DEUTSCHE MEDICINISCHE WOCHENSCHRIFT.

Mit Berücksichtigung des deutschen Medicinalwesens nach amtlichen Mittheilungen, der öffentlichen Gesundheitspflege und der Interessen des ärztlichen Standes.

Begründet von Dr. Paul Börner.

Vierundzwanzigster Jahrgang.

Redaction: Geh. Med.-Rath Prof. Dr. A. Eulenburg und Dr. J. Schwalbe, Berlin. — Verlag: Georg Thieme, Leipzig.

Lichtensteinallee 3.

Am Karlsbad 5.

Seeburgstr. 31.

INHALT.

I. Ueber die Eiweissstoffe. Von Prof. Dr. A. Kossel in Marburg.

II. Aus dem Institut für experimentelle Therapie von Professor Dr. E. Behring in Marburg: Ueber die Werthbestimmung der Tuberkulosegiftpräparate. Von Dr. v. Lingelsheim.

III. Zur Asepsis des Nahtmaterials. Von Dr. Paul Klemm, dirigirendem Arzt in Riga.

IV. Das Symptomenbild der Friedreich'schen Ataxie nach einer acuten Infectionskrankheit. Von Dr. Alexander-Katz in Hamburg.

V. Casuistische Beiträge zur Myopathologie. A. Ein Fall von Neuro-myositis. Von Dr. Herzog in Mainz.

Feuilleton: Londoner Brief. Von Dr. J. P. zum Busch in London.

— Von der Jahresversammlung des Deutschen Vereins gegen den Missbrauch geistiger Getränke. Von Dr. M.

Militärsanitätswesen: Der Sanitätsdienst auf dem Gefechtsfelde unter Einwirkung der modernen Feuerwaffen. Von Oberstabsarzt Dr. Scholze in Mainz. — Radestock, Ueber fahrbare elektrische Scheinwerfer. Ref. Schill (Dresden).

Ausstellung für verbesserte Frauenkleidung und für Frauenhygiene.

Correspondenzen und Erwiderungen: In eigener Sache. Von Geh. Med.-Rath Prof. Dr. E. Behring in Marburg. — Erkrankung des Herzens infolge übermässigen Lachens. Kritische Bemerkungen von Dr. v. Ley in Essen und Erwiderung darauf von Dr. L. Feilchenfeld in Berlin.

Kleine Mittheilungen.

I. Ueber die Eiweissstoffe.¹⁾

Von Prof. Dr. A. Kossel in Marburg.

Die letzten Jahre haben eine Reihe von Aufklärungen über die chemische Constitution der Eiweisskörper gebracht, welche für die Physiologie des Stoffwechsels neue und wichtige Gesichtspunkte ergeben. Schon seit langer Zeit wussten wir, dass in dem grossen Molekül der Eiweissstoffe kleinere Verbände existiren, die in sich ein festes Gefüge besitzen und die deshalb bei jeder hydrolytischen Zersetzung der Eiweisskörper als Spaltungsproducte auftreten. Die Kenntniss dieser Bausteine, aus denen das grosse Molekül der Eiweisskörper zusammengefügt ist, ist der erste Schritt zu der Lösung des wichtigen Problems von der Constitution der Eiweisskörper. Bis vor kurzem kannte man nur die Monoamidosäuren, das Leucin, die Asparaginsäure, die Glutaminsäure, das Tyrosin, das Phenylamin nebst anderen eine Amidogruppe tragenden Säuren als Spaltungsproducte der Eiweisssubstanzen. Die physiologischen Deductionen waren im wesentlichen auf diese gegründet. Drechsel²⁾ war der erste, welcher die Existenz basischer Spaltungsproducte nachwies und das Lysin entdeckte. Bald darauf wurde das von Schulze und Steiger³⁾ in Pflanzensamen entdeckte Arginin durch Hedin⁴⁾ als Zersetzungsproduct der Eiweisskörper bekannt, und endlich ist in dem Histidin ein neuer dem Eiweiss eigenthümlicher Atomcomplex bekannt geworden. Nachdem ich diesen Körper als Zersetzungsproduct der Protamine bekannt gemacht habe,⁵⁾ hat Hedin seine Entstehung aus dem Eiweiss erwiesen.⁶⁾

Die Chemie der Eiweisskörper hat durch diese Befunde eine ganz neue Gestalt erhalten. Den Amidosäuren im engeren Sinne des Wortes (Monoamidosäuren) stehen jetzt eine Reihe von wohlcharakterisirten Basen, die „Hexonbasen“ gegenüber, die ebenfalls

aus dem Eiweiss hervorgehen und die ebenso wie das Leucin sechs Atome Kohlenstoff aber aufsteigenden Stickstoffgehalt besitzen.

Die Hexonbasen haben im Stoffwechsel eine andere Bedeutung als die übrigen Spaltungsproducte. Bekannt ist es,¹⁾ dass man aus einer derselben durch Hydrolyse direkt Harnstoff gewinnen kann.

An die Frage nach der chemischen Natur dieser Spaltungsproducte, die ich als Bausteine des Eiweissmoleküls bezeichnet habe, knüpft sich die zweite nach der Anordnung dieser Bausteine in dem complicirten Gefüge dieses Moleküls.

Durch eine Reihe von Untersuchungen bin ich zu der Auffassung gekommen²⁾, dass in dem Eiweissmolekül eine bestimmte Atomgruppe existirt, aus welcher sich diese Basen abspalten. Man gewinnt fruchtbare Anschauungen, wenn man diese Atomgruppe als Kern des Eiweissmoleküls betrachtet.

Wenn man eine gewisse chemische Gruppe als Kern einer grossen und formelreichen Zahl von chemischen Verbindungen bezeichnen will, so muss man beweisen, dass sie in allen diesen Verbindungen enthalten ist, dass diese Gruppe gewissermaassen „den ruhenden Pol in der Erscheinungen Flucht“ darstellt. Das gilt auch für diese basenbildende Gruppe im Eiweissmolekül. Wir kennen bisher keinen eiweissartigen Körper, bei dem diese Gruppe fehlt, wohl aber einen solchen, dem alle übrigen Gruppen fehlen, der also den alles Beiwerks entkleideten Kern darstellt.

Man hat eine grosse Zahl eiweissartiger Substanzen auf die Gegenwart der Basen untersucht und sie unter den Spaltungsproducten stets nachweisen können. Nur beim Elastin sind Zweifel aufgetaucht. Berg und Hedin haben eine grössere Menge von Elastin der Spaltung mit Salzsäure unterworfen und diese Basen trotz sorgfältiger Nachforschung nicht finden können³⁾. Bei Gelegenheit einer Untersuchung, welche ich in Gemeinschaft mit

¹⁾ Vortrag, gehalten am 23. August 1898 auf dem Physiologencongress in Cambridge.

²⁾ Drechsel, Archiv für Anatomie und Physiologie, Physiologische Abtheilung 1891, S. 248; Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft Bd. XXIII, 3096, Bd. XXV, 2454; Berichte der sächsischen Gesellschaft der Wissenschaften 1892, S. 115.

³⁾ E. Schulze und E. Steiger, Zeitschrift für physiologische Chemie Bd. XI, S. 43.

⁴⁾ Hedin, ebenda Bd. XX, S. 186; Bd. XXI, S. 155, 297.

⁵⁾ A. Kossel, ebenda Bd. XXII, S. 176.

⁶⁾ Hedin, ebenda Bd. XXII, S. 191.

¹⁾ Drechsel, Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft Bd. XXIII, S. 3096. Archiv für Anatomie und Physiologie, Physiologische Abtheilung, 1891, S. 261. E. Schulze, Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft Bd. XXIV, S. 2701. Zeitschrift für physiologische Chemie Bd. XI, S. 43.

²⁾ Zeitschrift für physiologische Chemie Bd. XXV, S. 165.

³⁾ Bergh, Zeitschrift für physiologische Chemie Bd. XXV, S. 337; Hedin, Ebenda S. 344.

Herrn Dr. Kutscher begonnen habe, sind diese Nachforschungen neuerdings mit schärferen Methoden wiederholt worden, und jetzt liess sich auch hier Arginin nachweisen.¹⁾

Während also bisher noch kein Körper von eiweissartigem Charakter bekannt ist, dem die Basen völlig fehlen, kennen wir andererseits eine Gruppe von Substanzen, die sehr wesentliche Reactionen mit den Eiweisskörpern gemein haben, und die durch Zusammenfügung von Hexonbasen unter Verlust von Wasser entstanden zu denken sind. Diese Gruppe ist die der Protamine²⁾. Ich habe nachgewiesen, dass eines dieser Protamine, das von Miescher entdeckte³⁾ Salmin, die Formel $C_{30}H_{57}N_{17}O_6$ besitzt, und dass es sich nach folgender Gleichung zerlegt:

Ein zweites Protamin hat wahrscheinlich die Formel $C_{36}H_{69}N_{19}O_7$ und zerlegt sich anscheinend in folgender Weise:

Als ein bemerkenswerthes Resultat dieser Untersuchungen ergibt sich die Analogie dieser Protamine zu den höheren Kohlehydraten — den Polysacchariden. Die Protamine setzen sich aus einer Anzahl Hexongruppen zusammen, wie die Polysaccharide aus Hexonmolekülen. Diese Analogie war es, welche mich veranlasst hat, für die Basen die zusammenfassende Bezeichnung „Hexonbasen“ vorzuschlagen.

Mit den Eiweissstoffen haben die Protamine folgende Eigenschaften gemein: sie geben die Biuretreaction, und zwar schon in der Kälte; sie werden, wie ich in Gemeinschaft mit Herrn A. Mathews nachgewiesen habe, vom Trypsin gespalten,⁴⁾ sie gehen unter der Einwirkung hydrolysirender Agentien in peptonartige Modificationen, die Protone, über, und sie zeigen endlich auch gegenüber den Fällungsmitteln; Ferrocyankalium, Pikrinsäure, Benzoylchlorid ein ähnliches Verhalten wie die Eiweissstoffe. — Eine auffallende Erscheinung ergibt sich, wenn man eine ammoniakalische Lösung von Histon mit einer Lösung von gewöhnlichem Eiweiss zusammenbringt; dann entsteht ein Niederschlag, der einen neuen Eiweisskörper darstellt. Dieser hat im wesentlichen die Eigenschaften des Histons, einer Eiweisssubstanz, die ich früher in den Kernen der Vogelblutkörperchen aufgefunden habe, und deren weite Verbreitung späterhin erwiesen ist.

Eine dem Salmin und Sturin ähnliche Atomgruppe, also eine Protamingruppe, liegt nach meiner Auffassung dem Molekül der Eiweisskörper zugrunde und ist die Muttersubstanz des Histidins, Arginins und Lysins, welches aus den verschiedenen Eiweisskörpern hervorgeht. Wenn man von dieser Anschauung ausgeht, so ergibt sich eine physiologisch recht werthvolle Eintheilung der Eiweisssubstanzen. Man kann diese Stoffe classificiren je nach den Gruppen, die an den Protaminkern angelagert sind, je nachdem diese oder jene Seitenkette: Leucin, Tyrosin, Glykocoll, Glykosamin eingefügt und je nachdem eine oder mehrere dieser Gruppen wiederum Einlagerung von Schwefel, Jod oder Eisen erlitten haben.

Es ist selbstverständlich, dass die physiologische Bedeutung der Eiweisskörper von den quantitativen Verhältnissen abhängen wird, nach welchen die einzelnen Atomgruppen zusammengefügt sind. Sobald wir über die ersten rohen Versuche hinaus sind, tritt in der Eiweisschemie, wie bei allen chemischen Problemen, die Frage nach den quantitativen Verhältnissen in den Vordergrund.

Die früher allein bekannten Spaltungsproducte der Eiweisskörper, die Monoamidosäuren haben sich einer quantitativen Bestimmung recht wenig zugänglich erwiesen; einen besseren Angriffspunkt bieten die Hexonbasen. Schon Hedin⁵⁾ hat versucht, das Arginin, welches bei der Zersetzung verschiedener Eiweisskörper entsteht, quantitativ zu bestimmen, allerdings mit Hilfe einer Methode, die nur Maximalwerthe liefern konnte. Er stellte fest, dass die Argininmengen, welche die verschiedenen Eiweisskörper ergeben, sehr verschieden sind. Seine Zahlen bewegen sich zwischen 0,25 und 2,75% Arginin. Einen viel höheren Gehalt an Arginin, nämlich 10%, hat E. Schulze in einem aus Coniferensamen dargestellten Proteinstoff gefunden.⁶⁾ In diesem Eiweisskörper ist fast ein Drittel des Stickstoffs in Form der Hexonbasen enthalten.⁷⁾

Die Methoden, welche ich bei der Untersuchung der Protamine ausgearbeitet hatte, ermöglichen eine ziemlich genaue Bestimmung

von Arginin und Histidin, und ich habe es deshalb in Gemeinschaft mit Herrn Dr. Kutscher unternommen, die quantitativen Verhältnisse der Spaltungsproducte verschiedener Eiweisskörper zu untersuchen. Als Spaltungsproducte wandten wir Schwefelsäure an. Hierbei zeigte sich, dass viel mehr von den Hexonbasen entsteht, als man bisher angenommen hatte.

Ich will hier zunächst nur diejenigen Zahlen angeben, welche man für die Summe von Arginin und Histidin erhält. Setzt man die Gesamtmenge des Stickstoffs = 100, so beträgt die Stickstoffmenge von Arginin + Histidin im Casein und Eialbumin etwa 12 bis 18%, in dem Fibrinpepton („Deuteroalbumose“) etwa 20%. Viel geringer ist die Menge der Basen im Elastin. Hier dürfte ihr Stickstoff 4% nicht übersteigen. Eine besondere Stelle nimmt das Histon ein. Dieses enthält etwa 30% seines gesammten Stickstoffs in Form des Arginins und Histidins.

Das Verhältniss zwischen Arginin und Histidin ist stets ein derartiges, dass das Arginin an Menge bedeutend überwiegt. Beim Histon stellte sich dies Verhältniss so, dass etwa dreimal so viel Stickstoff in Form des Arginins wie in Form des Histidins auftrat. Die relative Menge des Lysins erwies sich bei allen bisher untersuchten Eiweisskörpern als sehr hoch, viel höher als bei den Protaminen.

Die bisherigen Resultate stellen erst die ersten Anfänge einer quantitativen Erforschung des Eiweissmoleküls dar, aber sie geben doch schon physiologisch bedeutsame Winke. Sie lehren uns vor allem, dass in dem chemischen Bau derjenigen Stoffe, die man bisher in ihrer Einwirkung auf den Stoffwechsel als gleichartig betrachtete und die man als Eiweisskörper im engeren Sinne zu bezeichnen hat, recht bedeutende Unterschiede vorhanden sind.

Besonders auffallend erscheint nach unseren Untersuchungen der Unterschied in der Zusammensetzung des Histons von den übrigen Eiweisssubstanzen. Die quantitativen Ergebnisse bestätigen die Vermuthung, welche ich schon auf Grund anderer Versuche ausgesprochen habe, dass die Histone Eiweissstoffe sind, welche durch Anlagerung von mehr Protamin an einen der gewöhnlichen Eiweisskörper entstehen. Diese Thatsache steht jedenfalls auch in Zusammenhang mit dem hohen Stickstoffgehalt des Histons — von mir zu 18,46% gefunden. Auch in Pflanzen kommen derartige stickstoffreiche Eiweisskörper vor, und es kann nicht zweifelhaft sein, dass der von E. Schulze untersuchte Eiweisskörper aus dem Coniferensamen, welcher 18,51% N enthält und eine besonders grosse Menge basischer Spaltungsproducte liefert, in naher Beziehung zu den aus thierischen Organen gewonnenen Histonen steht.

Bei der eigenartigen Stellung, welche die Histone im System der Eiweisskörper einnehmen, scheint es mir von grossem Interesse zu sein, dass Herr Saint-Hilaire eine mikrochemische Reaction aufgefunden hat, die uns zu einer histologischen Lokalisation dieser Stoffe führt. Herr Saint-Hilaire ist durch seine im physiologischen Institut zu Marburg ausgeführten Untersuchungen dahin gelangt, die Biuretreaction für den mikroskopischen Nachweis zu modificiren, indem er das durch den Eiweisskörper in alkalischer Lösung gebundene Kupfer durch Behandlung mit Ferrocyankalium in das rothbraun gefärbte Ferrocyanat überführte. Auf diese Weise können diejenigen Bestandtheile der Gewebe, welche die Biuretreaction geben, durch eine der Carminfärbung ähnliche Tinction ausgezeichnet werden¹⁾. An dieser Färbung ist besonders das Histon theilhaft, und wir dürfen von ihr wohl weitere Aufklärungen über die physiologische Bedeutung dieser eigenthümlichen Eiweisskörper erwarten.

Schon der erste Blick auf diese Präparate lehrt, dass die Färbung vorzugsweise an den Zellkern gebunden ist. Dies ist in völliger Uebereinstimmung mit meinen früheren Befunden. Ich fand das Histon zuerst in den Kernen der rothen Blutkörperchen, später wurden ähnliche stickstoffreiche Eiweisskörper in kernreichen Organen, in Thymusdrüsen und in den Testikeln aufgefunden.

Je näher wir mit unserer chemischen Untersuchung den Bildungsstätten organischer Substanz, den Zellkernen kommen, umso mehr sehen wir gewisse typische Atomcomplexe der thierischen Gewebe, z. B. die chemischen Gruppen, welche Monoamidosäuren liefern, an Menge zurücktreten. Dafür treten eigenartige stickstoffreiche Gruppen in den Vordergrund, in den sauren Nucleinstoffen die Alloxurbasen: das Adenin und das Guanin mit ihren Derivaten; in den basischen Kernbestandtheilen, den Protaminen und Histonen, die Hexonbasen: das Arginin, Histidin und Lysin — beide Körpergruppen reich an Stickstoff. Offenbar sind es diese Complexe, von denen die Bildung organischer Substanz ausgeht. Hier ergeben sich Probleme von grosser Tragweite, die nur durch Vereinigung chemischer und mikroskopischer Beobachtungen gelöst werden können.

¹⁾ Saint-Hilaire, Sitzungsberichte der Gesellschaft für die Beförderung der gesammten Naturwissenschaften in Marburg. Sitzung vom 5. August 1898.

¹⁾ A. Kossel und Kutscher, Ebenda Bd. XXV, S. 551.

²⁾ A. Kossel, Zeitschrift für physiologische Chemie Bd. XXV, S. 165.

³⁾ Miescher, Verhandlungen der naturforschenden Gesellschaft in Basel, Bd. VI, S. 138. Histochemische und physiologische Arbeiten. Leipzig 1897. S. 55, 359.

⁴⁾ A. Kossel und A. Mathews, Zeitschrift für physiolog. Chemie Bd. XXV, S. 190.

⁵⁾ Hedin, Zeitschrift für physiologische Chemie Bd. XXI, S. 155.

⁶⁾ E. Schulze, Ebenda Bd. XXIV, S. 276.

⁷⁾ E. Schulze, Ebenda Bd. XXV, S. 360.