Körper noch nicht nachgewiesen ist, das aber nach amerikanischen Untersuchungen vielleicht eine wichtige Rolle spielt.

Nicht nur das Tyrosin, sondern auch das Tryptophan scheint einer verschiedenartigen Verwendung fähig zu sein. Abgesehen von seinem Abbau zum Indol bei der Darmfäulnis, kann es im Stoffwechsel vollständig verbrannt werden, und es kann auch Zucker daraus werden. Es dürfte ferner die Muttersubstanz sein für die Ehrliche Diazoreaktion, indem es durch Oxydation und Desaminierung in ein Kumaron übergeht, wie Hermanns auf unserer Klinik gezeigt hat. Vor allem aber können wir das Tryptophan auch in Anspruch nehmen als Ausgangspunkt für die Bildung des jodhaltigen Thyroxins, also des wirksamen Bestandteiles der Schilddrüse.

Das Zystin, also die einzige schwefelhaltige Aminosäure des Eiweißes, kann, wie Lusk gezeigt hat, in Zucker übergehen, und zwar unter oxydativer Abspaltung des Schwefels zu Schwefelsäure. Es kann sich daraus aber auch das Taurin der Galle bilden, und Thomass konnte nachweisen, daß im Stickstoffminimum sehr viel weniger Zystin disponibel ist.

Unter den Stoffwechselprodukten, die wir im Harn auch im N-Minimum in beträchtlichen Mengen antreffen, sei noch das Kreatinin erwähnt. Nicht nur seine Formel, sondern vor allem auch die Leichtigkeit des Uebergangs des Kreatins in das Kreatinin, die erst kürzlich von Hahn und Brömser studiert worden ist, weisen auf einen engen Zusammenhang der Kreatininausscheidung mit dem Kreatin hin, das bekanntlich in den Muskeln der Menschen und der meisten Tiere in großen Mengen angetroffen wird. Was es dort für eine Bedeutung hat, wissen wir nicht. Die willkürliche Muskelarbeit führt jedenfalls nicht zur Vermehrung der Kreatininausscheidung,

dagegen scheint die Größe der Muskelmasse im allgemeinen in einer gewissen Parallele dazu zu stehen, und man hat die Vermutung ausgesprochen, daß das Kreatin oder seine Vorstufen in funktioneller Beziehung stehen zur Muskelspannung, also zum Muskeltonus; freilich fehlen für diese Annahme vorderhand noch ganz die Beweise. In einem Fall von Tetanus auf unserer Klinik konnte Kraus eine bedeutende Erhöhung der Kreatininausscheidung feststellen. Jedenfalls scheint das Kreatinin ein wichtiger Stoff zu sein, es stellt bis zu 20% des gesamten N-Minimums dar, und wenn wir uns fragen, aus welchen Stoffen der Nahrung der Körper seinen Bedarf an Kreatin aufbauen kann, so kommt eigentlich nur ein einziger in Betracht, nämlich das Arginin, weil nur dieses die Guanidingruppe enthält.

Gegen diesen Entstehungsmodus des Kreatins aus dem Arginin könnte man einwenden, daß in der Leber ein Ferment existiert, die Arginase, welche das Arginin hydrolytisch spaltet in Harnstoff und Ornithin. Auf diesem Wege kann natürlich kein Kreatin gebildet werden, aber dieses Ferment, die Arginase, ist nicht in allen Organen vorhanden, es fehlt z. B. gerade in den Muskeln, und dementsprechend könnte hier das Arginin in der früher entwickelten Weise abbrennen, indem zuerst die in der Alphastellung befindliche Aminogruppe abzuspalten und nach Abtrennung der COOH-Gruppe selbst durch die Carboxylgruppe ersetzt wird. Es findet dann die weitere Oxydation von dem übernächsten Kohlenstoff (γ) statt, wodurch die Guanidinessigsäure entsteht, die dann am Stickstoff noch methyliert wird.

Es scheint sich somit im Muskel der Abbau in ganz anderer Weise zu vollziehen als etwa in der Leber, und der Stoffwechsel dürfte also in verschiedenen Organen verschiedene Wege einschlagen und zu verschiedenen Produkten führen. Das Kreatinin ist ein definitives Stoffwechselprodukt, es kann nicht weiter abgebaut werden, vielleicht deswegen, weil es durch die Ringbildung stabiler geworden ist. Wenn man Kreatinin subkutan einspritzt, wird es vollständig durch den Harn wieder ausgeschieden (Neubauer). Anders das Kreatin; spritzt man dieses ein, so wird es merkwürdigerweise nicht in Kreatinin umgewandelt und als solches ausgeschieden, sondern es erscheint im Harn zum Teil wieder unverändert, zum Teil aber wird es verbrannt.

Während also das Kreatinin ein definitives, nicht mehr weiter unsetzbares Endprodukt darstellt, werden andere lebenswichtige Stoffe offenbar weiter verbraucht. So das Adrenalin und das Thyroxin, deren Spuren nicht mehr im Harn erkennbar sind. Daß das Adrenalin, ferner die wirksamen Substanzen der Schilddrüse, der Nebennieren und anderer endokriner Drüsen bei ihrer Wirkung verbraucht werden, dürfte daraus hervorgehen, daß wir sie therapeutisch in kurzen Intervallen weitergeben müssen, um ihre Wirkung aufrechtzuerhalten. Die Wirkung des Adrenalins erstreckt sich nur auf ein bis zwei Stunden, ähnlich diejenige der Hypophysenextrakte auf die Wehenbildung oder die Harnsekretion. Vielleicht erscheinen die Endprodukte dieser lebensnotwendigen Stoffe als Harnstoff im Harn.

Mit diesen uns bekannten Stoffen, dem Adrenalin, Thyroxin, Taurin, Tyrosin, Kreatin usw., ist aber die Fülle der lebensnotwendigen Stoffe, die wir aus dem Eiweiß ableiten müssen, sicher noch lange nicht erschöpft. Wir müssen u. a. auch an die Unzahl der Fermente denken, welche in erheblichen Mengen von den Drüsen sezerniert werden. Willstätter hat einige dieser Fermente sehr hochwertig, aber man darf noch nicht sagen rein von Nebenbestandteilen darstellen können, und er hat sie als stickstoffhaltig erkannt. Er weist darauf hin, daß diese Fermente offenbar besonders labile Körper darstellen müssen und deshalb auch chemisch nicht beständig, sondern leicht zersetzlich sein dürften.

Wir werden somit das Stickstoffminimum auffassen dürfen in der Hauptsache nicht als das Produkt einer normalen oder pathologischen Zellabnutzung, sondern vielmehr als Ausdruck des Bedarfes des Körpers an stickstoffhaltigen Substanzen, ohne die er seine Funktionen, also seine Lebensprozesse, nicht aufrechterhalten kann. Wir verstehen es, warum dieser minimale Eiweißbedarf durch Kohlenhydrate nicht vertreten werden kann und ebenso wenig durch Leim und leimgebende Substanzen, weil in diesen die wichtigen Bausteine Tyrosin, Tryptophan und Zystin fehlen. Wir verstehen es, daß der Leim das N-Minimum nicht vollständig, wohl aber zu einem Teil (zu 40%) ersetzen kann und daß es, wie die schönen Untersuchungen von Kaufmann beweisen, zu einem vollwertigen Eiweißstoff wird, wenn man ihm Tyrosin, Tryptophan und Zystin zusetzt. Bei ungenügender Zufuhr von vollwertigen Eiweißstoffen, welche u. a. Tyrosin, Tryptophan und Zystin, Arginin usw. enthalten, muß der Körper diese lebenswichtigen Substanzen aus seinem eigenen Eiweißbestand decken, d. h. er muß sein eigenes Eiweiß einschmelzen, und bei dauernd niedrigstem Eiweißgehalt der Nahrung geht das Tier nicht etwa an der Abmagerung zugrunde, sondern unter Krankheitserscheinungen einer Erschöpfung, ähnlich wie bei einer Avitaminose. Vielleicht kann die Pellagra darauf zurückgeführt werden,

daß im Eiweißkörper des Mais, dem Zein, das Arginin fehlt und daß aus diesem Grunde bei ausschließlicher Maisnahrung jene Avitaminose entsteht. Wir haben in den Hungerjahren des Krieges, namentlich in Gefängnissen und Irrenanstalten, erlebt, welche Schwachzustände schließlich bei dem Mangel an vollwertigen Eiweißstoffen auftreten und wie sich eine allgemeine Widerstandslosigkeit des Körpers gegen allerlei Schäden, gegen Infektionskrankheiten und besonders gegen Tuberkulose usw. herausstellte.

Das Eiweiß dürfte die wichtigste Quelle für eine große Reihe der lebensnotwendigen Stoffe und für die Spezialfunktionen der einzelnen Organe darstellen. Das Eiweiß ist die wichtigste Quelle der Vitamine, wenn wir unter Vitaminen diejenigen Stoffe verstehen, welche der Körper zur Erhaltung seiner Organe und seiner Funktionen, zum Wachstum und Wiederaufbau unbedingt notwendig hat und welche der Organismus nicht selbst aus anderen Grundstoffen aufbauen kann¹⁾.

Natürlich ist das Eiweiß nicht die einzige Quelle der Vitamine, auch lipide Stoffe sind unbedingt notwendig. Nicht die eigentlichen Fettsäuren, wohl aber die komplexen, cholin- und phosphorsäurehaltigen, fettähnlichen, also äther- und alkohollöslichen Stoffe, wie z. B. die Lecithine. Es ist bemerkenswert, daß dem werdenden Hühnchen im Ei neben verschiedenen Eiweißarten gerade auch diese phosphorhaltigen Lecithine im Dotter mitgegeben sind, nicht aber die Purinkörper, aus denen das Hühnchen seine Zellkerne aufbaut.
(Schluß folgt)