

Ein chemischer Kreisprozess im arbeitenden Muskel und seine Beziehungen zur Gewebsatmung.

Von

Prof. Dr. Leonhard Wacker.

(Aus dem pathologischen Institut der Universität München.)

(Eingegangen am 12. Dezember 1918.)

Unter den Anforderungen, welchen eine chemische Formulierung des Vorgangs der Gewebsatmung und speziell des intermediären Kohlehydratabbaues im Muskel gerecht werden soll, spielt wohl die Berücksichtigung der Bedeutung der anwesenden organischen und anorganischen Chemikalien eine Hauptrolle. Wünschenswert wäre es ferner, wenn bei der Aufklärung dieser chemischen Prozesse Anhaltspunkte über die Umsetzung der chemischen Energie in mechanische Arbeitsleistung gewonnen werden könnten.

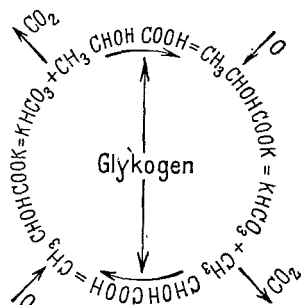
Von diesen Gesichtspunkten ausgehend, mögen vielleicht die folgenden Untersuchungen und Erwägungen zur Klärung der komplizierten Verhältnisse beitragen:

Ein bei der Arbeitsleistung sauer gewordener Muskel nimmt bekanntlich in der Ruhe wiederum die ursprüngliche alkalische Reaktion an. Er gewinnt demnach während der Erholung unter Sauerstoffaufnahme an alkalischen Stoffen. Durch diesen Wechsel der Wasserstoffionenkonzentration bei der Muskelbeanspruchung sind die sich abspielenden, zur mechanischen Arbeitsleistung führenden, chemischen Prozesse gut gekennzeichnet. Es fragt sich also, auf welche Weise aus den dem sauren Muskel zur Verfügung stehenden Chemikalien sich eine Substanz von alkalischen Eigenschaften bilden kann, und wie dieser Vorgang mit dem Muskelstoffwechsel in Einklang zu bringen ist?

Die Beantwortung dieser Fragestellung ergibt sich aus dem Verhalten der bei der Muskelarbeit gebildeten d-Milchsäure gegenüber den im Muskel vorhandenen alkalischen Salzen. Die freie Säure ist als solche nicht existenzfähig und wird sofort unter Bildung von milchsaurem Alkali neutralisiert¹⁾. Derartige Alkalisalze organischer Säuren

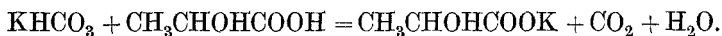
1) L. Wacker, Biochem. Zeitschr. 75 S. 121. 1916. Pflüger's Arch. Bd. 168 S. 151. 1917.

werden aber, wie schon J. Liebig u. a.¹⁾ beobachtet haben, vom Organismus unter Bildung von Alkalibikarbonat oxydiert. Für die Erklärung der Gewebsatmung in allgemeinen Umrissen sind diese beiden einfachen chemischen Reaktionen ausreichend, womit nicht gesagt sein soll, dass unter besonderen Verhältnissen noch andere zur CO₂-Produktion führende Prozesse möglich sind²⁾. Sie stellen einen Kreisprozess des Alkalis dar, welcher sich durch das nebenstehende Schema bildlich darstellen lässt und alle Bedingungen der Gewebsatmung erfüllt: Bei der Neutralisation der aus Glykogen gebildeten Milchsäure durch Alkalibikarbonat wird Kohlensäure produziert, und durch Sauerstoffaufnahme und Oxydation des gebildeten milchsauren Alkalis wird das zur Neutralisation der Milchsäure erforderliche Alkalibikarbonat wiederum regeneriert. Einer dauernden Anhäufung von Säure im Muskel oder auch im Blute wird dadurch vorgebeugt.



Die beiden in Frage kommenden chemischen Vorgänge lassen sich durch die folgenden Gleichungen darstellen:

I. Säurebildung, Neutralisation und Kohlensäureproduktion. (Arbeitsprozess.)



II. Regeneration der Alkaleszenz unter Sauerstoffaufnahme. (Erholungsprozess.)



Der in der Gleichung I dargestellte, als Arbeitsprozess bezeichnete Vorgang ist zusammen mit den beim Abbau des Glykogens frei werdenden osmotischen Kräften geeignet, die zum Betriebe des Muskels erforderliche Energie zu liefern, weil beim Zusammentreffen der Milchsäure mit dem Alkalibikarbonat die Kohlensäure innerhalb der Zellen mit explosionsartiger Geschwindigkeit gebildet werden und zur Druck-erzeugung³⁾ dienen kann.

1) J. Liebig, Ann. d. Chem. n. Pharm. Bd. 50 S. 161. 1872. — v. Meering und Zuntz, Pflüger's Arch. Bd. 32 S. 337. 1883. — Araki, Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 19 S. 455. 1894.

2) Vgl. z. B. E. Weinland, „Der Stoffwechsel der Wirbellosen“ in Oppenheimer's Handb. d. Biochem. Bd. IV. II. S. 464.

3) Vgl. dazu: Über einige Modelle zur Demonstration der Muskelkontraktion nach der Drucktheorie. Pflüger's Arch. Bd. 169 S. 492. 1917.

Nach Gleichung II wird unter Sauerstoffaufnahme und Oxydation des Alkalilaktats die Alkaleszenz, und zwar speziell das Alkalibikarbonat regeneriert und dadurch der ursprüngliche Zustand wiederhergestellt. Man kann diesen oxybiotischen Vorgang daher auch als Erholungsprozess bezeichnen.

Die beiden erwähnten Prozesse können bis zu einem gewissen Grade unabhängig voneinander verlaufen. Nach dem Arbeitsprozess gemäss Gleichung I liesse sich zuzüglich der osmotischen Kräfte die anoxybiotische Muskellarbeit erklären, wobei der Umfang der Arbeitsleistung natürlich abhängig sein würde von der Grösse des Glykogen- und Alkaleszenzdepots. Mit dem Nachweis der Möglichkeit einer Arbeitsleistung auf dieser Basis würde meines Erachtens der vielumstrittene Begriff der Sauerstoffspeicherung ¹⁾ des Gewebes hinfällig.

Der in den Gleichungen I und II zum Ausdruck gebrachte Chemismus stellt nur das Skelett des Energiestoffwechsels dar, in Wirklichkeit lassen sich diese wesentlichsten Prozesse nicht sofort erkennen, weil sich andere, der Regulation dienende chemische Vorgänge dazwischen schieben. Sie bedürfen daher einer nochmaligen Besprechung.

I. Säurebildung, Neutralisation²⁾, und Kohlensäureproduktion. (Arbeitsprozess.)

Die alkalische Reaktion des ruhenden Muskels ist auf seinen Gehalt an Dikaliumphosphat und Kaliumalbuminat zurückzuführen. Das gleichfalls anwesende Alkalibikarbonat ist als solches nicht isolierbar, doch kann man auf sein Vorhandensein schliessen wegen des Gehaltes des Muskels an sogenannter präformierter, locker gebundener Kohlensäure ³⁾. Der Grund, weshalb das Bikarbonat als solches nicht gefasst werden kann, liegt darin, dass es bei der Extraktion des Muskels mit

Die in dieser Abhandlung auf histologischen Unterlagen für das Muskelgewebe durch Modelle dargestellten Verkürzungsprinzipien lassen sich in überraschender Weise auch für das Bindegewebe an Zupfpräparaten der Pia mater bestätigen, und zwar sind es die sogenannten umspinnenden Fasern (vgl. Stöhr, Lehrb. d. Histologie 16. Aufl. S. 93), welche auf Säurezusatz unter Verkürzung dicker werden, ähnlich wie dies W. MacDougall, Journ. of Anat. and Physiol. vol. 31 p. 410, vol. 32 p. 187. 1898 am Muskel beobachtet hat. Der Vorgang bei den umspinnenden Fasern ist deshalb interessant, weil sich alle Einzelheiten der in meiner obigen Arbeit theoretisch dargestellten Modelle vor und nach der Kontraktion erkennen lassen.

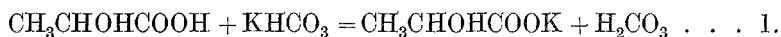
1) Vgl. dazu: H. Winterstein, Zeitschr. f. allgem. Physiol. Bd. 6 S. 322, 377. 1907; Bd. 4 S. 333. 1904.

2) Pflüger's Arch. Bd. 163 S. 499. 1916.

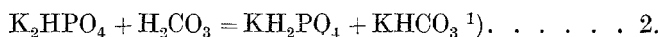
3) Biochem. Zeitschr. Bd. 79 S. 128. 1917.

heissem Wasser durch das Monokaliumphosphat und die sauren Eiweisskomponente der Albuminate unter Bildung von Dikaliumphosphat und Kaliumalbuminat unter CO_2 -Entbindung zerlegt wird.

Wenn im arbeitenden Muskel durch hydrolytische Spaltung des Glykogens Milchsäure entsteht, so erfolgt die Neutralisation derselben zunächst durch das vorhandene Kaliumbikarbonat nach folgender Gleichung:

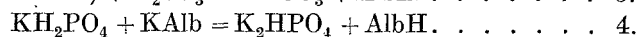
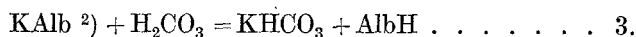


Diese in Freiheit gesetzte Kohlensäure reagiert mit dem vorhandenen Dikaliumphosphat in folgender Weise:



Es entsteht also Monokaliumphosphat, während sich Kaliumbikarbonat zurückbildet. Diese Reaktion ist je nach Temperatur und Mengenverhältnissen umkehrbar, und aus diesem Grunde steht das soeben Gesagte nicht im Widerspruch mit dem, was bezüglich der Zersetzung des Kaliumbikarbonats durch das Monokaliumphosphat beim Auskochen des Muskels mit Wasser bemerkt wurde.

Geht die Milchsäurebildung weiter, und ist der Vorrat an Dikaliumphosphat erschöpft, so kann die Kohlensäure oder das unterdessen in grösserer Menge entstandene Monokaliumphosphat eine Zerlegung des Kaliumalbuminats nach folgendem Schema herbeiführen:



Während nach Formelgleichung 3 wiederum Kaliumbikarbonat entsteht, regeneriert sich nach 4 Dikaliumphosphat, das befähigt ist, nach 2 mit Kohlensäurehydrat wieder Monokaliumphosphat und gleichfalls Kaliumbikarbonat zu bilden. Diese Prozesse können so lange weiter gehen, bis das vorhandene Dikaliumphosphat in Monophosphat und sämtliches Kalialbuminat in die freie Eiweisskomponente zerlegt ist. Die treibende Kraft zur Entziehung des Alkalis ist die Milch-

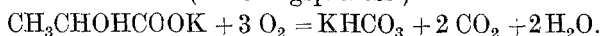
1) J. Liebig, Ann. d. Chem. u. Pharm. Bd. 50 S. 177. 1844. Bei der Keimung von kohlehydratreichen Samen zum Beispiel von Cerealien scheinen sich ähnliche chemische Vorgänge abzuspielen wie beim Muskelstoffwechsel. Es wird mit Hilfe eines diastatischen Ferments Polysaccharid (Stärke) abgebaut, sowie organ. Säure, Kohlensäure und Wärme produziert. Diese Analogie ist ferner durch das Vorhandensein derselben anorganischen Chemikalien wie Kalium-, Kalk- und Magnesiumphosphaten erkennbar. Die engen Beziehungen des Kaliumphosphats zum Kohlensäurestoffwechsel beweist auch das Vorkommen desselben in der Pflanzen- und Tierwelt an jenen Plätzen, wo Assimilation der Kohlensäure und Dissimilation der Kohlehydrate zu Kohlensäure stattfindet.

2) Alb = Eiweisskomponente der Albuminate.

säure, wodurch die Kohlensäure langsam verdrängt wird. Dadurch wird verständlich, weshalb der Muskel aktionsfähig bleibt, solange noch alkalische Salze vorhanden sind. Ist das Ende der Arbeitsfähigkeit erreicht, so befinden sich im Muskel milchsaures Kalium, Monokaliumphosphat und die freie Eiweisskomponente des Kaliumalbuminats. Diese Substanzen sind in ihrer Gesamtheit als Ermüdungsstoffe zu bezeichnen, um so mehr, als durch den Umschlag in die saure Reaktion Fermente inaktiviert werden können¹⁾. Die saure Reaktion des Muskels bei der Ermüdung beruht demnach nicht auf der Anwesenheit freier Milchsäure, sondern auf dem durch die Bildung von Milchsäure verursachten Gehalt an Monokaliumphosphat.

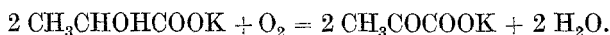
Im Gegensatz zu dem soeben besprochenen anoxybiotischen Vorgang der Neutralisation der Milchsäure verläuft der Erholungsprozess, welcher der Regeneration der Alkaleszenz und Wärmeproduktion dient, unter Aufnahme von Sauerstoff.

II. Regeneration der Alkaleszenz unter Sauerstoffaufnahme. (Erholungsprozess.)

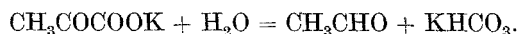


Auch die obige Formulierung des Erholungsvorganges, d. h. der Oxydation des milchsauren Kalis dient lediglich dazu, den Überblick über die in Frage kommenden Prozesse zu erleichtern. Es ist ganz unwahrscheinlich, dass die Bildung von Kaliumbikarbonat aus Kaliumlaktat direkt erfolgt, vielmehr ist anzunehmen, dass sie stufenweise über Zwischenprodukte sauren Charakters verläuft. Ein Bild, wie der Abbau allenfalls vor sich gehen könnte, ergibt sich aus folgendem Beispiel:

Das erste Stadium der Oxydation könnte die Umwandlung des Kaliumlaktats in brenztraubensaures Kalium sein:



Diese Verbindung spaltet sich gemäss C. Neuberg²⁾ durch ein als Karboxylase bezeichnetes Ferment nach folgendem Schema:



Auf diese Weise würde schon erstmalig eine Regeneration von Alkalibikarbonat unter gleichzeitiger Bildung von Acetaldehyd stattfinden. Der leichte Übergang des Acetaldehyds unter Sauerstoffaufnahme in Essigsäure ist bekannt. Die gebildete Essigsäure würde zweifellos durch das vorhandene Kaliumbikarbonat unter Kohlensäure-

1) K. Kondo, Biochem. Zeitschr. Bd. 45 S. 63. 1912.

2) C. Neuberg, Der Zuckerumsatz der Zelle. Handb. d. Biochem. von Oppenheimer. Ergänzungsbd. 1913 S. 569.

entbindung neutralisiert werden, und das weitere Problem wäre dann die Aufklärung des Oxydationsvorgangs des Kaliumacetats zu Kaliumbikarbonat. Nach Angaben der Literatur ¹⁾ ist unter den im Muskel vorhandenen flüchtigen Säuren neben Ameisensäure auch Essigsäure in Spuren nachgewiesen worden, doch gelang es mir nicht, diesen Befund zu bestätigen; dagegen lässt sich ausser der Milchsäure eine grössere Menge einer (oder mehrerer) nicht flüchtiger Säuren im angesäuerten Muskelextrakt durch Schwefeläther extrahieren. Von der Milchsäure unterscheidet sich diese Säure durch eine grössere Löslichkeit und geringere Kristallisationsfähigkeit des Zinksalzes. Der höhere Zinkgehalt dieses unbekannten Zinksalzes würde für eine Säure sprechen, welche ein C-Atom weniger enthält als die Milchsäure. Auf diese Ergebnisse hoffe ich später an anderer Stelle zurückkommen zu können.

Anhaltspunkte über die Gesamtmenge der im Muskelextrakt vorhandenen Alkalisalze organischer Säuren können noch in anderer Weise erbracht werden: Bekanntlich liefern die Alkalisalze organischer Säuren bei der Veraschung Alkalikarbonat. Diese Tatsache kann dazu dienen, aus der Alkaleszenzzunahme des wässerigen Muskelextraktes vor und nach der Veraschung die Menge der gesamten organischen Alkalisalze zu bestimmen. Die Kaliumalbuminate liefern bei der Veraschung gleichfalls Kaliumkarbonat. Da sie aber eine alkalische Reaktion zeigen und die obige Bestimmungsmethode auf der Differenz der Alkaleszenz nach und vor der Veraschung besteht, so verursacht das Vorhandensein derselben kein Hindernis. Nach der Veraschung besitzt der Muskelextrakt keine amphotere Reaktion mehr. Das gesamte Monokaliumphosphat, auf dessen Anwesenheit sich die saure Reaktion aufbaut, ist in der Hitze unter dem Einfluss des Kaliumkarbonats in Dikaliumphosphat übergegangen, und darüber hinaus ist noch eine erhebliche Menge Kaliumkarbonat (siehe umstehende Tabelle) entstanden.

Was nun die Regeneration der Alkaleszenz unter dem Einfluss des bei der Oxydation im Muskel gebildeten Kaliumbikarbonat anlangt, so kann dieselbe so erklärt werden, dass die im Abschnitt I (Arbeitsprozess) unter Nr. 2, 3 und 4 aufgeführten Reaktionen reversibel sind. Die Umkehrbarkeit dieser Vorgänge lässt sich experimentell bestätigen:

Während in der wässerigen Auskochung eines innerhalb weniger Minuten nach dem Tode entnommenen Muskels reichliche Mengen von Alkalialbuminaten gelöst sind, geht die Menge der letzteren mit zunehmender Säurebildung schon nach 3—4 Stunden auf ein Minimum

1) L. Landois' Lehrbuch der Physiologie des Menschen. 14. Aufl. Bd. II S. 491. 1916.

Beziehungen zwischen wässerigem Muskelextrakt

a) Unter normalen

Laufende Nummer und Todesursache	Wässeriger Muskelextrakt pro 100 g Muskel						Aschengehalt des aus- gekochten Muskelrück- standes (Erdphosphate) pro 100 g Muskel
	Alkaleszenz $\frac{n}{10} \text{SO}_4\text{H}_2$	Azidität $\frac{n}{10} \text{KOH}$	Summe von Alkaleszenz + Azidität $\frac{n}{10} \text{-Alkali} + \text{-Säure}$	Kaliphosphat als K_2HPO_4 be- rechnet, gewichtsanalytisch g	Trocken- gehalt des Ex- traktes g	Aschen- gehalt des Ex- traktes g	
1. Suizid	13,3	48,0	61,3	—	3,37	1,03	0,11
2. Suizid	14,6	45,3	60,0	—	3,73	0,91	0,10
3. Posttraumati- scher Hirnab- szess, Sekt. Nr. 463	13,3	46,7	60,0	—	3,43	0,84	0,08
4. Unfall	14,7	46,7	61,4	0,673	3,66	0,95	0,10
5. Eitrige Pneu- monie, Sekt. Nr. 533	12,0	46,7	58,7	0,620	3,35	0,90	0,09

b) Unter abnormen

Peritonitis und Appendektomie	34,7	37,3	72,0	—	4,48	1,00	—
Lungenabszess .	25,3	24,0	49,3	—	3,35	0,83	0,14
Tuberkulose Sta- tus puerperalis	37,3	36,0	73,3	—	3,58	0,87	0,15

zurück. Setzt man jedoch dem Muskelbrei des sauren Muskels, dessen Extrakt nur noch ganz geringe Mengen von Alkalialbuminaten enthält, vor der Auskochung Alkalibikarbonat zu, so steigt der Gehalt an Albuminaten im Extrakt sofort an. Daraus geht hervor, dass die Alkalialbuminate im Muskel unter dem Einfluss der Säurebildung zerlegt und unter demjenigen des Bikarbonats aufgebaut werden können¹⁾. In analoger Weise wird Dikaliumphosphat unter dem Einflusse von Milchsäure bzw. Kohlensäure in Monokaliumphosphat verwandelt, während Monokaliumphosphat durch Kaliumbikarbonat in Dikaliumphosphat übergehen kann. Wahrscheinlich handelt es sich

1) Die Beobachtung W. Biedermann's an den im Ruhezustand glashellen, nahezu durchsichtigen glatten Muskeln von Würmern und Mollusken, welche im Kontraktionszustand weiss und trübe sind, um bei eintretender Restitution wieder klar zu werden, lässt sich leichter durch Zerlegung der Albuminate mit Säure und Lösung der Eiweisskomponente mit Alkalibikarbonat als durch Koagulation der Eiweisskörper erklären (siehe dazu W. Biedermann, *Ergebn. d. Physiol.* Bd. 8 S. 147. 1909.

vor und nach der Oxydation durch Veraschung.
Verhältnissen.

Wasserlöslicher Teil der Asche des wässrigen Muskelextrakts pro 100 g Muskel						Unlösliches der Asche (Magnesium- phosphat)	Alkalienzunahme bei der Veraschung des Extraktes von 100 g Muskel	Gehalt von 100 g Muskel an Kalisalen organischer Säuren berechnet als Kaliumlaktat
Gesamt- alkaleszenz $\frac{n}{16}\text{-SO}_4\text{H}_2$	Karbonat- alkaleszenz $\frac{n}{10}\text{-SO}_4\text{H}_2$	Kaliumkarbo- nat durch Titration g	Phosphat- alkaleszenz $\frac{n}{10}\text{-SO}_4\text{H}_2$	Phosphate K_2HPO_4 durch Titration g	Phosphate K_2HPO_4 gewichtsanalytisch g			
60,0	29,3	0,20	30,7	0,534	—	—	46,7	0,60
56,0	25,3	0,17	30,7	0,534	—	—	41,4	0,53
60,0	29,3	0,20	30,7	0,534	0,539	—	46,7	0,60
60,0	20,0	0,14	40,0	0,696	0,683	0,014	45,3	0,58
58,7	24,0	0,17	34,7	0,604	0,628	0,023	46,7	0,60

Verhältnissen.

52,0	24,0	0,17	28,0	0,487	—	—	17,3	0,22
45,3	22,6	0,16	22,7	0,395	—	—	20,0	0,26
54,7	26,0	0,18	28,7	0,499	0,501	—	17,4	0,22

bei dieser Umkehrbarkeit um Gleichgewichtszustände bei bestimmten Mengen- und Temperaturverhältnissen. Man braucht also die erwähnten Gleichungen 2, 3 und 4 nur von rechts nach links zu lesen, um ein Bild von der Regeneration der Alkalieszenz zu haben. Nach den Gleichungen 2 und 3 findet dabei eine Kohlensäureentbindung statt. Diese und die CO_2 -Produktion bei der Oxydation des Laktats erklären die CO_2 -Abgabe des Muskels im Ruhezustande.

III. Beweisführung.

Die experimentellen Belege zu den vorausgegangenen Ausführungen sollen in diesem Abschnitt nochmals in übersichtlicher Weise zusammengestellt werden:

I. Beweise für den im Muskel stattfindenden Neutralisationsprozess der Milchsäure.

a) Im absterbenden Muskel nimmt vom Momente des Todes bis zum Eintritt der Totenstarre und darüber hinaus die Alkalieszenz,

fortwährend ab, während die Azidität dementsprechend zunimmt. Die Summe von Alkaleszenz plus Azidität bleibt jedoch, unabhängig vom Zeitpunkt der Entnahme, ungefähr gleich gross. Diese Tatsache lässt sich nur durch einen Neutralisationsprozess erklären, an dem vorzugsweise Dikaliumphosphat beteiligt ist. (Vgl. dazu Pflüger's Archiv Bd. 163 S. 499. 1916. Biochem. Zeitschr. Bd. 75 S. 112. 1916.)

b) Im Extrakte des sogleich nach dem Tode entnommenen Muskels befinden sich erhebliche Mengen von Alkalialbuminaten, während dieselben nach Eintritt der Totenstarre fast vollkommen verschwunden sind. Die postmortal gebildete Säure wird somit auch durch Alkalialbuminate unter Abscheidung der Eiweisskomponente neutralisiert. (Siehe Biochem. Zeitschr. Bd. 75 S. 118. 1916.)

c) Aus dem wässrigen Muskelextrakt lässt sich die Milchsäure nur dann mit Äther extrahieren, wenn man sie vorher durch Mineralsäure in Freiheit gesetzt hat. Die Milchsäure ist also im Muskel in Form eines Alkalisalzes vorhanden, das nur durch einen Neutralisationsprozess entstanden sein kann. (Siehe dazu Abschn. IV.)

2. Beweise für die Oxydation des milchsauren Alkalis zu Alkalibikarbonat im Muskel.

a) Die durch Milchsäure verursachte saure Reaktion des arbeitenden Muskels wird im Ruhezustand wieder alkalisch. Mithin muss im Muskel eine chemische Reaktion stattfinden, bei welcher alkalische Stoffe produziert werden. Ein solcher Stoff ist das durch Oxydation des milchsauren Kaliums entstehende Kaliumbikarbonat.

b) Führt man dem Gesamtorganismus milchsaures Alkali zu, so erscheint bei Zufuhr eines Überschusses desselben ein grosser Teil im Urin in Form von Alkalibikarbonat. Dies ist ein Beweis für die Fähigkeit des Organismus, milchsaures Alkali zu Alkalibikarbonat zu oxydieren. (Vgl. Pflüger's Arch. Bd. 165 S. 455. 1916.)

c) Die Oxydation des milchsauren Kaliums im Muskelextrakt zu Kaliumkarbonat kann auf trockenem Wege geschehen: Verbrennt man Muskelextrakt in einer Platinschale, so wird nicht nur sämtliches Monokaliumphosphat in Dikaliumphosphat übergeführt, sondern in der Asche ist weiterhin eine erhebliche Menge von Kaliumkarbonat nachweisbar. (Siehe die Tabelle im Abschnitt IV.)

d) Das milchsaure Kalium verschwindet im Muskel bei Zufuhr von Sauerstoff.

Von den zahlreichen Angaben der Literatur über das Verschwinden der Milchsäure¹⁾ im Muskel sollen nur solche erwähnt werden, bei denen die Mitwirkung von Sauerstoff hervorgehoben wurde.

1) In der Literatur ist die Annahme verbreitet, dass die saure Reaktion des Muskels von freier Milchsäure anstatt von Monokaliumphosphat

Nach Ranke, „Tetanus“ Kap. 14 S. 329, Leipzig 1865, wird die bei der anaeroben Muskelkontraktion entstehende Milchsäure, bei der normalen aeroben wieder verbraucht.

Fletcher und Hopkins, Journ. of Physiol. 35 (1907) S. 247; vgl. auch von Fürth, Probleme der physiol. und patholog. Chemie Bd. I S. 144 u. 146. 1912, haben nachgewiesen, dass die Milchsäure im Muskel nach reichlicher Sauerstoffversorgung verschwindet, während sie bei Luftabschluss wieder zum Vorschein kommt.

IV. Experimenteller Teil.

Soweit die experimentellen Unterlagen zu Abschnitt III nicht schon früher oder von anderer Seite erbracht sind, sollen diese im folgenden Kapitel ergänzt werden:

Zu III l. c. Die Milchsäure ist im wässrigen Muskel-extrakt als Kaliumsalz vorhanden. Man kann sie deshalb nur dann mit Äther extrahieren und isolieren, wenn man sie vorher durch Mineralsäure in Freiheit gesetzt hat.

Der mit der Hackmaschine zerkleinerte M. Quadriceps des Menschen wird dreimal mit Wasser ausgekocht und der filtrierte klare Extrakt viermal mit dem $1\frac{1}{2}$ fachen Volumen Äther ausgeschüttelt. Der nach dem Verjagen des Äthers verbleibende Rückstand wird nach Zusatz von Wasser mit einer Messerspitze voll (neutralreagierendem) Bleikarbonat aufgekocht, von ungelöstem Bleikarbonat heiss filtriert und in das Filtrat, das die organischen Säuren als Bleisalze enthalten müsste, Schwefelwasserstoff eingeleitet. Dabei fallen nur Spuren von Schwefelblei aus. Nach der Filtration wird durch Erhitzen der Schwefelwasserstoff aus der Lösung verjagt, mit gut ausgewaschenem Zinkkarbonat aufgekocht und das Filtrat zur Kristallisation eingedampft. Es hinterbleiben dabei nur Spuren eines Rückstandes, die mit Zinklaktat nicht identifiziert werden konnten. Daraus folgt, dass organische Säuren in dem Ätherextrakt überhaupt nicht enthalten waren. Setzt man jedoch zu dem gleichen, mit Äther behandelten Muskelextrakt Phosphorsäure bis zur deutlich kongosauren Reaktion, extrahiert nochmals viermal mit Äther¹⁾ und behandelt dann den Ätherrückstand in oben angegebener Weise mit Bleikarbonat und Zinkkarbonat, so

herrührt. Der Irrtum dürfte wohl darauf zurückzuführen sein, dass der Muskelbrei vor der Extraktion mit Äther behufs quantitativer Bestimmung der Milchsäure vielfach mit Salzsäure und Sublimat enteiwesst wird, wodurch natürlich gleichzeitig aus dem Laktat auch freie Milchsäure entsteht.

1) Die viermalige Extraktion mit Äther stellt keine Methode zur erschöpfenden Isolierung der Milchsäure dar; es sollte hier nur der Beweis erbracht werden, dass ohne Mineralsäurezusatz keine Isolierung der Milchsäure möglich ist.

fällt schon der kräftige Niederschlag von Schwefelblei mit Schwefelwasserstoff auf. Beim Eindampfen der Zinksalze kristallisiert Zinklaktat aus, während die leicht löslicheren Zinksalze einer oder mehrerer organischer Säuren in der Mutterlauge gelöst sind. Das Ergebnis zweier Versuche ist aus der folgenden Zusammenstellung ersichtlich:

Menge des extra- hierten Muskels	Volumen des wässe- rigen Muskelextrakts	Erhaltene Zinksalze ohne Säure- zusatz	bei Phosphor- säurezusatz
58,7 g	20 ccm	0,012 g (kein Zink- laktat)	0,231 g Gemisch der Zinksalze
1000 g	500 ccm	Geringe Mengen Rückstand, kein Zinklaktat	2,37 g Zink- laktat, 0,91 g andere Zink- salze der Mutterlauge.

Zu III 2c. Oxydation des milchsauren Kaliums im Muskel-
extrakte zu Kaliumkarbonat auf trockenem Wege durch
Veraschung des eingetrockneten Extraktes.

Verascht man eine bestimmte Menge eingetrockneten Muskelextrakts in der Platinschale und vergleicht die Alkaleszenz des wässerigen Auszugs der Asche mit der Alkaleszenz des Extraktes vor der Verbrennung, so lässt sich aus der Zunahme der Alkaleszenz die Menge der im Muskel vorhandenen, an Alkalien gebundenen organischer Säuren ermitteln. Die dabei gefundenen hohen Werte sind ein indirekter Beweis, dass ausser dem milchsauren Kali zum mindesten noch ein anderes Salz einer organischen Säure im Muskel enthalten ist. Um möglichst einwandfreies Versuchsmaterial zu verwenden, wurde der M. Quadriceps von Menschen, die eines gewaltsamen Todes gestorben waren, benützt. Zu diesem Zwecke wurden 30 g des in Erbsengrösse geschnittenen, fettfreien Muskels dreimal mit je 100 ccm Wasser ca. 10 Minuten lang ausgekocht und die Filtrate vereinigt. Man erhält auf diese Weise ca. 240 ccm Extrakt, den man in zwei gleiche Teile teilt. Die erste Hälfte wird behufs Titration wiederum in zwei Hälften entsprechend je 7,5 g Muskel geteilt. Zu dem einen Teil setzt man einen Tropfen Phenolphthaleinlösung und fügt behufs

Bestimmung der Azidität $\frac{n}{10}$ -Lauge zu, bis Rotfärbung eingetreten ist;

zum zweiten Teil gibt man einige Tropfen Methylrot und titriert auf $\frac{n}{10}$ -Salzsäure zur Bestimmung der Alkaleszenz, bis die gelbe Farbe in ein blaustichiges Rot umgeschlagen ist.

Setzt man zu den zur Titration verwendeten Lösungen Ammoniak und Magnesiamischung, so lässt sich der Gehalt an löslichen Phosphaten in dem Extrakte gewichtsanalytisch bestimmen. Für die folgende Tabelle wurde das Ergebnis auf Dikaliumphosphat berechnet.

Die zweite Hälfte des Muskelextraktes, entsprechend 15 g Muskel, wird in der Platinschale auf dem Wasserbad eingedampft und der Rückstand im Trockenschrank bei 105° C. getrocknet und gewogen. Man erhält dann die Gesamtmenge der wasserlöslichen Bestandteile des Muskels, die im Durchschnitt 3,6 % beträgt. Dieser Rückstand wird verascht und wiederum gewogen. Der dadurch ermittelte Aschengehalt des Extraktes beträgt ca. 0,8 % des ursprünglichen Muskels. Die Asche reagiert stark alkalisch und besteht der Hauptsache nach aus Dikaliumphosphat und Kaliumkarbonat. Sie ist aber, selbst wenn sie weissgebrannt ist, nicht vollkommen wasserlöslich. Der unlösliche Teil, bestehend aus Magnesiumphosphat, wird abfiltriert und gewogen. Die Menge beträgt ca. 0,02 % des ursprünglichen Muskels. Das Filtrat der wässrigen Lösung der Asche teilt man in zwei gleiche Teile und bestimmt in der einen Hälfte, entsprechend 7,5 g Muskel, nach Zusatz von Phenolphthalein durch Titration mit $\frac{n}{10}$ -Salzsäure unter wiederholtem Aufkochen bis zur dauernden Entfärbung das Kaliumkarbonat. Die andere Hälfte versetzt man mit Methylrot und titriert gleichfalls kochend mit $\frac{n}{10}$ -Salzsäure, bis der

Umschlag von gelb in ein bläustichiges Rot erfolgt ist. Die dadurch ermittelte Gesamtalkaleszenz ergibt den Gehalt an Dikaliumphosphat plus Kaliumkarbonat. Der Gehalt an Dikaliumphosphat berechnet sich aus der Differenz von Gesamtalkaleszenz minus der Kaliumkarbonat-Alkaleszenz. Zur Kontrolle der durch Titration gewonnenen Phosphatzahlen versetzt man die titrierten Lösungen mit etwas Ammoniak und Magnesiamischung und bestimmt auf diese Weise die Phosphorsäure nochmals gewichtsanalytisch. In der Tabelle sind die Resultate umgerechnet auf K_2HPO_4 wiedergegeben.

Die Zunahme der Alkaleszenz bei der Veraschung (ausgedrückt in Kubikzentimetern $\frac{n}{10}$ -KOH) ermittelt man durch Subtraktion der Alkaleszenz vor der Veraschung von der Gesamtalkaleszenz nach derselben. Daraus lässt sich der Gehalt des Extraktes an Kalisalzen organischer Säuren, umgerechnet auf Kaliumlaktat, feststellen. Wie die folgende Tabelle zeigt, ist der gefundene Betrag ziemlich hoch und geht erheblich über die im Muskel quantitativ nachgewiesene Milchsäuremenge hinaus. Es müssen also im Extrakte noch Alkali-

salze anderer organischer Säuren vorhanden sein, die jedoch, wie ein Versuch lehrte, mit Wasserdämpfen nicht flüchtig sind.

In der Tabelle ist ferner die Menge des bei der Veraschung entstandenen Kaliumkarbonats angegeben. Sie beträgt ca. 0,16—0,20 %. Es ist anzunehmen, dass im ausgeruhten Muskel eine diesem Karbonat äquivalente Menge Alkalialbuminat oder Alkalibikarbonat anwesend ist.

Anhang.

Während bei Tierversuchen bezüglich der postmortalen Säurebildung niemals Abweichungen beobachtet wurden, ergab sich bei den Untersuchungen des M. Quadriceps der menschlichen Leiche die interessante Tatsache, dass diese Säurebildung im Muskel nach dem Tode unter Umständen ganz oder teilweise ausbleiben kann. Soweit die untersuchten Fälle bis jetzt ein Bild gestatten, fehlt nach gewaltsamen Todesursachen, wie Selbstmord oder Unfällen, eine ergiebige Säurebildung nie; auch nach rasch verlaufenden Erkrankungen wurden normale Verhältnisse beobachtet, wobei mit „normal“ der rasche Eintritt der Säurebildung bezeichnet sein soll. Nach kachektischen Erkrankungen dagegen scheint ein Überwiegen der Alkaleszenz über die Azidität oder Übergangsstufen zu den normalen Verhältnissen, auch viele Stunden nach dem Tode, die Regel zu sein. In solchen Fällen geht dies Hand in Hand mit dem Ausbleiben oder einer geringen Intensität der Totenstarre. Der Muskel verhält sich in diesen Fällen in bezug auf das Verhältnis von Alkaleszenz zu Azidität wie ein ausgeruhter oder wie ein sofort nach dem Tode aus der Leiche eines gesunden, geschlachteten Tieres entnommener Muskel. Das Ausbleiben der Säurebildung steht wahrscheinlich mit der Abwesenheit von Glykogen¹⁾ in Zusammenhang. Im Einklang mit dem Fehlen der Säureproduktion ist der geringe Gehalt solcher Muskeln an Alkalisalzen organischer Säuren (0,22—0,26 % berechnet auf milchsaures Kalium) gegenüber dem höheren Gehalt (ca. 0,6 %) normaler totenstarrer Muskel (siehe die Tabelle). Diese Ergebnisse sollen an anderer Stelle noch eingehender besprochen werden.

Zusammenfassung.

1. Der Chemismus der Gewebsatmung des Muskels ist sehr wahrscheinlich identisch mit dem intermediären Kohlehydratabbau und der Umsetzung chemischer Energie in mechanische Arbeitsleistung.

2. Das Wesen der Gewebsatmung ist durch zwei chemische Prozesse bedingt, die zusammen einen Kreislauf des Alkalis darstellen.

1) Biochem. Zeitschr. Bd. 75 S. 122. 1916.

a) Bei dem als Arbeitsprozess bezeichneten, anoxybiotisch verlaufendem Vorgang wird Milchsäure durch Kaliumbikarbonat bzw. dessen alkalische Umsetzungsprodukte neutralisiert. Die dabei entstehende Kohlensäure kann zur Arbeitsleistung dienen.

b) Der Erholungsprozess ist dadurch charakterisiert, dass das im Arbeitsprozess entstehende milchsaure Kalium unter Sauerstoffaufnahme wieder zu Kaliumbikarbonat verbrannt wird, sodass der Prozess von neuem beginnen kann.

3. Bei der Regulation des Kreisprozesses spielen eine Reihe von umkehrbaren chemischen Reaktionen eine Rolle, an denen Dikaliumphosphat und Alkalialbuminate beteiligt sind.

4. Arbeitsprozess und Erholungsprozess können getrennt oder gleichzeitig verlaufen. Dadurch erklärt sich die anoxybiotische Muskelarbeit und die sogenannte Sauerstoffspeicherung.

5. Ermüdungsstoffe sind milchsaures Kalium, Kaliummonophosphat und die saure Eiweisskomponente der Alkalialbuminate. Im erholten Muskel befinden sich Kaliumbikarbonat, Dikaliumphosphat und Alkalialbuminate.

6. Oxydiert man Muskelextrakt durch Verbrennung, so bildet sich gleichfalls Kaliumkarbonat und Dikaliumphosphat.