

Über das Entstehen der Bernsteinsäure im menschlichen Organismus.¹⁾

Von

R. Koch in Göttingen.

Im Anschluß und als Fortsetzung der in dieser Zeitschrift Bd. 24, S. 97 und in den Nachrichten von d. königl. Gesellsch. d. Wissensch. usw. zu Göttingen 1865, S. 182 mitgeteilten Untersuchungen über die Bildung von Bernsteinsäure im tierischen Organismus einerseits aus Fett, andererseits aus Äpfelsäure unternahm ich auf Veranlassung und unter Leitung des Herrn Prof. Meißner im hiesigen physiologischen Institut Untersuchungen, welche zum Zweck hatten, zunächst die beim Hund und beim Kaninchen gemachten Erfahrungen auch am Menschen zu prüfen, sodann die Versuche über die Bildung der Bernsteinsäure im Organismus, wie aus der Äpfelsäure, auf einige andere Körper auszudehnen, welche außerhalb des Körpers unter ähnlichen Umständen, wie die Äpfelsäure, Bernsteinsäure liefern, und endlich die von Prof. Meißner schon angedeutete Vermutung zu prüfen, ob nämlich die auf Reduktion beruhende Bildung von Bernsteinsäure schon im Darmkanal vor sich geht.

Der zu untersuchende (menschliche) Harn wurde stets in derselben Weise behandelt, nämlich mit Barytwasser vollständig ausgefällt, der überschüssige Baryt mit Schwefelsäure unter Vermeidung eines Überschusses entfernt und mit Salzsäure vollends neutralisiert bis fast zur Sirupkonsistenz eingedampft. Während des Eindampfens pflegt die Flüssigkeit wieder saure Reaktion anzunehmen, welche mit Kali- oder Natronlauge aufgehoben wurde, und zwar wurde besonders am Ende des Eindampfens darauf geachtet, daß die Flüssigkeit neutral reagierte. Dieselbe wurde dann mit absolutem Alkohol ausgefällt, wobei viel Chloralkalien, harnsaurer Alkali und, wenn vorhanden, bernsteinsaures Alkali, von anhaftendem Farbstoff braun gefärbt, niederfallen. Digeriert man den Niederschlag in wenig Wasser, so lassen sich, namentlich nach dem Erkalten, die harnsauren Salze größtenteils durch Filtrieren trennen. Die braune Lösung setzt beim Eindampfen noch weiteres harnsaurer Alkali, später Chloralkalien ab.

Beim Vorhandensein von bernsteinsaurem Alkali ist dasselbe in dem konzentrierten Wasserextrakt sehr leicht an den charakteristischen Kristallisationsformen zu erkennen. Das bernsteinsaure Natron, mit welchem wir es fast immer zu tun hatten, scheidet sich aus jenem Wasserextrakt des menschlichen Harns, sehr ähnlich wie aus dem des Hundeharns, gewöhnlich in mehr oder weniger breiten, langgestreckten, spießförmigen Kristallen aus, an denen, wenn sie sich auf der Spitze stehend unter dem Mikroskop zeigen, sechs abgerundete Kanten mehr oder weniger deutlich zu erkennen sind, und welche, wenn einigermaßen reichlich vorhanden, ein dichtes unregelmäßiges Haufwerk rings

¹⁾ Zeitschrift für rationelle Medizin, 1865, Bd. XXIV.

um das mikroskopische Präparat bilden; sehr oft sind die Kristallnadeln weidenblattförmig mit einer Verdickung in der Mitte; bei reichlicher Kristallisation pflegen sich die größeren Spieße und Nadeln an den Enden mit kleineren zu besetzen. Es kamen übrigens auch Fälle vor, in denen sich das bernsteinsaure Alkali nicht in solchen gewohnten Formen aus jenem Extrakt des menschlichen Harns ausscheiden wollte, sondern unregelmäßige, fast kugelige Knollen bildete, die aber doch hier und da an zwei entgegengesetzten Punkten in zwei kurze Spitzen ausgezogen waren und dann deutliche Übergänge zu den in der Mitte verdickten lanzett- oder weidenblattförmigen Nadeln bildeten. Ist die Menge des bernsteinsauren Alkalis nicht zu klein bei der relativ bedeutenden Menge von Chloralkalien, welche neben jenem kristallisieren, so kann man leicht auf Zusatz von Salzsäure die Kristallisation der Bernsteinsäure selbst erhalten. Nur wenn eine größere dichte Masse von bernsteinsauren Alkalikristallen plötzlich von konzentrierter Säure zersetzt wird, pflegt sich die Bernsteinsäure an Ort und Stelle sofort auszuschcheiden, und dann fast immer in dünnen, mehr oder weniger geschichteten, unregelmäßig sechseitigen oder rhombischen Tafeln, die sich auch oft auf der Kante stehend zeigen; diese augenblickliche, bei der Zersetzung des Salzes an dessen Platz auftretende, sehr charakteristische Kristallisation der Bernsteinsäure ist oft, wenn nicht sehr viel Bernsteinsäure zugegen ist, nur eine vorübergehende, die sich wieder auflöst, um erst später an anderer Stelle und in anderer Weise wieder zu erscheinen. Bei dieser späteren allmählichen Ausscheidung aus jenem Extrakt, auf welche (im Sommer) oft stundenlang gewartet werden mußte, pflegt die Bernsteinsäure mehr langgestreckte, fast nadelförmige rhombische Tafeln oder Plättchen zu bilden, geschichtet, zu Büscheln vereinigt, sehr oft in der Form, wie der Querschnitt eines aufgeschlagenen Buches mit vielen, beiderseits sich aufrichtenden Blättern. Allen den verschiedenen Formen, mit welchen sich die Bernsteinsäure aus dem Harn ausscheidet, begegnet man auch leicht bei häufiger Untersuchung der Kristallisation reiner Bernsteinsäure unter verschiedenen Umständen. Sobald es die aus dem menschlichen Harn zu gewinnenden Mengen der Säure zuließen, wurde auch die Prüfung auf die charakteristischen Reaktionen derselben angestellt, so besonders die Sublimation der unzersetzten Säure beim Erhitzen ihres Salzes mit saurem schwefelsauren Kali, dabei die nicht leicht zu verkennende Wirkung ihres Dampfes auf die Nasen- und Schlundschleimhaut, die Fällung des bernsteinsauren Baryts durch Chlorbaryum mit Ammoniak und Weingeist, die Fällung des bernsteinsauren Eisenoxyds durch neutrale Eisenchloridlösung.

Im allgemeinen ist die Untersuchung des menschlichen Harns auf kleinere Mengen von Bernsteinsäure mehr erschwert, als die des Harns von Tieren, wegen der großen Menge von Chloralkalien, welche zum großen Teil mit dem bernsteinsauren Alkali durch Alkohol gefällt werden. Dieser Niederschlag verhält sich eigentümlich bei Gegenwart von bernsteinsaurem Alkali; für gewöhnlich, bei Abwesenheit von bernsteinsaurem Salz, ist er nicht sehr reichlich, körnig und trocken, bei Gegenwart des bernsteinsauren Alkalis dagegen ist er reichlicher, mehr flockig und sehr klebrig, auch dunkler gefärbt. Endlich pflegt der Alkoholniederschlag unter den Umständen, unter welchen Bernsteinsäure im Harn auftritt, auch zugleich größere Mengen von harnsaurem Alkali, als gewöhnlich, zu enthalten, namentlich dann, wenn die Bernsteinsäureausscheidung im Harn beginnt; hierauf komme ich unten zurück.

1. Versuch mit Fettdiät.

Es wurde 5 Tage lang nachmittags ein halbes Pfund Butter mit etwas Brot genossen, während sonst die gewöhnlichen Nahrungsmittel eingenommen wurden unter Ausschluß aller solcher (vegetabilischer), in denen Körper enthalten sind, von denen

man weiß, daß sie unter Umständen in Bernsteinsäure sich verwandeln können, auch wurde an den verschiedenen Tagen möglichst gleichmäßige Diät und Lebensweise eingehalten. (Diese selbstverständlichen Maßregeln wurden auch bei allen späteren Versuchen befolgt.)

Es erschien nicht notwendig, bei diesem Versuch, bei welchem es darauf abgesehen war, den Organismus für eine gewisse Zeitdauer auf größeren Fettgehalt zu setzen, sämtlichen Harn zu untersuchen: es wurde nur der über Nacht gebildete, am Morgen entleerte Harn untersucht. Vor Beginn der reichlichen Fettzufuhr enthielt der Harn keine Bernsteinsäure; an den beiden folgenden Tagen, also nach zweimaliger Einfuhr der genannten größeren Fettmenge fand sich auch noch kein bernsteinsaures Salz im Harn. Am dritten Tage und von da an zunehmend zeigte der, wie oben angegeben, hergestellte Alkoholniederschlag die vorher genannte charakteristische Beschaffenheit, und es fand sich im Harn der dritten Nacht wenig bernsteinsaures Alkali, mehr im Harn der vierten Nacht und eine bedeutende Menge in dem der fünften Nacht. Wahrscheinlich würde die Menge der Bernsteinsäure im Harn noch zugenommen haben, wenn die starke Fettzufuhr fortgesetzt worden wäre, was aber (im Sommer) wegen sich einstellender Verdauungsstörungen nicht wohl ausführbar war.

Das Ergebnis des Versuchs stimmt mit dem von Meißner und Jolly beim Hunde beobachteten überein; dem Hunde konnten relativ viel bedeutendere Fettmengen und durch weit längere Zeit fortgesetzt einverleibt werden, daher bei diesem Tiere größere Mengen von Bernsteinsäure im Harn erhalten wurden. Daß erst nach Einverleibung eines gewissen Fettüberschusses die Bernsteinsäure im Harn erschien, stimmt mit den am Hunde gemachten Erfahrungen überein.

2. Versuche mit saurem äpfelsauren Kalk.

In einem ersten Versuche wurden an zwei Tagen hintereinander abends jedesmal 20 g des äpfelsauren Kalks genommen, nachdem konstatiert war, daß der Harn unmittelbar vorher keine Bernsteinsäure enthielt. Sämtlicher Harn, nach den Tageszeiten abgeteilt, wurde untersucht. Merkliche Mengen von Bernsteinsäure erschienen erst in dem am Morgen nach der zweiten Einfuhr des Salzes entleerten Harn; im Harn des folgenden Tages fand sich viel Bernsteinsäure, deren Menge im Harn des folgenden Tages wieder abnahm.

In einem zweiten Versuche wurden auf einmal 30 g äpfelsauren Kalks abends genommen, nachdem die Abwesenheit der Bernsteinsäure im Harn vorher konstatiert war. Erst am zweiten Abend nachher erschien bernsteinsaures Salz im Harn in kleiner Menge, sehr viel fand sich in dem darauf über Nacht gebildeten, am folgenden Morgen entleerten Harn, eine geringere Menge in dem mittags entleerten Harn, und von da an konnte wieder keine Bernsteinsäure im Harn entdeckt werden.

Das Ergebnis dieser Versuche bestätigt gleichfalls für den Menschen das beim Kaninchen und beim Hunde Beobachtete (a. a. O.). Auffallend ist das verhältnismäßig späte Erscheinen der Bernsteinsäure im Harn, doch wird sich dafür unten die Erklärung mit Wahrscheinlichkeit ergeben. Dasselbe sodann, was Meißner in bezug auf die relative Menge der im Harn des Hundes nach Einfuhr von äpfelsaurem Kalk erscheinenden Bernsteinsäure hervorhob (Göttinger Nachrichten a. a. O., S. 185), muß noch mehr für den Menschen hervorgehoben werden, daß nämlich im Verhältnis zu den sehr bedeutenden Mengen der einverleibten Äpfelsäure die Gesamtmenge der Bernsteinsäure, die im Harn erschien, klein war, wie das mit Sicherheit auch ohne die vor der Hand nicht wohl ausführbaren quantitativen Bestimmungen geschätzt werden konnte. Es

scheint daher beim Menschen wie beim Hunde ein Teil der an Kalk gebunden eingeführten Äpfelsäure dasselbe Schicksal zu haben, wie die an Natron gebundene Äpfelsäure, welche, gleich anderen an Alkali gebundenen Pflanzensäuren, im Körper zu Kohlensäure verbrennt, wie das von Meißner beim Kaninchen noch besonders konstatiert wurde (a. a. O.).

Es ist nun weiter bemerkenswert, daß ebenso wie beim Hunde, auch beim Menschen dann, wenn es in der Zufuhr darauf angelegt wurde, daß Bernsteinsäure im Harn erscheinen sollte, zugleich auch viel harnsaurer Alkali erschien, wie oben schon bemerkt wurde. In einem solchen Falle habe ich die Menge der harnsauren Salze bestimmt und dieselbe 4 bis 5 mal größer gefunden, als sie um dieselbe Tageszeit in gewöhnlichem Harn zu sein pflegte; zugleich betrug die Harnstoffmenge nur 1,7%, während sie in dem entsprechenden Harn vom Tage vorher bei nahezu gleicher Menge desselben 2,4% betrug. Auf diese eine den Harnstoff betreffende Wahrnehmung soll kein Gewicht gelegt werden; die Zunahme der Harnsäure aber beim Auftreten der Bernsteinsäure zeigte sich stets, und zwar sowohl dann, wenn die Bernsteinsäure durch Oxydation von Fett entstand, als auch dann, wenn sie ihren Ursprung in Äpfelsäure hatte. Im letzteren Falle setzt das Entstehen der Bernsteinsäure einen Reduktionsprozeß voraus, und daher könnte es auf den ersten Blick rätselhaft erscheinen, daß auch unter diesen Umständen eine Vermehrung der Harnsäure auftritt, wie dann, wenn viel Fett mehr oder weniger vollständig, zum Teil zu Bernsteinsäure oxydiert wird. Die von Meißner ausgesprochene Vermutung aber, daß die Zunahme der Harnsäure darauf beruhen werde, daß eine größere Menge leichter oxydierbare Substanz im Körper ist, rechtfertigt sich auch für den zweiten Fall, eben deshalb, weil ein solches Mißverhältnis besteht zwischen der Menge der eingeführten Äpfelsäure und der der ausgeführten Bernsteinsäure, ein Mißverhältnis, welches darauf hinweist, daß viel Äpfelsäure oxydiert wird. Mit dieser Auffassung scheint es auch übereinzustimmen, daß ich die Steigerung der Harnsäuremenge besonders zu der Zeit des ersten Auftretens der Bernsteinsäure im Harn beobachtete, wie es scheint dann, wenn im Organismus das Äußerste zur Oxydation der Äpfelsäure geschehen ist, und der Rest als Bernsteinsäure zum Vorschein kommt. Hierauf wird durch die unten folgenden Beobachtungen über den Ort, wo die an Kalk gebundene Äpfelsäure in Bernsteinsäure verwandelt wird, einiges weitere Licht geworfen werden.

3. Versuche mit Asparagin.

Zu den Körpern, welche unter denselben Umständen sich außerhalb des Organismus in Bernsteinsäure verwandeln, wie die an Kalk gebundene Äpfelsäure, nämlich unter der Wirkung von Fermenten, gehört das dem Amid des Äpfelsäureradikals isomere Asparagin. Es war von vornherein sehr wahrscheinlich, daß das Asparagin diese Umwandlung auch im menschlichen Organismus (sc. Darmkanal, s. unten) erleiden würde, zumal Lehmann schon angegeben hatte, daß das eingeführte Asparagin im Harn nicht wiederzufinden sei. Ich habe statt reinen Asparagins Versuche mit Spargel angestellt, doch werden unten anderweitige Versuche mit reinem Asparagin berichtet werden, welche eine hier etwa empfundene Lücke vollkommen ausfüllen.

Nachdem mittags ein Pfund Spargel gegessen war, erschien am Abend des folgenden Tages bernsteinsaures Alkali in reichlicher Menge; in dem über Nacht gebildeten Harn fand sich eine noch größere Menge. In der folgenden Harnportion fehlte die Bernsteinsäure ebenso, wie sie vor dem Spargelgenuß und in dem in den ersten 24 Stunden nach dem Genuß desselben entleerten Harn gefehlt hatte. In einem zweiten Versuch fand sich gleichfalls etwa 36 Stunden nach dem Spargelgenuß reichlich Bernsteinsäure im Harn; die Dauer des Vorkommens konnte diesmal nicht bestimmt werden.

Wie schon bemerkt, kann mit Rücksicht auf den unten berichteten Versuch mit reinem Asparagin nicht daran gezweifelt werden, daß die nach Spargelgenuß reichlich im Harn erscheinende Bernsteinsäure zum größten Teil wenigstens aus dem Asparagin entsteht; da aber in dem Spargel auch Äpfelsäure (in geringer Menge) enthalten ist, so könnte, falls diese an Kalk gebunden ist, ein kleiner Teil der Bernsteinsäure auch von dieser herrühren.

Das Asparagin kommt, wie bekannt, unter den als Nahrungsmittel gebrauchten Vegetabilien auch in der Kartoffel und in der Schwarzwurzel (*Scorzonera hispanica*) vor, und es ist daher zu erwarten, daß nach Genuß derselben, so wie auch nach dem der Althäawurzel, Bernsteinsäure im Harn erscheint. Da die Kartoffel meistens zur täglichen Nahrung gehört, so sollte die Bernsteinsäure auch sich meistens im Harn finden: wahrscheinlich aber gehört die Einfuhr einer größeren Quantität Kartoffeln dazu, um einen merklichen Gehalt an Bernsteinsäure in den Harn zu liefern; ich habe darüber keine Versuche angestellt.

Wenn Bernsteinsäure aus Fett entsteht, so liegt ein Oxydationsprozeß vor, wie denn durch Behandeln mit Salpetersäure Bernsteinsäure aus verschiedenen Fettsäuren dargestellt wird. Daß die Bildung der Bernsteinsäure aus Fett im tierischen Körper, sofern dies ein Oxydationsprozeß ist, im Blute oder innerhalb von Geweben stattfindet, als ein eigentlicher Stoffwechselprozeß unter Mitwirkung der roten Blutkörper, wird kaum einem Zweifel unterliegen. Dagegen beruht die Bildung der Bernsteinsäure aus Äpfelsäure, so wie aus Weinsäure auf einem Reduktionsprozeß, welcher entweder direkt durch ein reduzierendes Agens, Jodwasserstoff, eingeleitet werden kann, oder aber, wie früher bekannt wurde, bei Gegenwart faulender Eiweißkörper stattfindet, vorausgesetzt, daß die Säure an Kalk gebunden ist, unter denselben Umständen, unter denen auch fumarsaurer und maleinsaurer Kalk unter Wasserstoffaustritt Bernsteinsäure liefern, so wie auch das Asparagin. Es lag deshalb in der Tat die von Meißner ange deutete Vermutung nahe, es möchte die nicht auf Oxydation beruhende Bildung von Bernsteinsäure im Organismus schon im Verdauungskanal stattfinden.

Zur Prüfung dieser Vermutung wurden mit einigen hierher gehörigen Körpern Verdauungsversuche angestellt mit künstlichem Magensaft teils unter Zugabe von zu verdauendem Eiweiß, teils ohne solches. Das Pepsin war in Verein mit 0,2% Salzsäure sehr kräftig wirksam zur Verdauung von Eiweißkörpern. Die Gemische wurden in der Brutmaschine 24 Stunden und länger bei etwa 37° C digeriert, dann filtriert, neutralisiert, wobei das aus zugegebenem Eiweiß gebildete Parapepton gefällt wurde; das neutrale Filtrat wurde eingedampft, mit Alkohol gefällt und der Niederschlag auf bernsteinsaures Alkali geprüft.

1. Versuche mit saurem äpfelsauren Kalk.

Das dem Gemisch beigegebene Eiweiß wurde nicht so reichlich verdaut, wie es derselbe künstliche Magensaft ohne Beimischung des äpfelsauren Kalks tat, offenbar infolge davon, daß an die Stelle eines Teiles der freien Salzsäure Äpfelsäure getreten war. Nach der 24stündigen Digestion wurde das Filtrat mit Kali neutralisiert, im konzentrierten Filtrat mit Alkohol ein Niederschlag erhalten, aus dem, in Wasser gelöst, bernsteinsaures Kali in dünnen Plättchen in großer Menge kristallisierte, aus welchen auf Zusatz von Salzsäure die schönsten Bernsteinsäurekristalle erhalten wurden.

Es wurden noch zwei Versuche mit äpfelsaurem Kalk angestellt, der eine unter Zugabe von Eiweiß, der andere ohne dasselbe, um zu sehen, ob das Stattfinden von

Eiweißverdauung von Einfluß auf die Umwandlung der Äpfelsäure sei. Die Konstitution des künstlichen Magensaftes war natürlich in beiden Versuchen genau gleich, sowie auch die Menge desselben und des äpfelsauren Kalks. Die nach 18stündiger Digestion vorgenommene Untersuchung ergab Bernsteinsäure in beiden Versuchen, mehr jedoch da, wo zugleich Eiweiß verdaut wurde.

Aus diesen Versuchen geht also hervor, daß das Magensaftferment für sich allein auf die Äpfelsäure wirkt, daß aber bei Gegenwart eines durch das Ferment in Umwandlung, Verdauung, versetzten Eiweißkörpers die Wirkung noch energischer erfolgt.

2. Versuche mit weinsaurem Kalk.

Da mit der Weinsäure, die zu der Bernsteinsäure in sehr ähnlicher Beziehung steht, wie die Äpfelsäure, kein Einverleibungsversuch angestellt worden war, so sollte ein Versuch mit künstlichem Magensaft zugleich einen Versuch jener Art ersetzen. Der weinsaure Kalk wurde mit dem, wie früher aus Pepsin und 0,2% Salzsäure bestehenden künstlichen Magensaft unter Beigabe von Eiweiß 36 Stunden lang digeriert. Der schwer lösliche weinsaure Kalk hatte sich nicht vollständig aufgelöst; das Eiweiß war größtenteils verdaut. In Lösung fand sich reichlich Bernsteinsäure.

3. Versuche mit Asparagin.

Es wurden zunächst wieder zwei Versuche nebeneinander angestellt, beide ganz gleichmäßig bis auf den Unterschied, daß dem einen Gemisch Eiweiß zugegeben wurde, dem anderen nicht. Nach 20stündiger Digestion fand sich in der Flüssigkeit, in der zugleich Eiweiß verdaut worden war, kein Asparagin mehr, dagegen viel Bernsteinsäure; in der anderen Flüssigkeit, welcher kein Eiweiß zugegeben war, fand sich sogar nach länger fortgesetzter Digestion noch Asparagin, daneben auch Bernsteinsäure. Hier zeigte sich also wieder, wie beim äpfelsauren Kalk, sehr deutlich die Wirkung davon, daß das Magenferment in die Lage versetzt worden war, seine Hauptwirkung, Umwandlung, Verdauung eines Eiweißkörpers auszuüben: in diesem Falle ging die Umwandlung des Asparagins viel rascher vor sich, als wenn das Magenferment allein auf das Asparagin wirkte.

Da bekanntlich das Magenferment, sofern darunter die auf Eiweißkörper wirksame Substanz verstanden wird, nicht durch das Pepsin für sich allein gebildet wird, sondern durch Pepsin und Salzsäure (welche letztere einigermaßen durch einige andere Säuren ersetzt werden kann), so konnte die Frage entstehen, ob zur Einleitung der hier interessierenden, zur Bernsteinsäurebildung führenden Umwandlungen vielleicht das Pepsin für sich allein, ohne Säure, auch schon geschickt sei. Asparagin eignet sich für einen darauf bezüglichen Versuch. Ich habe denselben angestellt: es wurde Asparagin mit wässriger Pepsinlösung digeriert, und es entstanden große Mengen von Bernsteinsäure. Das Pepsin erwies sich also hier für sich allein als ein zur Umwandlung des Asparagins höchst wirksames Ferment. Es konnte wegen der bei der Digestion entstandenen trüben Beschaffenheit der Flüssigkeit der Zweifel entstehen, ob es sich nicht vielleicht einfach um Fäulnis des Pepsins handelte, so daß die Umwandlung des Asparagins doch nicht einer besonderen Wirkung des Pepsins als solchen zuzuschreiben gewesen wäre, indessen wurde dieser Verdacht sofort beseitigt durch das Resultat eines zugleich mit jenem angestellten Versuchs, in welchem Asparagin mit Speichel digeriert worden war. Hier nämlich war entschieden faulige Zersetzung eingetreten und dennoch fand sich sehr viel unverändertes Asparagin, nur sehr wenig Bernsteinsäure.

Für die Vorgänge im Organismus wird die zuletzt erörterte Frage natürlich nicht praktisch; denn im Magen ist unter normalen Verhältnissen das Pepsin stets von freier Säure begleitet, und die vorhergehenden Versuche zeigen, daß unter diesen Umständen und ganz besonders sofern zugleich der eigentliche Verdauungsprozeß im Magen im Gange ist, die an Kalk gebundene Äpfelsäure und Weinsäure so wie das Asparagin sehr leicht die Umwandlung in Bernsteinsäure erleiden.

Es kann somit wohl als erwiesen angesehen werden, daß die im tierischen Körper stattfindende, auf Reduktion beruhende Bildung der Bernsteinsäure aus Äpfelsäure (und Weinsäure) sowie die Bildung derselben aus dem Amid des Äpfelsäureradikals, des Asparagins, im Magen, im Darmkanal schon stattfindet.

Es ergibt sich nun auch, worauf oben verwiesen wurde, mit Wahrscheinlichkeit die Erklärung dafür, daß in den beim Menschen angestellten Versuchen die Bernsteinsäure verhältnismäßig so spät nach dem Genuß der Muttersubstanzen, und bei Äpfelsäuregenuß in verhältnismäßig so kleiner Menge im Harn erschien, namentlich auch gegenüber dem rascheren Auftreten bei Tieren. Die Tiere, besonders auch der Hund, hatten den äpfelsauren Kalk zugleich mit einer reichlichen Mahlzeit einverleibt erhalten, während ich die Äpfelsäure abends nach einer äußerst mäßigen Mahlzeit einführte. Beim Hunde kam also die Äpfelsäure sofort unter die der Umwandlung in Bernsteinsäure günstigsten Bedingungen, während in meinem Magen die Bedingungen dazu viel ungünstiger waren. Es ist mit Sicherheit anzunehmen, daß im ganz nüchternen Zustande die Umwandlung im Magen gar nicht stattfindet. Wenn nun demnach der äpfelsaure Kalk nach der Einfuhr großenteils wahrscheinlich zunächst unverändert blieb, vielleicht erst bei der nächsten reichlichen Mahlzeit die Bernsteinsäurebildung wesentlich stattfand, so würde sich das späte Erscheinen der letzteren im Harn erklären, und wenn man weiter annimmt, daß inzwischen der äpfelsaure Kalk zum Teil Gelegenheit fand, allmählich den Kalk gegen Alkali auszutauschen, in welchem Falle Aufsaugung des leicht löslichen Salzes stattgefunden haben würde, so würde sich erklären, wie ein großer Teil der Äpfelsäure der Umwandlung in Bernsteinsäure entging, wahrscheinlich oxydiert wurde, weil die an Alkali gebundene Äpfelsäure im Körper der Oxydation unterliegt. Eine merkliche Wirkung solcher Oxydation auf die Reaktion usw. des Harns kann nicht erwartet werden, weil die vorausgesetzte Bildung von äpfelsaurem Alkali jedenfalls nur nach und nach bei Kleinem stattfinden konnte.
