(Aus dem tierphysiol. Institut der landw. Hochschule zu Berlin. Prof. Zuntz.)

Über den Ersatz von Eiweiss durch Leim im Stoffwechsel.

Von

Dr. med. **M. Kauffmann.**

In seiner akademischen Antrittsrede Zürich 1868 führte L. Hermann aus, dass sich sämtliche chemische Verdauungsprozesse als Spaltungen unter Wasseraufnahme auffassen lassen, dergestalt, dass die ganze chemische Verdauung sich ersetzen lassen würde durch Kochen der Nahrung mit verdünnter Schwefelsäure.

Nach Otto Cohnheim¹⁾ geht die Verdauung so vor sich, dass „das von den höheren Tieren verzehrte Nahrungseiweiss im Magendarmkanal durch die proteolytischen Fermente Pepsin, Trypsin und Erepsin bis zu den primären Spaltungsprodukten, den Aminosäuren usw. gespalten und in dieser Form resorbiert wird“.

Auf die Anregung Hermann's unternahm es Escher²⁾, das Eiweiss in der Nahrung durch Leim und Tyrosin zu ersetzen. Er fütterte Schweine und Hunde mit Leim, dann mit Leim und Tyrosin und beobachtete, dass, während bei Leimnahrung allein das Körpergewicht abnahm, dieses bei Zugabe von Tyrosin gleichblieb. Er kombinierte Leim mit Tyrosin, weil diese aromatische Aminosäure weder bei hydrolytischer Spaltung noch bei Fäulnis im Leim nachgewiesen wurde.

K. B. Lehmann³⁾ fütterte Ratten mit Leim und Tyrosin; alle Tiere gingen spätestens nach 70 Tagen zugrunde. Er schloss daraus, dass wenigstens Ratten die Eiweiss-synthese aus Leim und Tyrosin nicht auszuführen vermögen. Vergleicht man damit die Versuche

1) Chemie der Eiweisskörper S. 55.

2) Über den Ersatz des Eiweisses durch Leim und Tyrosin. Vierteljahrsschrift der naturforschenden Gesellschaft in Zürich 1876 p. 36.

3) Sitzungsber. der Münchener morph.-physiol. Gesellsch. 10. März 1885.

von Lunin¹⁾, dem es nicht gelang, mit Kasein, Zucker, Fett und Salzen Tiere dauernd am Leben zu erhalten, also mit Stoffen, die doch nach unserer bisherigen Annahme genügen sollten zur vollwertigen Ernährung, so scheint Lehmann's Schlussfolgerung zu weitgehend. Otto Loewi²⁾ erklärt die Lunin'schen Versuche so, „dass ausser den Stickstoffträgern möglichst alle für den Aufbau eventuell in Betracht kommenden Elemente gereicht werden müssen. Was wir hierzu zu rechnen haben, ist unbekannt. In unseren gewöhnlichen Nahrungsmitteln, müssen wir annehmen, sind ausser Eiweiss, Fett, Kohlehydraten und Salzen, wenn auch nur in minimen Mengen, Stoffe enthalten, die für den normalen Lebenslauf unersetzlich sind. Man denke nur an die bereits bekannte Bedeutung des Jods oder Eisens. Solange wir diese ‚Minimum‘stoffe nicht kennen, müssen wir bei allen Versuchen über künstliche Ernährung mit der Möglichkeit eines unkontrollierbaren Fehlers rechnen.“ Wenn also Lunin nicht einmal mit Eiweiss Tiere dauernd am Leben erhalten konnte, so ist erst recht nicht abzusehen, weshalb dies mit Leim und Tyrosin hätte glücken sollen. Es ist also eine Eiweiss-synthese im Tierkörper mit letzteren Stoffen durch Lehmann's Versuche nicht auszuschliessen.

Die Rolle des Eiweisses im Tierkörper ist eine doppelte; es dient als Energiequelle wie die N-freien Stoffe und als Ersatz des zerfallenen Gewebes. Ein Ersatz von Eiweiss durch Leim in der ersteren Funktion ist kaum zu bezweifeln. Nach J. Munk's Berechnung³⁾ der Voit'schen Versuche ersparen im Mittel 100 g Leim 150 g Fleisch = 31 g Eiweiss und 100 g Leim 200 g Kohlehydrate. Dagegen werden durch 100 g Leim nur etwa 25 g Fett erspart.

Joseph Kirchmann⁴⁾ hat in seinen Versuchen gefunden, dass bei einer Leimeinfuhr, die ungefähr 12 % des Energiebedarfs deckt, der Eiweisszerfall von 100 auf 75, also um 25 %, fiel. „Mit grösseren Leimgaben lassen sich dann nur mehr ganz geringe Veränderungen erzielen. Die höchste Verminderung des Eiweisszerfalls betrug 35 %, obwohl die dabei gegebene Leimmenge 62 % des Energiebedarfs zu decken imstande war. Sicher ist, dass der Maximal-

1) Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 5 S. 31.

2) Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie Bd. 48 S. 396.

3) Real-Enzyklopädie der ges. Heilkunde. Leimstoffe.

4) Zeitschrift für Biologie Bd. 40 S. 54.

wert der Leimwirkung oder vielmehr der geringste Eiweisszerfall nicht weit unter die Grösse 64,9 herabsinken kann.“ In allen seinen Versuchen wird durch die Leimzufuhr der Eiweisszerfall zwar vermindert, aber durchaus nicht völlig aufgehoben.

J. Munk¹⁾ hat seine Versuche mit Leim so eingerichtet, dass die Stickstoffeinnahme in Eiweiss- und Leimperiode gleichblieb. Als er $\frac{5}{6}$ des sehr reichlich gegebenen Eiweisses durch Leim mit gleichem Stickstoffgehalt ersetzte, wurde die positive Stickstoffbilanz nur um etwa 0,3 g ungünstiger.

In neuerer Zeit hat Karl Gregor²⁾ die Bedeutung des Leims als Gewebe bildend in der Säuglingsnahrung hervorgehoben.

Auf Anregung von Professor Zuntz unternahm es Verfasser, durch Stoffwechselversuche bei Hunden nachzuprüfen, 1. wieviel Eiweiss durch Leim bei Stickstoffgleichgewicht ersetzt werden könne, und 2. durch Zusatz von nicht in Leim enthaltenen Spaltungsprodukten des Eiweisses zum Leim eine eventuelle Eiweiss-synthese im Tierkörper zu versuchen.

Nach der Annahme von Zuntz muss der Leim, soweit es sich um den Ersatz des leimgebenden Gewebes im Körper handelt, nicht nur dem Eiweiss gleichwertig, sondern ihm sogar überlegen sein, wenn man bedenkt, dass, ehe der Aufbau des leimgebenden Gewebes durch das Eiweiss zustande kommt, von diesem letzteren einige Molekülgruppen abgespalten, vielleicht auch andere angelagert werden müssen. Wie gross diese Menge Leim im Verhältnis zum Gesamtstickstoff des Körpers sei, kann man a priori nicht absehen. Wir kennen zwar annähernd das Mengenverhältnis des leimgebenden Gewebes in den Knochen, Sehnen usw. zum eigentlichen Eiweiss des Körpers, aber wir kennen nicht die Intensität des Zerfalls in diesem Gewebe. Wenn wir im Versuch die Grenze ermitteln können, bis zu der Leim vollwertig das Eiweiss als Nahrungsmittel vertreten kann, dürften die so gewonnenen Zahlen wohl einen Anhaltspunkt für den Umfang geben, in welchem das leimgebende Gewebe zerfällt und durch Nahrungsmaterialien ersetzt werden muss. — Aufgabe der Untersuchung war also, zu ermitteln, wie weit das Eiweiss als Gewebsbildner durch Leim zu ersetzen ist. Zu diesem Behufe musste schon in der Eiweissperiode die ein-

1) Pflüger's Archiv Bd. 58 S. 309. Virchow's Archiv Bd. 101 p. 110.

2) Zentralblatt für innere Medizin Bd. 22 S. 65. 1901.

geführte Eiweissmenge so gering, die N-freie Nahrung so reichlich bemessen werden, dass das Eiweiss als Brennstoff möglichst ausgeschaltet war; von diesem zur Erhaltung des N-Bestandes im Körper unentbehrlichen Eiweiss sollte dann ein Teil durch Leim ersetzt werden.

Durch die Versuche von Landergren¹⁾ ist festgestellt worden, dass, je geringer die N-Einfuhr bei reichlichem Brennwert der Nahrung ist, desto geringer auch die N-Ausgabe. Bei Ernährung mit nahezu stickstofffreier Kost konnte Landergren den N-Verlust auf ein Minimum herabdrücken. Diese Resultate sollten bei den Tierversuchen berücksichtigt werden.

I.

Abweichend von den früheren Versuchsanordnungen wurde das Fleisch von der Nahrung ausgeschlossen, da es ja wechselnde Mengen von leimgebendem Gewebe enthält, also keinen strengen Vergleich von leimhaltiger und leimfreier Nahrung gestattet.

Für die Versuche standen zwei gesunde Hündinnen zur Verfügung; die grössere war etwa 19 kg schwer, die kleinere ca. 9 kg, so dass man der grösseren etwa doppelt so viel Nahrung geben konnte als der kleineren. Weibliche Tiere wurden bevorzugt, weil sie leichter zu katheterisieren waren. Die Hündinnen waren gesund; der Urin war frei von Eiweiss und Zucker, sauer reagierend.

Während des Versuchs wurden die Tiere je in einem (der im Laboratorium gebräuchlichen geräumigen) Käfige gehalten, dessen Deckel nur von einzelnen Eisenstäben gebildet wurde und hinreichend Licht und Luft zuließ. Der Boden bestand ebenfalls aus parallelen Eisenstäben, die nur 1 cm voneinander entfernt waren, so dass der etwa entleerte Urin in eine darunter befindliche Schublade lief, während der Kot auf den Eisenstäben liegen blieb. Diese Schublade war mit Zinkblech ausgeschlagen; an ihrer tiefsten Stelle lief ein Rohr nach aussen, unter welches ein Uringlas gestellt wurde.

Die Käfige wurden von mir und einem alten, erfahrenen Diener oftmals während des Tages inspiziert, etwaiger Kot gesammelt; nach etwaiger Urinentleerung wurde der Käfig mit Wasser nachgespült. Jeden Tag um dieselbe Zeit wurde katheterisiert, die Blase mit Borsäure ausgespült; danach wurden die Tiere einige Minuten ins

1) Skandinav. Archiv Bd. 14 S. 112.

Freie geführt, wobei meist Defäkation stattfand; eventuell wurde dieselbe durch Einführung eines dicken, angefeuchteten Glasstabes in den After herbeigeführt. Beide Tiere gewöhnten sich schon nach einigen Tagen daran, Urin und Kot 24 Stunden zu halten. Die Nahrung wurde zu einem Brei zusammengekocht und nach dem Erkalten vorgesetzt.

Von sämtlichen Nahrungsmitteln wurde der N-Gehalt bestimmt. Die Stickstoffbestimmung geschah nach Kjeldahl. Es wurde mit Schwefelsäure unter Zugabe eines kleinen Tropfens Quecksilbers mindestens drei Stunden aufgeschlossen. Den Berechnungen der Kalorien wurden die aus den Tabellen von Landolt und Börnstein entnommenen Stohmann'schen Daten zugrunde gelegt; die Abgrenzung des Kotes geschah durch feingepulverte Kieselsäure; der Kot wurde von jeder Periode gesammelt, getrocknet und fein gemahlen.

Als Ersatz von Fleisch wurde Kasein in Form des Plasmons (Kasein-Na) gewählt, von dem Caspari¹⁾ durch Versuche nachgewiesen hat, dass es besser resorbiert wird als Fleisch. Das Plasmon ist geruchlos, fast geschmacklos, leicht löslich. Sterilisierte Milch lieferte die Meierei von Bolle; die einzelnen Flaschen entstammten demselben Mischgefäß. Die Gelatine wurde von Schering bezogen. Sie verlor im Trockenschrank 15 % Wasser, war in Essigsäure leicht löslich und vollkommen eiweissfrei. Die essigsäure Lösung wurde weder durch Zusatz von Ferrocyankalium noch durch Zusatz von Salpetersäure getrübt; bei Kochen mit Millon'schem Reagens entstand keine Rotfärbung.

Es wurden ferner noch Schweinefett und beim ersten Versuch als weiteres stickstoffhaltiges Nahrungsmittel gemahlener Reis gegeben. Da die Nahrung sonst genügend Salze enthielt, so wurde nur wegen der Eisenarmut der Milch etwas Ferrum lacticum zugesetzt, und zwar beim grossen Hund 0,1 g, beim kleinen 0,05 g.

Für den grossen Hund mit einem Anfangsgewicht von 19430 g wurden pro Kilogramm 62 Kal. und 0,31 g N angenommen. Er erhielt demnach:

600 ccm Milch	mit 0,527 % N; pro Kubikzentimeter	0,648 Kal.,	
100 g Reismehl	„ 1,35 % N; „ Gramm	4,1	„
38 g Fett	„ „	9,5	„
12 g Plasmon	„ 12,72 % N; „ „	4,1	„

1) Fortschritte der Medizin 1899 Nr. 19.

also:

in Milch	3,16 g N;	388 Kal.,
„ Reismehl . . .	1,35 „ N;	410 „
„ Plasmon . . .	1,52 „ N;	49 „
„ Fett		361 „
<hr/>		
Im Ganzen . . .	6,03 g N; und ca. 1208 Kal.	

Da nach drei Tagen das Körpergewicht um 70 g gefallen war, so wurde die Plasmongabe von 12 auf 20 g erhöht, so dass dann im ganzen 7,05 g N und 1241 Kal., pro Kilogramm 64 Kal. gegeben wurden.

Von diesen 7,05 g N sollte nun der fünfte Teil, 1,41 g N, ersetzt werden durch Gelatine-N. Da die Gelatine 15,13% N enthielt, so entsprachen 9,33 g Gelatine 1,41 g N oder 11,2 g Plasmon. Für Gelatine wurden pro Gramm 4,4 Kal. angenommen, so dass die Kalorieneinfuhr als gleich gelten kann.

Tabelle I. Grosser Hund.

Ersatz von $\frac{1}{5}$ Eiweiss-N durch Leim-N.

Datum	Gewicht g	N-Ein- nahme	N- Ausgabe Urin	Kot-N	Gesamt- N- Ausgabe	Bilanz
11. Nov.	19 430	6,03	3,84	0,39	4,23	+ 1,80
12. „	19 400	6,03	4,73	0,39	5,12	+ 0,91
13. „	19 360 Kot	6,03	6,34	0,39	6,73	— 0,70
Vorperiode						
14. Nov.	19 270	7,05	5,47	0,39	5,86	+ 1,19
15. „	19 260 Kot	7,05	5,93	0,39	6,32	+ 0,73
16. „	19 210	7,05	6,14	0,39	6,53	+ 0,52
17. „	19 190 Kot	7,05	5,76	0,39	6,15	+ 0,90
18. „	19 160	7,05	6,08	0,39	6,47	+ 0,58
Mittel.					6,26	+ 0,78
Leimperiode						
19. Nov.	19 160 Kot	7,05	5,98	0,39	6,37	+ 0,68
20. „	19 230	7,05	5,80	0,39	6,19	+ 0,86
21. „	19 240 Kot	7,05	5,98	0,39	6,37	+ 0,68
22. „	19 260	7,05	5,71	0,39	6,10	+ 0,95
23. „	19 270 Kot	7,05	5,66	0,39	6,05	+ 1,00
24. „	19 220	7,05	5,29	0,39	5,68	+ 1,37
Mittel.					6,13	+ 0,92
Nachperiode						
25. Nov.	19 180 Kot	7,05	5,83	0,37	6,20	+ 0,85
26. „	19 220	7,05	5,86	0,37	6,23	+ 0,82
27. „	19 180 Kot	7,05	5,95	0,37	6,32	+ 0,73
28. „	19 220	7,05	5,68	0,37	6,05	+ 1,00
29. „	19 240 Kot	7,05	5,60	0,37	5,97	+ 1,08
Mittel.					6,13	+ 0,89

Die Tage vom 11. bis 13. November wurden nicht mitgerechnet; die Bilanz ist fast in allen drei Perioden gleich, ein Fünftel Eiweiss-N wurde glatt durch Leim-N ersetzt. Der Überschuss an Stickstoff in allen drei Perioden beweist, dass die N-Zahl, pro Kilogramm 0,37 g, zu hoch angenommen wurde. Die Leimperiode zeigt sogar eine bessere Bilanz als die beiden anderen, was der Ansicht von Zuntz entsprechen würde. J. Munk¹⁾ hat sogar $\frac{5}{6}$ des Eiweiss-N durch Leim-N ersetzt, aber hier war die absolute Menge des Eiweisses sehr gross, und die Hauptmenge desselben diente einfach als Energiequelle.

Für den kleinen Hund mit einem Anfangsgewicht von 9350 g wurde in Anbetracht der verhältnismässig grösseren Körperoberfläche die Hälfte der Nahrung des grossen Hundes ausgerechnet, also:

300 ccm Milch	. . .	1,581 g N; 194 Kal.
50 g Reis	. . .	0,67 g N; 205 „
6 g Plasmon	. .	0,763 g N; 24 „
19 g Fett	. . .	180 „
<hr/>		
Im ganzen	. . .	3,015 g N; 603 Kal.
oder pro Kilogramm	. .	0,32 g N; 64,5 Kal.

Wegen stärkerer Gewichtsabnahme wurden vom vierten Tage an 10 g Plasmon und 25 g Fett gegeben, also im ganzen 3,52 g N und pro Kilogramm 72 Kal.

Davon sollte der dritte Teil des Stickstoffs oder 1,17 g N durch Gelatine-N ersetzt werden. Es wurden also 7,73 g Gelatine statt 9,2 g Plasmon gegeben, wodurch die Zahl der eingeführten Kalorien nicht verändert wurde. Für die Berechnung wurden wieder die drei ersten Tage ausgeschaltet. Da der Hund am fünften Tage nur widerwillig frass, wurde statt des sechsten Gelatinetages gleich die Nachperiode angeschlossen.

Tabelle I. Kleiner Hund.

Ersatz von $\frac{1}{3}$ Eiweiss-N durch Leim-N.

Datum	Gewicht g	N- Einnahme	N- Ausgabe Urin	Kot-N	Gesamt- N- Ausgabe	Bilanz
11. Nov.	9350 Kot	3,015	2,31	0,53	2,84	+ 0,17
12. „	9330 Kot	3,015	2,39	0,53	2,92	+ 0,09
13. „	9270 Kot	3,015	2,59	0,53	3,12	— 0,01

1) Pflüger's Archiv Bd. 58 S. 309.

Datum	Gewicht g	N- Einnahme	N- Ausgabe Urin	Kot-N	Gesamt- N- Ausgabe	Bilanz
Vorperiode:						
14. Nov.	9220 Kot	3,52	2,84	0,53	3,37	+ 0,15
15. "	9200 "	3,52	2,81	0,53	3,34	+ 0,18
16. "	9170 "	3,52	2,92	0,53	3,45	+ 0,07
17. "	9130 "	3,52	3,00	0,53	3,53	— 0,01
18. "	9100 "	3,52	3,09	0,53	3,62	— 0,1
Mittel . . .					3,46	+ 0,06
Leimperiode:						
19. Nov.	9050 Kot	3,52	4,35	0,62	4,97	— 1,45
20. "	8950 "	3,52	3,60	0,62	4,22	— 0,70
21. "	8980 "	3,52	3,03	0,62	3,65	— 0,13
22. "	8850 "	3,52	4,09	0,62	4,71	— 1,19
23. "	8880 "	3,52	3,77	0,62	4,39	— 0,87
Mittel . . .					4,39	— 0,87
Nachperiode:						
24. Nov.	8880 Kot	3,52	2,77	0,58	3,35	+ 0,17
25. "	8780 "	3,52	2,97	0,58	3,55	— 0,03
26. "	8680 "	3,52	2,52	0,58	3,10	+ 0,42
27. "	8690 "	3,52	2,64	0,58	3,22	+ 0,30
28. "	8670 "	3,52	2,28	0,58	2,86	+ 0,66
29. "	8620 "	3,52	2,43	0,58	3,01	+ 0,51
Mittel . . .					3,36	+ 0,37

Die Bilanz zeigt eine beträchtliche Vermehrung der Stickstoffausgabe in der Hauptperiode, ferner eine Vermehrung des Kot-N in der zweiten und dritten Periode. Das Eiweiss wurde also durch den Leim nicht ersetzt; vielmehr stieg in der Leimperiode der N-Zerfall beinahe um den Wert des zugeführten Leimes, denn der N-Ansatz betrug:

im Mittel der Vor- und Nachperiode + 0,21 g,

in der Leimperiode — 0,87 g,

also eine Schädigung der Stickstoffbilanz um 1,08 g bei einer Gesamtmenge von 1,17 g Leim-N.

Die Tiere wurden nun wieder mit Fleischkost gefüttert; am 4. Dezember begann der nächste Versuch mit einem Hungertag, um das Stickstoffgleichgewicht rascher herbeizuführen und die Tiere fresslustiger zu machen. Es bekam der grosse Hund am 4. Dezember 300 ccm Milch und 50 g Stärke, der kleine Hund 150 ccm Milch und 25 g Stärke.

Am 5. Dezember wurde der zweite Versuch begonnen. Der grosse Hund bekam:

300 ccm Milch mit	0,538 % N; pro	Kubikzentimeter	0,648 Kal.
30 g Plasmon mit	12,72 % N; pro	Gramm	4,1 „
120 g Stärke mit	0,42 % N; pro	„	4,1 „
50 g Fett	pro	„	9,5 „
0,1 g Ferrum lacticum			

also:

in Milch	=	1,616 g N; 194 Kal.
„ Plasmon	=	3,816 g N; 123 „
„ Stärke	=	0,05 g N; 492 „
„ Fett	=	475 „

Im ganzen = 5,48 g N; 1284 Kal.

oder pro Kilogramm = 0,3 g N; 69 „

Es wurde also die N-Einfuhr vermindert und in Anbetracht der Körpergewichtsabnahme im ersten Versuch die Kalorieneinfuhr erhöht. Von den 5,48 g N sollte wieder ein Fünftel, also 1,9 g durch Gelatine-N ersetzt werden; somit musste statt 8,7 g Plasmon 7,24 g Gelatine gegeben werden, wobei die Kalorienzahl dieselbe blieb.

Tabelle II. Grosser Hund.

Ersatz von $\frac{1}{5}$ Eiweiss-N durch Leim-N.

Datum	Gewicht g	N- Einnahme	N- Ausgabe Urin	Kot-N	Gesamt- N- Ausgabe	Bilanz
4. Dez.	18 500 Kot	1,64	2,88	?	—	—(1,24 + x)
5. „	18 400	5,48	3,99	0,5	4,49	+ 0,99
6. „	18 300 Kot	5,48	3,13	0,5	3,63	+ 1,85

Vorperiode.

7. Dez.	18 400	5,48	4,40	0,5	4,90	+ 0,58
8. „	18 370 Kot	5,48	4,37	0,5	4,87	+ 0,61
9. „	18 350 „	5,48	4,23	0,5	4,73	+ 0,75
10. „	18 450 „	5,48	4,53	0,5	5,03	+ 0,45
Mittel.					4,88	+ 0,60

Leimperiode.

11. Dez.	18 660	5,48	5,19	0,45	5,93	— 0,45
12. „	18 660 Kot	5,48	3,28	0,45	3,73	+ 1,75
13. „	18 550 „	5,48	4,98	0,45	5,43	+ 0,05
14. „	18 580 „	5,48	4,13	0,45	4,58	+ 0,90
15. „	18 490 „	5,48	4,71	0,45	5,16	+ 0,32
16. „	18 450 „	5,48	4,40	0,45	4,85	+ 0,63
17. „	18 440 Kot	5,48	4,53	0,45	4,98	+ 0,50
18. „	18 450	5,48	4,59	0,45	5,04	+ 0,44
Mittel.					4,96	+ 0,52

Datum	Gewicht g	N- Einnahme	N- Ausgabe Urin	Kot-N	Gesamt- N- Ausgabe	Bilanz
Nachperiode.						
19. Dez.	18 390 Kot	5,48	5,29	0,50	5,79	— 0,31
20. "	18 410 "	5,48	4,69	0,50	5,19	+ 0,29
21. "	18 300 "	5,48	4,37	0,50	4,87	+ 0,61
22. "	18 200 "	5,48	4,41	0,50	4,91	+ 0,57
23. "	18 150 "					
Mittel.					5,19	+ 0,29

Der erste Tag konnte nicht mitgerechnet werden, weil er noch unter der Wirkung des vorhergehenden Futters steht; auch am 6. Dezember hatte sich der Körper noch nicht auf die N-Einfuhr eingestellt; die Bilanz wurde erst vom 7. Dezember an begonnen. Sie zeigt ein Fortschreiten der N-Ausgabe zu ungunsten der dritten Periode; auffallend ist die geringere N-Zahl für Kot in der zweiten Periode.

Nimmt man wieder das Mittel aus der ersten und dritten Periode, so beträgt die N-Bilanz

in der Eiweissperiode. . . . + 0,45 g N,

in der Leimperiode + 0,52 g N,

d. h. wieder ein geringer, aber noch innerhalb der Fehlergrenzen liegender Mehransatz in der Leimperiode.

Der kleine Hund bekam vom 5. Dezember ab

300 ccm Milch 1,616 g N; 194 Kal.

10 g Plasmon 1,272 g N; 41 Kal.

60 g Stärke 0,02 g N; 246 Kal.

30 g Fett 285 Kal.

0,05 g Ferrum lacticum

Im ganzen 2,91 g N; 766 Kal.

Auf das Gewicht vom 5. Dezember = 8110 g berechnet, sind das pro Kilogramm 94 Kal. und fast 0,36 g N. Beide Zahlen wurden so hoch postuliert, weil im ersten Versuch die Gewichtsabnahme eine ganz erhebliche gewesen war.

Von den 2,91 g N sollte der vierte Teil 0,763 g N durch Gelatine-N ersetzt werden, also statt 6 g Plasmon 5,04 g Gelatine. Die Kalorienzahl blieb wieder gleich. In der zweiten Periode wurde der Hund, um eine lange Reihe zu erhalten, so lange mit Leim gefüttert, als er die Nahrung willig nahm: neun Tage.

Tabelle II. Kleiner Hund.

Ersatz von $\frac{1}{4}$ Eiweiss-N durch Leim-N.

Datum	Gewicht g	N-Ein- nahme	N- Ausgabe Urin	Kot-N	Gesamt- N- Ausgabe	Bilanz
4. Dez.	8 450 Kot	0,82	1,79	?		— (0,97+x)
5. "	8 110 "	2,91	1,50	0,43	1,93	+ 0,98
Vorperiode						
6. Dez.	8 130 Kot	2,91	2,34	0,43	2,77	+ 0,14
7. "	8 170 "	2,91	2,34	0,43	2,77	+ 0,14
8. "	8 130 "	2,91	2,29	0,43	2,72	+ 0,19
9. "	8 150 "	2,91	2,46	0,43	2,89	+ 0,02
Mittel					2,79	+ 0,12
Leimperiode						
10. Dez.	8 110 Kot	2,91	2,40	0,38	2,78	+ 0,13
11. "	8 120 "	2,91	2,82	0,38	3,20	— 0,29
12. "	8 130 "	2,91	2,61	0,38	2,99	— 0,08
13. "	8 130 "	2,91	2,64	0,38	3,02	— 0,11
14. "	8 115 "	2,91	2,49	0,38	2,87	+ 0,04
15. "	8 120 "	2,91	2,34	0,38	2,72	+ 0,19
16. "	8 110 "	2,91	2,16	0,38	2,54	+ 0,37
17. "	8 120 "	2,91	2,76	0,38	3,14	— 0,23
18. "	8 070 "	2,91	2,55	0,38	2,93	— 0,02
Mittel					2,91	± 0
Nachperiode						
19. Dez.	8 090 Kot	2,91	2,04	0,40	2,44	+ 0,47
20. "	8 120 "	2,91	1,76	0,40	2,16	+ 0,75
21. "	8 150 "	2,91	2,01	0,40	2,41	+ 0,50
22. "	8 160 "	2,91	2,34	0,40	2,74	+ 0,17
23. "	8 120 "					
Mittel					2,44	+ 0,47

Die Bilanz ergibt eine Vermehrung der N-Ausgabe in der zweiten Periode; im Mittel entspricht sie zwar der N-Einnahme, aber im Vergleich zur Eiweissperiode ist sie erhöht.

Auch hier ist die geringere N-Ausgabe durch den Kot in der Gelatineperiode beachtenswert, was für die leichtere Resorbierbarkeit des Leims, die Senator¹⁾ und Uffelman²⁾ schon betont haben, spricht.

Die vier Versuche beweisen unter möglichstem Ausschluss von Fehlerquellen

1. dass in der Nahrung von Hunden, welche nur so viel Eiweiss erhalten, als bei genügender Auf-

1) Der fieberhafte Prozess S. 174. 1873.

2) Die Diät in akut-fieberhaften Krankheiten S. 81. 1877.

nahme von Brennmaterial zur Erhaltung des Körperbestands nötig ist, einem Fünftel Eiweis-N dieselbe Menge Leim-N physiologisch gleichwertig, wahrscheinlich sogar überlegen ist. Nach den anfangs gemachten Ausführungen würde also von unserem täglichen Zerfall von Körpersubstanz ein Fünftel auf das leimgebende Gewebe bezogen werden müssen;

2. dass ein Fünftel auch die Grenze des vollwertigen Ersatzes von Eiweiss durch Leim ist, denn schon bei Ersatz von einem Viertel Eiweiss-N durch Leim-N tritt eine kleine Unterbilanz zuungunsten des Leims auf.

So wird durch die Tatsachen die bis dahin hypothetische Annahme von J. Munk¹⁾ bestätigt, dass, „wenn, wie in der Kost des Menschen, allerhöchstens ein Fünftel der N-haltigen Substanzen sich in Form von Leim und vier Fünftel in Form von Eiweiss finden, der Leim als dem Eiweiss gleichwertig zu erachten ist“.

II.

Im Anschluss an die Entdeckung von Otto Cohnheim²⁾, dass im Verdauungsapparat das Eiweiss in viel grösserem Umfang, als man bis dahin angenommen hatte, zu kristallinen Abbauprodukten zerlegt wird, hat Otto Loewi³⁾ als erster mit Erfolg versucht, Abbauprodukte des Eiweisses zu verfüttern; es gelang ihm, bei einer Hündin durch Ernährung mit Pankreasverdauungsprodukten Stickstoffgleichgewicht zu erzielen; es glückte ihm also eine physiologische Eiweissynthese, und zwar in einer elftägigen Versuchsreihe.

Da bereits geringe Mengen von Verdauungslösungen bei direkter Injektion in die Blutbahn äusserst giftig sind, so nimmt Loewi⁴⁾ an, dass bei der Eiweissverdauung eine tiefgehende Spaltung des Eiweissmoleküls im Darm stattfindet, dass die Spaltungsprodukte durch Bindekörper des Blutes aufgenommen werden, die je nach Bedarf der Organe diesen von ihrer Ladung abgehen. Als Resultat seines gelungenen Versuches kommt er zu dem Schluss, „dass die Summe der biuretfreien Endprodukte Nahrungseiweiss ersetzen, d. h. für alle Teile des im Stoffwandel zugrunde gehenden Körpereiwisses

1) Real-Enzyklopädie der ges. Heilkunde. Leimstoffe S. 405.

2) Chemie der Eiweisskörper.

3) Über Eiweissynthese im Tierkörper S. 315.

4) Eiweissynthese S. 324—325.

eintreten kann. Also auch das Tier kann Eiweiss aufbauen und ist nicht auf Nahrungseiweiss angewiesen, sofern wir in der biuretgebenden Gruppe dessen Charakteristikum erblicken wollen“.

Ebenso haben in neuerer Zeit Abderhalden und Peter Rona¹⁾ gezeigt, dass es gelingt, Mäuse mit einem durch Pankreatinverdauung aus Kasein gewonnenen, biuretfreien, zum grössten Teil aus Aminosäuren bestehenden Produkte ebensolange am Leben zu erhalten wie mit unverändertem Kasein selbst. „Der tierische Organismus vermag aus Aminosäuren und komplizierten, biuretfreien Produkten seinen Bedarf an Eiweiss vollkommen zu decken.“

Der Leim ist nun sicher dem Eiweiss sehr nahestehend, denn er liefert eine grosse Anzahl von Abbauprodukten, welche mit denen des Eiweisses identisch sind. Es wurde daher die alte Idee von Hermann, die Escher zuerst ausgeführt hat, von mir wieder aufgenommen, durch Zusatz von Spaltungsprodukten des Eiweisses, die im Leim nicht oder nur in geringen Mengen gefunden worden sind, im Tierkörper eine Eiweiss-synthese zu versuchen.

Es ist seit langem bekannt, dass der aromatische Atomkomplex im Leim fast vollständig fehlt, wenn auch Maly²⁾ durch Oxydation des Leims eine Säure erhalten hat, die bei Behandlung mit Chromsäure Benzoesäure liefert; denn es handelt sich bei letzterer um ganz geringe Mengen. Nach J. Munk erhält Leim 50 % C, 17,9 % N und nur 0,6 % S, während Eiweiss 53,6 % C, 1 bis 1,2 % S und nur 16 % N enthält.

Seit E. Fischer³⁾ eine verbesserte Methode der Hydrolyse mit Salzsäure angegeben hat, sind die Spaltungsprodukte der verschiedenen Eiweissarten und des Leims genauer bekannt geworden. Aus den bisher veröffentlichten Ergebnissen älterer und neuerer Autoren habe ich mir die umstehende Tabelle zusammengestellt⁴⁾:

1) Zeitschrift für physiol. Chemie Bd. 44 S. 198.

2) Monatshefte für Chemie Bd. 10 S. 26.

3) Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 33 S. 151. „Hydrolyse des Kaseins durch Salzsäure“.

4) Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 35 S. 70. Fischer, Levene und Aders, Über die Hydrolyse des Leims. Ebenda Bd. 36 S. 268. Fischer und Abderhalden, Hydrolyse des Oxyhämoglobins durch Salzsäure. Ebenda Bd. 36 S. 462. Fischer und Dörpinghaus, Hydrolyse des Horns. Taylor, Über Eiweiss-spaltung durch Bakterien. — Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft Bd. 32 S. 2451, Bd. 33 S. 2370, Bd. 33 S. 2383. E. Fischer, l. c. Bd. 34 S. 3214. Kossel, Über den gegenwärtigen Stand der Eiweisschemie.

	Leim %	Kasein	Horn	Oxy- hämoglo- bin	Eier- albumin	Serum- albumin	Edestin
Glykokoll	16,5	wahrscheinlich	0,34				3,8
Alanin	0,8	+	1,20	4,02		2,68	3,6
Leucin	ca. 4,0	ca. 5,0	18,3	27,82	+	20,0	20,9
Asparaginsäure	0,56	+	2,5	4,25		3,12	4,5
Glutaminsäure	0,88	+	3,00	1,66		1,52	6,3
α -Pyrrolidin-Karbonsäure	5,2	+	3,6	2,25	+	1,04	1,7
Serin	?	+	0,68	0,54		0,6	0,33
Phenylalanin	0,4	2,50	3,0	3,38	+	3,08	1,4
Tyrosin	—	> 3,5 (Cohn)	+	1,28	+	2,1	2,13
Arginin	+	+	+	1,0			2,0
Lysin	+	+	+	4,1			+
Histidin	+	+	+	10,5			1,1
Cystin	+	+	+	0,3	+	2,3	0,25

Das Tyrosin fehlt im Leim; es fällt auf, wie gering die Menge der aromatischen Abbauprodukte im Leim ist, aber eine genaue prozentualische Berechnung der einzelnen Spaltungsprodukte im Leim einerseits, anderseits im Eiweiss liess sich aus den bisher erschienenen Arbeiten nicht entnehmen. Es ist nicht nur wichtig, zu wissen, welche Abbauprodukte als Zusatz zum Leim in Betracht kommen, sondern auch, wieviel Prozent des Leim-N durch Stickstoff von Eiweissabbauprodukten zu ersetzen ist. Denn es ist leicht möglich, dass beim Stoffwechselversuch ein Zuviel ebensowohl wie ein Zuwenig eines Spaltungsproduktes die physiologische Eiweiss-synthese beeinträchtigen könnte.

Indol und Skatol wurden weder bei Fäulnis noch bei Hydrolyse mit Salzsäure aus Leim erhalten, während sie bekanntlich aus Eiweiss abspaltbar sind. Nun wurde von Hopkins und Cole¹⁾ eine Säure $C_{11}H_{12}N_2O_2$ (Indolaminopropionsäure oder Skatolaminoessigsäure?) unter den tryptischen und Säurespaltungsprodukten von Eiweiss-körpern (Kasein, Eialbumin, Serumeiweiss) aufgefunden, die zur Fütterung geeignet erscheinen konnte.

Das Verhältnis von Monamino- und Diaminosäure im Leim sowohl wie im Eiweiss, womit sich Hausmann²⁾ beschäftigt hat, ist zurzeit noch unsicher.

Nach den Erfahrungen und Berechnungen von Dr. Abder-

1) Journal of Physiol. vol. 27 p. 418.

2) Zeitschrift für physiologische Chemie Bd. 27 S. 95. „Über die Verteilung des Stickstoffs im Eiweissmolekül.“

halden, der mich überhaupt in dankenswerter Weise beraten hat, empfahl es sich, 4 % des Leim-N durch Tyrosin-N und 2 1/2 % Leim-N durch Tryptophan-N zu ersetzen.

Das Tyrosin wurde durch tryptische Verdauung von Plasmon mit Pankreatin gewonnen. Selbsthergestelltes Tryptophan stellte mir erst Herr Dr. Oppenheimer, Assistent des Instituts, in liebenswürdiger Weise zur Verfügung; später habe ich es in grösseren Mengen aus Plasmon nach der von Hopkins und Cole angegebenen Methode hergestellt.

Es wurden wieder die beiden Hündinnen benützt.

Der grosse Hund sollte bekommen:

561 ccm Milch	. .	3,00 g N;	365 Kal.
11,9 g Plasmon	. .	1,50 g N;	49 „
20 g Stärke	. .	0,001 g N;	82 „
58 g Zucker	. (3,9 Kal. pro g)		226 „
50 g Fett			475 „
<hr/>			
Im ganzen		4,5 g N;	1197 Kal.

oder pro Kilogramm, da das Gewicht 17 370 g betrug, 0,26 g N und fast 69 Kal.

Die N-Zahl wurde niedriger genommen als früher, um den in den früheren Versuchen beobachteten N-Überschuss zu vermeiden.

Von den 4,5 g N sollten 1,5 g, also ein Drittel, durch Leim, kombiniert mit Tyrosin und Tryptophan, ersetzt werden.

Tyrosin p-Oxyphenylalanin $\text{HO}(4)\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CHNH}_2\text{COOH}$ enthält 7,735 % N und 5,9 Kal.; davon mussten also zugegeben werden 0,776 g.

Tryptophan 13,72 % N; Kal. ?, 0,273 g zu geben.

Ferner 9,26 g Gelatine.

Die übrige Nahrung blieb dieselbe, auch die Kalorienzahl blieb gleich. Zu bemerken ist noch, dass, während die Urinmenge in der ersten und dritten Periode täglich ca. 250 ccm betrug, sie während der Gelatineperiode ca. 400 ccm ausmachte.

Tabelle III. Grosser Hund.

1/3 Leim-N, 4 % Tyrosin, 2 1/2 % Tryptophan.

Datum	Gewicht g	N-Ein- nahme	N- Ausgabe Urin	Kot-N	Gesamt- N- Ausgabe	Bilanz
16. Jan.	17 370	4,50	4,86	0,60	5,46	— 0,96
17. „	17 420 Kot	4,50	4,31	0,60	4,91	— 0,41
18. „	17 440	4,50	4,25	0,60	4,85	— 0,35

Datum	Gewicht g	N-Ein- nahme	N- Ausgabe Urin	Kot-N	Gesamt- N- Ausgabe	Bilanz
Vorperiode						
19. Jan.	17 270	4,50	4,40	0,60	5,00	— 0,50
20. "	17 210 Kot	4,50	3,76	0,60	4,36	+ 0,14
21. "	17 200	4,50	4,009	0,60	4,60	— 0,10
22. "	17 150 Kot	4,50	4,11	0,60	4,71	— 0,21
23. "	17 100	4,50	4,04	0,60	4,64	— 0,14
Mittel.					4,66	— 0,16
Leimperiode						
24. Jan.	17 100	4,50	4,22	0,50	4,72	— 0,22
25. "	17 100	4,50	4,32	0,50	4,82	— 0,32
26. "	17 050 Kot	4,50	3,86	0,50	4,36	+ 0,14
27. "	17 000	4,50	4,16	0,50	4,66	— 0,16
28. "	16 950 Kot	4,50	3,90	0,50	4,40	+ 0,10
29. "	16 900	4,50	4,14	0,50	4,64	— 0,14
Mittel.					4,60	— 0,10
Nachperiode.						
30. Jan.	16 900	4,50	4,02	0,71	4,73	— 0,23
31. "	16 850	4,50	4,10	0,71	4,81	— 0,31
1. Febr.	16 800 Kot	4,50	3,90	0,71	4,61	— 0,11
2. "	16 700	4,50	4,02	0,71	4,73	— 0,23
3. "	16 750	4,50	4,04	0,71	4,75	— 0,25
4. "	16 730 Kot					
Mittel.					4,72	— 0,22

Von der ersten Periode wurden die drei ersten Tage nicht mitgerechnet. Die Bilanz zeigt das überraschende Resultat, dass die Total-N-Ausgabe in der zweiten Periode sogar geringer ist als in den beiden anderen. Vielleicht ist dies der geringeren N-Ausgabe im Kot beizumessen.

Die Mischung leistet für die Erhaltung des Körperbestandes mindestens so viel wie das Kasein, und es ist deshalb wenigstens äusserst wahrscheinlich, dass bei etwas grösseren absoluten Mengen der Gelatinemischung sich die negative Bilanz ebensogut wie durch etwas grössere Gaben von Kasein hätte beseitigen lassen.

Gleichzeitig sollte beim kleinen Hund die Hälfte des Kaseins durch kombinierte Leimgabe ersetzt werden.

Er sollte bekommen:

232 ccm Milch . . .	1,25 g N; 150 Kal.,
9,82 g Plasmon . .	1,25 g N; 41 "
35 " Fett . . .	332 "
10 " Stärke . . .	41 "
60 " Zucker . . .	234 "
Im ganzen	2,5 g N; 798 Kal.

oder, da das Gewicht am 16. Januar 8320 g betrug, pro Kilogramm 96 Kal. und 0,3 g N.

Von den 2,5 g N sollte er 1,25 g N als Leim-N bekommen.

Also 0,646 g Tyrosin = 0,05 g N,

0,226 „ Tryptophan = 0,031 „ N,

und 7,73 „ Gelatine = 1,17 „ N.

Die übrige Nahrung blieb dieselbe, die Anzahl der Kalorien war dieselbe wie in der ersten Periode.

Schon vom zweiten Tag der Hauptperiode an berührte das Tier seine Nahrung nicht mehr, so dass sie bis zum Ende des Versuchs mittelst Schlundsonde gegeben werden musste. Um dem Brechreiz entgegenzuwirken, wurde der Hund nach der Fütterung eine Zeitlang mit erhobenem Kopf hin und her geführt. Es gelang so, Erbrechen zu vermeiden. Um das Gemisch dünnflüssiger zu machen, wurden statt der 10 g Stärke 10 g Rohrzucker gegeben, was für die Berechnung der Kalorien nur einen Minimalunterschied ausmachte.

Tabelle III. Kleiner Hund.

$\frac{1}{2}$ Leim-N, 4% Tyrosin, $2\frac{1}{2}$ % Tryptophan.

Datum	Gewicht g	N- Einnahme	N- Ausgabe Urin	Kot-N	Gesamt- N- Ausgabe	Bilanz
Vorperiode:						
16. Januar	8320 Kot	2,50	2,46	0,31	2,77	— 0,27
17. „	8300 „	2,50	2,34	0,31	2,65	— 0,15
18. „	8260 „	2,50	2,32	0,31	2,63	— 0,13
19. „	8240 „	2,50	2,52	0,31	2,83	— 0,33
20. „	8210 „	2,50	2,46	0,31	2,77	— 0,27
21. „	8230 „	2,50	2,36	0,31	2,67	— 0,17
22. „	8240 „	2,50	2,33	0,31	2,64	— 0,14
23. „	8200 „	2,50	2,18	0,31	2,49	+ 0,01
Mittel . . .					2,68	— 0,18
Leimperiode:						
24. Januar	8150 Kot	2,50	2,40	0,28	2,68	— 0,18
25. „	8100 „	2,50	2,32	0,28	2,60	— 0,10
26. „	8050 „	2,50	2,11	0,28	2,39	+ 0,11
27. „	8000 „	2,50	2,45	0,28	2,73	— 0,23
28. „	7950 „	2,50	2,22	0,28	2,50	± 0
29. „	7950 „	2,50	1,83	0,28	2,11	+ 0,39
Mittel . . .					2,50	± 0
Nachperiode:						
30. Januar	7900 Kot	2,50	2,37	0,34	2,71	— 0,21
31. „	7850 „	2,50	2,46	0,34	2,80	— 0,30
1. Februar	7800 „	2,50	2,28	0,34	2,62	— 0,12
2. „	7760 „	2,50	2,15	0,34	2,49	+ 0,01
3. „	7700 „	2,50	2,17	0,34	2,51	— 0,01
4. „	7710 „	—	—	—	—	—
Mittel . . .					2,62	— 0,12

Da die N-Ausgabe gleich vom 16. Januar an gleichmässig war, so wurde in der Vorperiode von diesem Tage an gerechnet.

Hier spricht die N-Bilanz sogar zugunsten der zweiten Periode; trotz der Sondenfütterung wurde die Kost gut resorbiert. Die N-Zahl für Kot ist in der zweiten Periode etwas geringer als in den beiden anderen.

Durch die bisherigen Versuche ist also bewiesen, dass die Vollwertigkeit des Leimes als Ersatz des Eiweisses, welche ihre Grenze findet, wenn $\frac{1}{5}$ des Stickstoffs in Form von Leim gegeben wird, durch Zugabe von Tyrosin und Tryptophan bis auf die Hälfte des Gesamtstickstoffs erhöht werden kann. Es war nun zu untersuchen, ob die Vertretbarkeit noch weiter gehe.

Im Leim ist weniger Schwefel enthalten als im Eiweiss. So hat Michel¹⁾ im Serum-Albumin 1,10 % Schwefel gefunden, während die höchste bisher (von Chittenden) gefundene Schwefelzahl im Leim 0,75 % beträgt. Da der Schwefel wohl hauptsächlich auf das schwefelhaltige Cystin zu rechnen ist, so beschloss ich bei einem weiteren Versuche, wobei alles Eiweiss durch Leim ersetzt werden sollte, 2 % des Leim-N durch Cystin-N zu ersetzen, so dass also nur 93 % Leim-N, 4 % Tyrosin-N, 2 % Cystin-N und weniger Tryptophan-N als früher, nur 1 % gegeben werden sollte.

Cystin stellte ich nach einem mir von Dr. Abderhalden mitgeteilten einfachen Verfahren dar; 300 g Menschenhaare wurden mit einem Liter rauchender Salzsäure sechs Stunden am Rückflusskühler gekocht, die Lösung noch warm mit Natronlauge alkalisch gemacht, filtriert und das Filtrat in den Eisschrank gestellt.

Von dem kristallisierten Tyrosin und etwaigem Kochsalz wird abfiltriert, das Filtrat wird mit Eisessig angesäuert. Es fällt dann reichlich Cystin aus, dasselbe wird in heisser Ammoniaklösung wieder gelöst und durch Eisessig wieder ausgefällt.

Schwierigkeiten musste das Einführen von grossen Mengen Leim bereiten, da die Tiere durch die verschiedenen Stoffwechselversuche einen Widerwillen gegen Leim bekommen hatten. Andererseits sind so gut fressende und ausdauernde Hunde schwer zu finden. Es wurde deshalb beschlossen, nach einer achttägigen Pause beide Hunde hungern zu lassen. Der grosse Hund sollte von seinem Gewicht 17140 g bis auf 15 kg zurückgehen, der kleine Hund von 9080 g auf 7 kg. Damit sollte zweierlei bezweckt werden:

1) Würzburger physik. medizin. Gesellsch. N. F. Bd. 117. 1895.
E. Pflüger, Archiv für Physiologie. Bd. 109

1. sollte die für das Stickstoffgleichgewicht nötige N-Einfuhr entsprechend dem geringeren Körpergewicht verringert werden und damit auch die Leimmenge und

2. sollten die Tiere für die unangenehme Kost durch Hunger vorbereitet werden. Der Versuch sollte gleich mit der Leimperiode beginnen, nach acht Tagen die Eiweissperiode sich daran anschliessen.

Beim grossen Hund betrug die N-Ausgabe vom 15. bis 17. Februar:

3,14 g, 3,20 g, 3,16 g;

beim kleinen Hund:

1,68 g, 1,60 g, 1,74 g.

Am 17. Februar wurde der Kot mit Kieselsäure, die mit 50 bezw. 30 g Fett vermengt war, abgegrenzt.

Am 18. Februar begann der Versuch. Der grosse Hund bekam pro Kiliogramm $86\frac{1}{2}$ Kal. und im ganzen 5,61 g N.

Der kleine Hund pro Kilogramm 92 Kal. und im ganzen 3,5 g N. Nachdem der grosse Hund die ersten fünf Tage gut gefressen hatte, fing er am sechsten Tage an zu brechen, so dass der Versuch aufgegeben werden musste. Die N-Ausgaben im Gesamturin waren vom 18. bis 22. Februar:

am 18. Februar	5,5 g,	am 21. Februar	4,66 g,
„ 19. „	4,8 „	„ 22. „	4,73 „
„ 20. „	4,70 „		

Zahlen, die entschieden die Tendenz zur geringeren N-Ausscheidung zeigen und wahrscheinlich samt 0,4 bis 0,5 g Kot-N 5,16 g N-Einnahme kaum überschritten hätten.

Wenn auch die Vergleichsperiode fehlt, so wissen wir doch aus zahlreichen Versuchen, auch aus den von mir gemachten, dass dieser Hund, wenn er den Leim ohne die Zusätze bekommen hätte, erheblichen Stickstoffverlust erlitten, aller Voraussicht nach eine negative Bilanz in Höhe von ca. — 3 g N pro Tag aufgewiesen hätte. Wenn wir in unserem Falle annehmen, dass er die höchste früher gefundene Stickstoffausscheidung im Kot von 0,5 g auch in diesem Falle gehabt hätte, so würden sich die täglichen N-Ausgaben und die Bilanz wie folgt stellen:

	N-Ausgabe	N-Bilanz
18. Februar	6,0	— 0,39,
19. „	5,3	+ 0,31,
20. „	5,2	+ 0,41,
21. „	5,16	+ 0,45,
22. „	5,23	+ 0,38,

Es scheint also in der Tat, dass die von mir gewählte Mischung einen vollwertigen Ersatz des Eiweisses darstellt.

Der kleine Hund musste gleich mit der Schlundsonde gefüttert werden, brach am zweiten Tage alles aus; das Erbrochene wurde aufgefangen und ihm nach einigen Stunden wieder mit der Schlundsonde gegeben. Als er wieder brach, wurde der Versuch aufgegeben. Der kleine Hund starb am 29. Februar; die Sektion ergab nur allgemeine Abmagerung und ein schlaffes Herz. Der grosse Hund starb am 9. März an einer linksseitigen Lungenentzündung, welche zur Zeit unter den Hunden des Laboratoriums mehrfach Opfer forderte. Der Urin war dauernd eiweissfrei geblieben, die Nieren waren nicht erkrankt. Die Befunde gaben keinen Anhalt dafür, dass die verabreichten Spaltungsprodukte toxische Wirkungen besässen.

Es schien nach diesen Erfahrungen schwierig, wenn nicht unmöglich, Hunden eine den ganzen Stickstoffbedarf deckende Leimmenge einzuführen. Andererseits liess doch der rudimentäre Versuch am grossen Hunde kaum noch einen Zweifel, dass es möglich sein werde, dem Leim durch Beigabe der ihm fehlenden Bauelemente des Eiweisses den vollen Nährwert von Eiweiss zu geben. So beschloss ich denn, den Stoffwechselversuch an mir selbst auszuführen.

Selbstversuch.

Es handelte sich um einen sehr muskulösen Mann mit geringem Fettpolster, Gewicht 80690 g. Vor dem Versuche wurde der N-Gehalt des Gesamturins von 24 Stunden bestimmt, er betrug 14,6 g N. Die Nahrung sollte pro Kilogramm ca. 40 Kal. und 0,2 g N liefern. Als einzige stickstoffhaltige Nahrung sollte das Plasmon dienen, so dass es sich um den alleinigen Ersatz von Kasein-N durch Leim-N handelte; in der Stärke, in der Butter, im Tee und Wein sind so geringe Mengen N enthalten, dass man sie vernachlässigen kann, da sie entfernt nicht ausreichen, den Eiweissbedarf zu decken, wenn man auch dem Leim extremste eiweissparende Wirkung zuschreiben wollte. Bei den Hunden hatte der Zusatz von Stärke der abführenden Wirkung des Leims entgegengewirkt. Da viel Butter aufzunehmen war, so war zu befürchten, dass trotz der miteingeführten Stärke sich Durchfall einstellen würde. Deshalb, und weil es sich zugleich um eine Person handelte, die an Alkoholenuss gewöhnt war, wurde ein stark gerbsäurehaltiger sizilianischer Rotwein „Etna“ bezogen,

dessen Reinheit und gleiche Zusammensetzung in jeder Flasche garantiert wurde. Während der Versuchszeit hat der feurige Wein nicht wenig dazu beigetragen, die Verdauung anzuregen und den Brechreiz zu bekämpfen.

Das Plasmon wurde mit Salz und Zucker, Stärke, Butter und etwas Himbeersaft zu einer Art Kuchen zusammengebacken und dazu aus Himbeersaft, etwas Wein und Wasser eine Sauce bereitet. Zum Frühstück wurde aus 1 g Tee und 10 g Zucker ein leicht anregendes Getränk bereitet. Der Plasmonkuchen wurde mittags und abends genommen, der Wein und beliebig Wasser wurden im Laufe des Tages getrunken.

Schwieriger war es, die grossen Mengen Gelatine geniessbar zu machen. Denn die erkaltete Masse schmeckte mit der Stärke gemischt widerlich klebrig wie Leim. Deshalb wurde die Gelatine mit der Butter zusammen erst erwärmt und flüssig gemacht, in der Flüssigkeit die Stärke, der Zucker, die abgewogene Menge Tyrosin, Cystin und Tryptophan, etwas Himbeersaft und reichlich Wein verrührt und noch warm getrunken. Diesmal wurde eine rot gefärbte, auch wieder vollkommen eiweissfreie Gelatine verwandt. Der Farbstoff wurde chemisch als neutrales Fuchsin identifiziert. Dieser rote Farbstoff ging auch auf den Kot über, wie es sich bei dem vorigen Tierversuch gezeigt hatte. Dadurch grenzte sich der Kot deutlich von der anderen Periode ab. Vor Beginn des Versuchs und nach der dritten Periode wurde der Kot durch hohes Klistier abgegrenzt. Die kotfärbende Wirkung des neutralen Fuchsins wurde von mir späterhin geprüft und dabei gefunden, dass etwa $\frac{1}{2}$ g des etwas bitter schmeckenden Fuchsins genügt, um den Kot deutlich rot zu färben und somit abzugrenzen.

Dieses Fuchsin muss als stickstoffhaltiger Stoff mit berücksichtigt werden. Da nach der Kotfärbung zu schliessen weniger als 0,5 g des Farbstoffes eingeführt wurden, so können, da das Fuchsin, dessen Hauptbestandteil das Rosanilin, das Chlorhydrat des Anhydro-patriamidodiphenyl - m - tolylcarbinols: $C_{20}H_{19}N_3 \cdot HCl + 4 H_2O$ einen Stickstoffgehalt von 10,23 % hat, höchstens 0,05 g N dem Fuchsin angehören. Da dieser Stickstoff für die Eiweissynthese wohl schwerlich etwas bedeutet, so wird durch den Ersatz von 5 cg Leim-N durch Fuchsin-N das Resultat nur prägnanter.

In der Vor- und Nachperiode wurde an Nahrung eingenommen:

110 g Plasmon (bzw. vom dritten Tage an 120 g)
 12,72 % N, 0,5 % Fett
 und 4,1 Kal. pro Gramm

135 g Rohrzucker 3,9 „ „ „
 100 „ Stärke 0,4 % N 4,1 „ „ „
 150 „ Butter (vom dritten Tage an 175 g), deren Fettgehalt entsprechend dem gewöhnlichen Befund 87 %ig angenommen wurde, 0,18 % N und 8,03 Kal. pro Gramm.

600 g Wein 0,033 % N; 10,36 % Alkohol. Vom Alkohol müssen 2 % als unverbrannt verloren gehend berücksichtigt werden. Ich rechne deshalb pro Gramm 7,0 Kal.

70 g Himbeersaft, davon 60 % Trockensubstanz = Traubenzucker, 1 „ Saft = 2,34 Kal.

1 „ Tee (Infus) 1,02 % N, also
 in Plasmon 13,99 g N resp. 15,26 g N; 451 Kal. resp. 492 Kal.
 „ Butter 0,27 „ „ 0,31 „ „ 1200 „ 1400 „
 „ Stärke 0,4 „ „ „ 410 „
 „ Wein 0,2 „ „ „ 434 „
 „ Rohrzucker „ 526 „
 „ Himbeersaft „ 163 „
 „ Tee 0,01 „ „

im ganzen 14,87 g N; 3184 Kal.
 bzw. vom dritten Tage an 16,1 g N; 3425 Kal.; pro Kilogramm 0,18 g N bzw. 0,2 g N und 39 bzw. 42 Kal.

Am zweiten Versuchstage hatte das Gewicht um 720 g abgenommen, am dritten Tage 980 g, deshalb wurde die Nahrungseinnahme erhöht durch Mehrgabe von 10 g Plasmon und 25 g Butter.

In der Hauptperiode traten an die Stelle von 120 g Plasmon = 15,264 g N, dieselbe Menge N in der Weise, dass 93 % ersetzt wurden durch Gelatine-N, 4 % durch Tyrosin-N, 2 % durch Cystin-N und 1 % durch Tryptophan-N. Die angewandte Gelatine enthielt 14,28 % N. Somit wurden ausgerechnet 99,4 g Gelatine = 14,19 g N, 7,89 g Tyrosin = 0,6104 g N, 1,11 g Tryptophan = 0,1526 g N.

enthält 11,66 % N, die Kalorienzahl ist unbekannt; davon wurden berechnet 2,61 g = 0,3052 g N.

Die übrige Nahrung war dieselbe wie in der Vorperiode. Die Kalorienzahl kommt der in der Vorperiode ziemlich gleich.

An die Hauptperiode wurden noch drei Tage Nachperiode angeschlossen. Die N-Ein- und Ausgaben sind aus beiliegender Tabelle zu ersehen:

Tabelle IV. Selbstversuch.

Ersatz von allem Kasein-N durch Leim-N.

Datum	Gewicht g	Flüssig- keits- auf- nahme	Urin- menge	N- Ein- nahme	Urin- N	Kot- N	Total- N- Aus- gabe	Bilanz
6. April	80 690 Kot	2540	1730	14,87	14,95	1,74	16,69	— 1,82
Vorperiode:								
7. April	79 970 Kot	2010	2346	14,87	14,43	1,74	16,17	— 1,30
8. "	79 000 "	3565	1425	16,18	15,04	1,74	16,78	— 0,60
9. "	79 640 "	2810	2470	16,18	15,47	1,74	17,21	— 1,03
Mittel								— 0,97
Leimperiode:								
10. April	79 290 Kot	2900	1850	16,18	15,09	1,43	16,52	— 0,34
11. "	80 345 "	2270	2560	16,18	15,67	1,43	17,10	— 0,92
12. "	79 560 "	3150	2710	16,18	16,09	1,43	17,52	— 1,34
13. "	79 130 "	2600	1990	16,18	15,38	1,43	16,81	— 0,63
14. "	78 940 "	2550	1620	16,18	14,21	1,43	15,64	+ 0,54
Mittel								— 0,538
Nachperiode:								
15. April	78 825 Kot	2570	2430	16,18	13,81	1,75	15,56	+ 0,62
16. "	79 015 "	2400	2135	16,18	14,47	1,75	16,22	— 0,04
17. "	78 920 "	2700	2560	16,18	14,79	1,75	16,54	— 0,36
18. "	78 810 "							
Mittel								+ 0,07

Der erste Tag ist ausser Betracht zu lassen, weil hier noch eine Nachwirkung der früheren Kost anzunehmen ist. In den ersten Tagen bestanden grosse Abgeschlagenheit, schlechtes Aussehen, jedoch kein Fieber. Der Urin war sauer und eiweissfrei. Bei Betrachtung der Gewichtszahlen der einzelnen Tage fallen die grossen Schwankungen auf. Gewogen wurde um dieselbe Zeit unter denselben Bedingungen. Tatsächlich entsprach der starken Gewichtsabnahme der ersten Tage nicht ein grosser Stickstoffverlust; die Gewichtsabnahme und auch die Schwankungen sind wohl nur auf Wasserverlust zu beziehen, ein Beweis, wie vorsichtig Wägungen bei veränderter Kost aufgefasst werden müssen. Während des ganzen Versuches bestand grosse Mattigkeit und Unlust zur Arbeit, auch die Stimmung war etwas deprimiert; die Kalorienzufuhr war reichlich, wenn sie auch anscheinend den Bedarf nicht ganz deckte und der N-Verlust nicht

sehr gross, deshalb ist die grosse Mattigkeit wahrscheinlich auf das Fehlen von genügend Extraktstoffen, die ja eine Nahrung schmackhaft machen und anregend auf das Nervensystem wirken, auf die mit Widerwillen genossene Kost zu beziehen. Vielleicht spielen auch gewisse Toxinwirkungen eine Rolle.

Die Vergleichung der mittleren N-Ausgaben in den drei Perioden zeigt eine Tendenz zur Verringerung derselben. Die Hauptperiode steht auch in dieser Hinsicht in der Mitte. Während dieser war übrigens das Befinden noch relativ am besten. Ganz auffallend ist die geringere Kot-N-Zahl in der zweiten Periode. Sie beweist, dass der Leim-N besser ausgenutzt wurde als das leicht lösliche Caseinnatrium.

Selbst wenn man die günstige Bilanz der zweiten Periode im Vergleich zur ersten auf die geringere Kot-N-Zahl beziehen muss, so scheint doch der Zusatz der erwähnten aromatischen Aminosäuren den Leim dem Eiweiss fast gleichwertig zu machen. Vergleicht man mit dem Resultat der Hauptperiode, wo fast sämtlicher Eiweiss-N bis auf die in Butter und Stärke enthaltenen Spuren durch Leimstickstoff ersetzt wurde, die Tabelle I, kleiner Hund, wo schon durch den Ersatz von ein Drittel Eiweiss-N durch Leim-N ein Stickstoffverlust entstand, der fast drei Viertel des Leim-N entsprach, so leuchtet ohne weiteres ein, dass der mit den erwähnten aromatischen Aminosäuren versetzte Leim physiologisch dem Eiweiss nahekommt, ja ihm vielleicht vollkommen gleichwertig ist. Ob das von mir angewandte Aminosäurengemisch gerade das günstigste ist, ob nicht andere Zusätze zum Leim noch günstiger wirken würden, das zu untersuchen muss der Zukunft vorbehalten bleiben.

Im Urin konnte keine der drei genossenen Aminosäuren nachgewiesen werden.

Das Tyrosin konnte weder mikroskopisch durch die typischen Nadeln, noch durch die Proben von Piria, Denigès und Wurster nachgewiesen werden.

Das Tryptophan konnte im Urin weder mit der Adamkiewicz-schen Glyoxylsäurereaktion noch durch die Tryptophanreaktion (Rotfärbung auf Zusatz von Bromwasser), noch durch die Pyrrolreaktion nachgewiesen werden. Die Proben auf Indol und Skatol fielen alle negativ aus. Auch der Nachweis von Indoxylschwefelsäure gelang nicht. Nach den neuesten Untersuchungen über Tryptophan entspricht dies dem allgemeinen Befund¹⁾.

1) Zeitschr. f. chem. Phys. u. Path. Bd. 4 S. 171. Ellinger u. Gentzen.

Im Harnsediment fanden sich sechsseitige Tafeln, die zuerst für Cystin gehalten wurden. Bei Erwärmung derselben mit Ammoniak und nachherigem Zusatz von Essigsäure erfolgte aber keine Kristallisation mehr. Es handelte sich also um Harnsäurekristalle. Um das Cystin chemisch nachzuweisen, wurde 1 Liter Harn mit 10 ccm Benzoylchlorid und überschüssiger Natronlauge bis zum Verschwinden des Benzoylchloridgeruchs geschüttelt, vom Niederschlag wurde abfiltriert, das Filtrat wurde mit Schwefelsäure angesäuert und mit Äther ausgeschüttelt. Nach Verdampfung des Äthers wurde der Rückstand mit Natronlauge und Bleiacetat erwärmt, es bildete sich aber kein Schwefelblei. Somit konnte Benzoylcystin nicht isoliert werden, folglich enthielt der Harn kein Cystin. Dagegen entstand beim Kochen des Harns mit Natronlauge und Bleiacetat Schwefelblei.

Dieser bleischwärende Schwefel wurde nach K. A. H. Mörner¹⁾ in folgender Weise quantitativ bestimmt: 1 Liter Urin wurde mit 50 g NaOH und 10 g Bleiacetat zwölf Stunden lang gekocht. Das ausgeschiedene Schwefelblei wurde im Goochtiiegel gesammelt, mit verdünnter Natronlauge ausgewaschen, nun nach Zusatz von Salpetersäure mit Bromwasser oxydiert. Die Lösung wurde im Wasserbad eingedampft, der Rückstand mit Natriumkarbonat und etwas Wasser aufgenommen, in einen Silbertiegel überführt und über einer Weingeistflamme eingetrocknet. Jetzt wurde mit Wasser ausgelaugt, das Ungelöste noch einmal mit Sodalösung erwärmt und mit Wasser ausgewaschen. Das Filtrat wurde mit Bromwasser versetzt, mit Salzsäure übersättigt, auf dem Wasserbade eingetrocknet. Der Rückstand wurde mit Salzsäure und Wasser aufgenommen, filtriert; nach genügender Verdünnung mit Wasser wurde die Schwefelsäure als Baryumsulfat bestimmt.

Der nach dieser Methode bestimmte bleischwärende Schwefel differierte in zwei Tagen erheblich. Am zweiten Tage der Hauptperiode wurden 0,0203 g S gefunden, am dritten Tage 0,0138. Vielleicht wurde an den einzelnen Versuchstagen mehr oder weniger S zu Schwefelsäure weiter oxydiert.

An normalen Tagen wurde kein bleischwärender Schwefel in meinem Harn gefunden.

Sadikoff²⁾ fand bei seinen Untersuchungen über tierische Leimstoffe bei Kjeldahl-Bestimmungen den Stickstoffgehalt der

1) Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 34 S. 207.

2) Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 39 S. 396; Bd. 41 S. 15.

Gelatine niedriger als nach der Methode von Dumas. So fand er nach Kjeldahl $N = 17,35$, nach Dumas $N = 17,82$; ferner nach Kjeldahl $N = 17,46$, nach Dumas $N = 17,87$. Weiterhin nach Kjeldahl 17,43, nach Dumas 18,08 und Kjeldahl 17,47, Dumas 17,67 usw. Es wurde also nach Kjeldahl meist etwa $1\frac{1}{2}\%$ N zu wenig gefunden. Der Autor schloss auf mit 20 ccm Schwefelsäure, 1 g Kupfersulfat und 10 g Kaliumsulfat, meist zwei Stunden lang.

Ich habe stets über drei Stunden aufgeschlossen, und zwar mit Schwefelsäure nebst einem kleinen Tropfen Quecksilber; feste Stoffe liess ich im Aufschlusskolben mit Wasser angesetzt einige Zeit stehen, damit nicht durch die konzentrierte Schwefelsäure eine plötzliche Verkohlung und Erhitzung, ein Entweichen von flüchtigen N-Verbindungen wie NO_2 eintrat. Bei zwei Qualitäten Gelatine habe ich den Stickstoff nach Dumas und Kjeldahl bestimmt. Die Verbrennungen nach Dumas, die im ersten chemischen Institut gemacht wurden, gingen sehr langsam vor sich und dauerten ca. vier Stunden, auch nachdem anstatt Kupferoxyd Bleichromat genommen war. Die Gelatine ist auf dem Platinblech schwer zu veraschen; kleine Stücke verbrennen über der stärksten Gebläseflamme erst nach zwei Minuten vollständig.

Folgende Zahlen wurden gefunden:

N nach Kjeldahl: 15,129%, 15,131% und 15,130%,

„ Dumas: 14,88%, 14,78%.

Ferner bei einer weiteren besonders langwierigen Verbrennung:

Nach Dumas: 14,28% N,

nach Kjeldahl: 14,28% N im Mittel.

Letztere Qualität Gelatine wurde auch nach der Kjeldahl-methode mit Kupfersulfat aufgeschlossen.

Es wurden Zahlen gefunden: 13,96 g, 14,12 g, 14,20 g, 13,91 g N, die nicht nur unter sich mehr als zulässig differierten, sondern immer zu wenig Stickstoff ergaben, ein Beweis, dass die Methode mit Kupfersulfat bei so schwer verbrennbaren Körpern nicht ausreicht und die katalytische Wirkung des Quecksilbers beim Aufschliessen mit Schwefelsäure eine wichtige Rolle spielt.

Herrn Prof. Zuntz möchte ich auch an dieser Stelle für die mannigfache Unterstützung und Beratung, die er mir während der ganzen Arbeit zuteil werden liess, ergebenst danken.