

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.

Siebzehnter Jahrgang.

Redacteur Geh. Sanitäts-Rath Dr. S. Guttman in Berlin W.

Verlag von Georg Thieme, Leipzig-Berlin.

I. Ueber Schleim und schleimbildende Stoffe.¹⁾

Von A. Kossel.

Die neueren chemischen Untersuchungen über die schleimbildenden Substanzen haben zu einer beträchtlichen Veränderung unserer Anschauungen geführt. Die Substanzen, welche man früher unter dem gemeinsamen Namen „Mucin“ zusammenfasste, haben sich als sehr verschiedenartige erwiesen, und man muss den Gedanken, dass der Bildung des Schleims im thierischen Organismus stets die gleichen Bedingungen und Substrate zu Grundeliegen, fallen lassen.

Die Schleimbildung ist ein Vorgang, der bei vielen pathologischen Processen eine bedeutende Rolle spielt, und deswegen sind die Aufklärungen, welche die Chemie über den verschiedenartigen Ursprung derselben gegeben hat, von allgemeinstem medicinischem Interesse.

Der Begriff des Schleims ist nicht immer der gleiche gewesen. Die Aerzte vergangener Zeiten, deren Aufmerksamkeit oft in hohem Grade der Schleimbildung zugewandt war, haben auch geronnene und gequollene Substanzen im allgemeinen mit dem Namen Schleim oder Phlegma bezeichnet, und vielfach hat man die Fibrinbildung mit in diesen Begriff hineingezogen.

Diejenigen Flüssigkeiten, welche man nach dem heutigen Sprachgebrauch als schleimig bezeichnet, unterscheiden sich von anderen durch eine eigenthümliche Anziehung der Theilchen unter einander. Diese Anziehung bewirkt bekanntlich, dass keine Tropfenbildung stattfindet, sondern dass die Flüssigkeit sich zu Fäden ausziehen lässt. Solche Lösungen sind durch Papier filtrirbar. Eine schleimige fadenziehende Beschaffenheit kann aber auch einem gequollenen oder unvollständig gelösten Körper zukommen, wenn dieser einen gewissen Grad von Klebrigkeit besitzt, und in diesem Falle bleibt natürlich der Schleim beim Filtrationsversuch auf dem Filter zurück. Derartige Substanzen, sei es im gelösten, sei es im ungelösten Zustande, sind nun durch das Thier- und Pflanzenreich weit verbreitet und sie mögen den allerverschiedensten physiologischen Verrichtungen dienen.

Wir fragen zunächst nach dem Ursprung des Schleims und nach seiner chemischen Natur, beide Fragen sind untrennbar. Im Pflanzenreich sind es Kohlehydrate, welche ihn bilden, und es ist beachtenswerth, dass man auch im thierischen Schleim fast stets eine Kohlehydratgruppe nachweisen kann. Aber trotzdem tragen die wichtigsten schleimbildenden Substanzen des thierischen Organismus den Charakter der Eiweissstoffe. Es sind dies die Mucine und die Nucleine. Beide gehören zu jener Körperklasse, die man als Proteide oder zusammengesetzte Eiweissstoffe bezeichnet. Diese Gruppe lenkt in neuerer Zeit immer mehr die Aufmerksamkeit der medicinischen Chemiker auf sich. Früher glaubte man die Eiweisskörper, wie sie in dem Eiweiss des Blutserums, im Eialbumin vorliegen, als die complicirtesten Objecte chemischer Forschung betrachten zu müssen, und war der Meinung, dass eine Aufklärung über die Constitution des Eiweissmoleküls gleichbedeutend sei mit einer Enthüllung der wichtigsten biologischen Probleme. Heute wird man zu der Ansicht gezwungen, dass die Verbindungen, welche im Thierkörper die wichtigste Rolle spielen, viel complicirter sind, als die genannten Eiweisskörper, da sie als Vereinigung von Eiweissmolekülen mit mannigfachen anderen Atomgruppen betrachtet werden müssen. Zu diesen Verbindungen, in denen das Eiweiss nur einen Theil des Ganzen darstellt, gehört das

Mucin und das Nuclein. Das Mucin ist ein Repräsentant derjenigen zusammengesetzten Eiweisskörper, die man als „Glyko-Proteide“ bezeichnen kann, weil sie eine Vereinigung darstellen von einem Eiweisskörper mit einem Angehörigen der Zuckergruppe, einem Kohlehydrat. Das Nuclein gehört zu einer physiologisch sehr wichtigen Körperklasse, welche alle diejenigen Substanzen umfasst, die neben dem Eiweiss noch eine phosphorhaltige Gruppe enthalten, man kann diese Substanzen mit dem Namen „Phosphor-Proteide“ bezeichnen.

Neben dem Mucin und dem Nuclein finden sich nun im thierischen Organismus noch andere eiweissartige Substanzen, deren Stellung im System der Eiweisskörper eine zweifelhafte ist.

Die Mucine galten bisher gewöhnlich als eigentliche Schleimbildner, und man war früher mit dem Namen Mucin sehr freigebig; man bezeichnete damit jeden Körper, der seiner Lösung eine schleimige Beschaffenheit ertheilt und durch Essigsäure niedergeschlagen wird. Jetzt ist dieser Begriff viel enger gefasst, man giebt ihn nur phosphorfreien Substanzen, welche bei der Zersetzung direkt in Eiweiss und Kohlehydrat zerfallen. Solche Körper finden sich sowohl in den Secreten, als auch in den Geweben vor. Diejenige Substanz zum Beispiel, welche dem Submaxillarspeichel seine fadenziehende Beschaffenheit ertheilt, ist ein echtes Mucin, ebenso findet sich Mucin in den Sehnenscheiden, im Schleimgewebe des Nabelstranges und in niederen Thieren, besonders die von den Schnecken secernirten Mucine sind gut untersucht worden. Hingegen ist der Schleimstoff der Galle, sowie der in der Synovialflüssigkeit gelöste Körper mit Unrecht als Mucin bezeichnet worden, beide gehören, wie Hammarsten erwies, zu der dritten Gruppe der schleimbildenden Substanzen.

Die Eigenschaften der echten Mucine verschiedenen Ursprungs stimmen unter einander nicht genau überein, und man wird zu der Annahme genöthigt, dass es ganze Gruppen von Mucinen giebt; Hammarsten hat sogar gefunden, dass die Weinbergschnecke allein zwei verschiedene Mucine producirt, von denen das eine vom sogenannten „Fuss“, das andere vom „Mantel“ des Thieres abgesondert wird. Alle diese Mucine haben aber die wesentlichsten Eigenschaften mit einander gemein, und diese sind folgende: Sie sind in reinem Wasser unlöslich, lösen sich in verdünnten wässerig-alkalischen Flüssigkeiten, und wenn die Menge des darin enthaltenen Alkalis nicht eine zu grosse ist, so hat diese Lösung eine fadenziehende Beschaffenheit. Sie werden alle gefällt durch Alkohol, die meisten auch durch Essigsäure¹⁾; die letztere Fällung wird aber durch die Gegenwart von neutralen Salzen, insbesondere von Kochsalz verhindert. Die bekannte Eiweissreaction mit Ferrocyankalium in essigsaurer Lösung geben die Mucine nicht. Alle Mucine tragen den Charakter von Säuren, bezüglich ihrer procentischen Zusammensetzung, ist zu bemerken, dass sie dieselben Elemente enthalten wie die Eiweisskörper, aber etwas weniger Kohlenstoff und Stickstoff.

Die Versuche über die Spaltung dieser Substanzen hat nun zu einem eigenthümlichen Resultat geführt. In den schleimigen Producten des Pflanzenreichs findet sich besonders oft als Träger dieser Eigenschaft eine Gruppe von organischen Substanzen, die man als Arabinsäuren oder Gummiarten bezeichnet. Arabinsäuren sind stickstofffreie Substanzen, die bei der Einwirkung zersetzender Agentien unter Bildung von Zucker zerfallen. Das Gummi arabicum z. B. besteht hauptsächlich aus dem Kalksalz einer Arabinsäure und ver-

¹⁾ Das „Metalbumin“ oder „Pseudomucin“ ist durch Essigsäure nicht fällbar, verhält sich aber sonst wie Mucin.

¹⁾ Vortrag, gehalten im Verein für innere Medicin.

dankt diesem die bekannte Beschaffenheit seiner Lösung. Vor längerer Zeit schon wurde man darauf aufmerksam, dass Gummarten auch in niederen Thieren vorkommen, und neuerdings machte Landwehr die Thatsache bekannt, dass ähnliche Substanzen auch in unserem Organismus eine Rolle spielen. Als nun Loebisch das Mucin der Sehnen einer chemischen Untersuchung unterwarf, fand er unter den Zerfallsproducten desselben einen Körper, welcher mit dem thierischen Gummi Landwehr's wenn auch nicht identisch, so doch nahe verwandt ist, und einen verwandten Stoff erhielt auch Hammarsten als Zersetzungsproduct von anderen Mucinarten. Es ergiebt sich also, dass derselbe Atomencomplex, der vielen pflanzlichen Producten ihre schleimige Beschaffenheit verleiht, mit geringen Abänderungen in dem molekularen Gefüge der thierischen Schleimsubstanzen wiederkehrt.

Die histologischen Untersuchungen über die schleimbereitenden Drüsen haben gelehrt, dass das Mucin sich während des Ruhezustandes der Drüse in dem Cytoplasma der Drüsenzelle aufspeichert, bei der Secretion gehen Theile der Zelle oder unter Umständen sogar ganze Zellen zu Grunde, um dann während der Ruhe wieder ersetzt zu werden. In der Zelle wird zunächst nicht das Mucin gebildet, sondern ein Stoff, welcher erst unter bestimmten Bedingungen in Mucin übergeht, eine „mucinbildende Substanz“ oder „Mucinogen“. Hammarsten hat eine derartige Substanz aus dem Mantel der Weinbergschnecke untersucht und gefunden, dass sie in ihren Eigenschaften nur wenig vom Mucin abweicht und durch die Einwirkung von Alkali in Mucin übergeführt wird.

Viel complicirtere chemische Verhältnisse treten nun bei der zweiten Gruppe der schleimbildenden Substanzen, den Nucleinen zu Tage. Diese Substanzen stehen bekanntlich in einer scharf ausgeprägten Beziehung zu einem Elementarbestandtheil der Zelle, dem Zellkern. Dass der Zellkern imstande ist, zur Bildung von Schleim Veranlassung zu geben, möchte ich an diesem Präparat demonstrieren. Ich habe aus dem Gänseblut die rothen Blutkörper isolirt und dieselben dann mit Wasser und Aether geschüttelt. Wenn man ein rothes Blutkörperchen aus dem Blut von Vögeln oder von anderen Wirbelthieren in Wasser bringt, so löst sich der Leib des Blutkörperchens auf, und es bleibt nur der Kern übrig, umgeben von einer äusserst zarten Hülle. Was ich bei der Auflösung dieser Blutkörper als unlöslichen Rückstand behalten habe, ist als ein Massenconglomerat von Zellkernen zu betrachten. Diese Kerne bilden eine gequollene Masse, die in diesem Falle durch anhaftenden Blutfarbstoff noch roth gefärbt ist, die sich aber unter günstigen Verhältnissen auch als völlig farblos zurücklassen lässt. Bringe ich nun auf diese Kernmasse eine Lösung von kohlen-saurem Natron, so quillt sie zu einem Schleim auf. Dieser Nucleinschleim unterscheidet sich vom Mucinschleim durch seine zähe Beschaffenheit, er lässt sich nicht oder nur äusserst langsam filtriren und ist sehr klebrig. Auch aus anderen kernreichen Gebilden lässt sich eine solche schleimige Masse darstellen. Die Spermatozoen entstehen bekanntlich der Hauptsache nach aus den Kernen ihrer Mutterzellen, ihr Kopf ist ein Stück Zellkern. Dementsprechend zeigen sie auch die Fähigkeit zur Schleimbildung. Ich erzeuge hier einen glasigen Schleim, indem ich das Sperma von Karpfen mit Wasser zusammenbringe. Sie bemerken, dass dieser Schleim hinsichtlich seiner Beschaffenheit in der Mitte steht zwischen einer „schleimig-fadenziehenden“ und den „gallertigen“ Massen. Andere Spermatozoen sind gegen Wasser resistent, werden aber durch Salzlösung in einen Schleim verwandelt, so wirkt z. B. Kochsalz- oder Salpeterlösung auf die Spermatozoen des Lachses.

Wir dürfen annehmen, dass unter pathologischen Verhältnissen im menschlichen Organismus die Bedingungen gegeben sein können, welche zur schleimigen Zersetzung der Zellkerne führen. Kohlen-saures Natron und Kochsalz sind im Blute gelöst, und alkalische Substanzen, besonders Ammoniak, können sich in erkrankten Theilen oft bilden.

Ich denke hierbei zunächst an den schleimigen Eiter, man hat hier wohl fälschlich von einer „schleimigen Degeneration“ gesprochen, es ist nichts als eine Quellung. Ich zweifle nicht daran, dass hierbei die eben genannten Veränderungen des Zellkerns die Hauptrolle spielen. Besonders günstig für eine derartige Umwandlung des Eiters liegen die Verhältnisse beim Blasenkatarrh. Hier können zwei chemische Agentien auf die Eiterzellen einwirken, die jede für sich schon eine schleimige Verquellung hervorrufen, erstens das Kochsalz des Harns und zweitens das durch Zersetzung des Harnstoffs gebildete kohlen-saure Ammoniak. In gleicher Weise ist die schleimige Zersetzung des Eiters in pleuritischen Ergüssen aufzufassen. Viel schwieriger ist die Beurtheilung der Frage, ob diese Vorgänge auch bei der Bildung des Sputums in Frage kommen. Die zähe Consistenz verschiedener Sputa, besonders die des pneumonischen Sputums in einem gewissen Stadium der Erkrankung, ist der eines Mucinschleims nicht ähnlich, erinnert vielmehr an das schleimig gequollene Nuclein, ausserdem ist durch die Untersuchun-

gen von Herrn M. Stadthagen, sowie meines Bruders, H. Kossel, im phthisischen und im pneumonischen Sputum vor und nach der Krise Nuclein nachgewiesen und quantitativ bestimmt worden. Die bei diesen Analysen gefundenen Mengen des Nucleins würden ausreichen, um die schleimige Beschaffenheit des Sputums zu erklären.

Wenn ich nun die Nucleine als eine der wichtigsten Ursachen pathologischer Schleimbildung bezeichnen muss, so muss ich doch hinzufügen, dass nicht alle Nucleine diese Fähigkeit zeigen, wir suchen sie zum Beispiel vergebens bei dem Nuclein, welches aus dem Hefepilz gewonnen werden kann. Ferner büssen die Nucleine, ebenso wie die Mucine bei der Einwirkung verschiedener chemischer Reagentien ihre schleimige Beschaffenheit leicht ein, in dieser Weise wirken besonders die Alkalien.

Ich habe erwähnt, dass sich bei dem Mucin ein Zusammenhang mit den Gummiarten der Pflanzen nachweisen lässt, und man kann dadurch auf den Gedanken kommen, dass vielleicht auch im Nuclein eine solche chemische Gruppe enthalten sei. Wir können ja oft beobachten, dass bestimmte physikalische Eigenschaften, z. B. die Farbe, der chemischen Verbindungen, an das Vorhandensein gewisser Atomgruppen geknüpft ist, dass alle Substanzen, welche eine solche „chromogene Gruppe“ in sich bergen, auch eine gewisse Färbung zeigen. Gibt es nun auch schleimbildende Atomgruppen, die vielen schleimbildenden Substanzen gemein sind? Ist etwa das thierische Gummi eine solche Gruppe?

Ich habe mich in letzter Zeit vielfach mit der chemischen Constitution der Nucleine beschäftigt und ich muss gestehen, dass meine Erfahrungen dieser Annahme nicht ungünstig sind, wenn sie dieselbe auch nicht beweisen. Die Gummiarten gehören bekanntlich zur Gruppe der Kohlehydrate und liefern bei der Zersetzung Zucker, und ich habe nachweisen können, dass auch die Nucleine, soweit ich sie untersuchen konnte, eine zuckerbildende Gruppe enthalten. In dieser Hinsicht würden also die Nucleine und die Mucine etwas gemeinsames in ihrer Constitution besitzen, nur ergiebt sich ein Unterschied insofern, als die Mucine bei der Zersetzung direkt in Eiweiss und Kohlehydrat zerfallen, während die Nucleine neben dem Eiweiss eine phosphorhaltige organische Gruppe enthalten — die Nucleinsäure — welche erst bei weiterer Zersetzung das Kohlehydrat liefert.

Es ist nun beachtenswerth, dass die Fähigkeit zur Schleimbildung nicht dem Eiweissantheil des Nucleins anhaftet, sondern der Nucleinsäure. Wenn man nach Miescher's Verfahren die Nucleinsäure aus den Spermatozoen des Lachses isolirt, so gewinnt man eine Substanz, welche mit Kochsalz ganz ebenso schleimig quillt, wie die ursprünglichen Spermatozoen, Miescher hat diese Schleimbildung auf einen Austausch von dem Natrium des Kochsalzes mit der an die Nucleinsäure gebundenen Base zurückgeführt. Die Schleimbildung wäre also zu erklären durch die theilweise Bildung von nucleinsäurem Natron.

Ueber die dritte Gruppe der Schleimbildner habe ich wenig zu sagen. Wenn wir einen Körper in diese Gruppe versetzen, so ist das ein Ausdruck dafür, dass wir über seine innere Natur noch sehr im unklaren sind. Diese Substanzen enthalten die Eiweissgruppe, sie sind früher vielfach als Mucine bezeichnet worden, unterscheiden sich aber von den echten Mucinen durch mehrere Eigenschaften und besonders dadurch, dass sie bei der Zersetzung nicht direkt in Eiweiss und Kohlehydrat zerfallen. Es ist damit natürlich noch nicht gesagt, dass sie nicht auch eine zuckerbildende Gruppe enthalten können, denn eine solche Gruppe ist oft schwer nachzuweisen, und es hat bei den Nucleinen auch lange gedauert, bis dieser Nachweis geglückt ist.

Es ist wahrscheinlich, dass man diese Substanzen alle als Verbindungen von Nucleinen mit Eiweisskörpern aufzufassen hat, und dass demnach bei weiteren Forschungen diese dritte Gruppe ganz verschwinden wird. Es hat sich nämlich gezeigt, dass die Schleimsubstanz der Galle, welche hierher gehört, phosphorhaltig ist, und ebenso wird auch der Synovialschleim von Hammarsten, dem besten Kenner dieser Körperklasse, zu den Nucleoalbuminen gerechnet. Aehnliche Substanzen finden sich in pathologischen Flüssigkeiten in weiter Verbreitung. Ich hatte z. B. vor einiger Zeit durch die Güte des Herrn Professor Ewald Gelegenheit, ein schleimiges pleuritiches Exsudat zu untersuchen, welches kein Mucin enthielt, wohl aber eine Substanz, welche dem Schleimstoff der Galle ähnlich war.

Ich kann mich der Ansicht nicht verschliessen, dass die Bildung des zähen Nucleinschleims von grossem Einfluss auf den Verlauf der pathologischen Prozesse ist, durch welche die Schleimbildung angeregt wird. Der zähe Schleim ist ein Product, durch welches hindurch eine Diffusion pathologischer Stoffwechselproducte kaum möglich ist, er kann also in gewisser Hinsicht einen Abschluss bewirken. Mir ist bei der Beobachtung zäh-schleimigen Eiters immer auffallend gewesen, wie lange derselbe der Fäulniss widersteht, und

ich glaube, dass diese Thatsache für die Beurtheilung seiner Bedeutung bei pathologischen Vorgängen in Erwägung zu ziehen ist.

Wir sehen, wie schleimbildende Substanzen bei niederen Thieren als Schutzmittel Verwendung finden; die Eier des Frosches sind z. B. von einer schleimigen Hülle umgeben, welche sie vor dem Eindringen schädlicher Stoffe, vor der Fäulniss der stagnirenden Gewässer schützt. Sollte nicht auch im menschlichen Organismus und speciell in den Athmungsorganen die zähschleimige Substanz einen Schutzwall bilden, welcher das Eindringen der Fäulnisserreger in die erkrankten Theile verhindert?