

in geringen Mengen als normaler Bestandtheil des Harns ausgeschieden wird, mithin als constanter Bestandtheil desselben zu betrachten ist; in wieweit hier die verschiedenen Nahrungsmittel eine wichtige Rolle spielen, müssen weitere Untersuchungen erst lehren.

## II.

### Ueber specifisch wirkende Körper des natürlichen und künstlichen pancreatischen Saftes \*).

Von Alex. Danilewsky, pract. Arzte aus Charkow.

#### I.

**D**ie Absicht dieses Aufsatzes ist zu zeigen, dass sowohl im natürlichen, als auch im künstlichen pancreatischen Saft jede specifische physiologische Wirkung dieses Saftes an besondere Körper gebunden ist und dass einige von diesen Körpern, ohne ihre Eigenschaften zu verlieren, mehr oder weniger rein darstellbar sind.

Aber bevor ich zu dem eigentlichen Gegenstande komme, muss ich noch die früheren Meinungen darüber in Betracht ziehen.

Zuerst wende ich mich zu der chemischen Constitution des der Untersuchung unterworfenen natürlichen pancreatischen Saftes. Abgesehen von den mineralischen Bestandtheilen, haben Tiede-

\*) Meine Untersuchungen sind im Laufe des Wintersemesters im chemischen Laboratorium des pathologischen Instituts zu Berlin ausgeführt.

Ich halte es für meine Pflicht, Herrn Dr. Kühne für seine mir mit Wort und That bewiesene Freundlichkeit, öffentlich meinen wärmsten Dank auszusprechen.

Meine Untersuchungen sind keinesweges so weit geführt worden, dass ich dem Leser eine abgerundete Antwort über die ganze Gruppe der innig verbundenen Fragen, welche hierher gehören, hiermit liefern könnte. Vielmehr will ich vorläufig — von manchen Umständen in der Fortsetzung meiner Arbeiten verhindert — nur das veröffentlichen, was die bis jetzt gemachten Untersuchungen mitzutheilen erlauben.

mann und Gmelin, Frerichs, C. Schmidt und Kröger, Bernard darin einen organischen Körper gefunden, welcher in manchen Reactionen dem Albumin, in anderen dem Casein ähnlich ist. Er coagulirt nämlich beim Erhitzen seiner Lösung auf 72° C., wird niedergeschlagen von Salzen der schweren Metalle, durch starke Mineralsäuren, Alkohol und, entsprechend dem Casein, durch Essigsäure. Der ganze Unterschied, auf welchem die Auffassung dieses organischen Körpers als eines specifischen Stoffes beruht, besteht darin, dass er, nachdem er durch Alkohol niedergeschlagen ist, sich wieder in Wasser auflöst.

Ich sehe in dieser Reaction keinen genügenden Unterschied von Albumin.

Es ist bekannt, dass es mehrere Modificationen von Albumin giebt, welche diese Reaction immer zeigen; dazu gehören Paralbumin und Metalbumin. Ferner habe ich mehreremal beobachtet, dass gewöhnliches Serumeiweiss, wenn es durch 50 pCt. Alkohol aus seiner wässerigen Lösung gefällt wird, nach der baldigen Entfernung des Alkohols sich fast gänzlich in warmem Wasser auflöst. Dagegen wird dies nicht geschehen, wenn absoluter oder starker Alkohol gebraucht war und, was wichtig ist, wenn der Niederschlag einige Zeit unter Alkohol gelegen hatte. Endlich habe ich mich überzeugt und werde dies auch weiter unten darlegen, dass der mittelst starken Alkohol niedergeschlagene organische Körper des pancreatischen Saftes, nachdem er sich unter Alkohol einige Zeit befunden hat, sich nicht wieder vollständig in Wasser auflöst; und dieser Rückstand besteht aus gewöhnlichem Albumin, während die wässrige Lösung die specifischen Reactionen zeigt.

Gestützt auf diese angeführten Thatsachen, glaube ich, dass man keinesweges berechtigt war, den ganzen organischen Körper als specifischen, als „Pancreatin“ zu bezeichnen. Da aber Bernard und Andere beobachtet haben und mein eben angeführter Versuch deutlich zeigt, dass die wässrige Auflösung des niedergeschlagenen Körpers die physiologischen Reactionen des eigentlichen Saftes ankündigt, so muss man zugeben, dass wirklich „Pancreatin“ im Niederschlage vorhanden ist und dass die Wiederlöslichkeit im Wasser, nach dem Ausfallen selbst durch starken

Alkohol ihm auch zukommt, dass er aber nicht die ganze Masse der organischen Bestandtheile des Saftes ausmacht und dass auf ihn die gewöhnlichen, oben angeführten Eiweissreactionen vielleicht nicht passen. Mit Casein kann der organische Körper des Saftes nicht verwechselt werden, wenn man nur die Temperatur ins Auge fasst, bei welcher die beiden Stoffe gerinnen.

Aus dem Gesagten geht hervor, dass nicht das reine Pancreatin gesehen wurde und dass man, in Folge dessen, auch immer bei den ihm zugeschriebenen Reactionen zweifeln muss.

Viel weiter ist man mit der Untersuchung der physiologischen Reactionen des pancreatischen Saftes gekommen. Von jeher war es bekannt, dass das Secret der Bauchspeicheldrüse sehr energisch Stärke in Zucker umwandelt. Später ist es gelungen, festzustellen, dass dasselbe Secret das Vermögen besitzt, neutrale Fette zu emulgiren und, was noch wichtiger ist, in Glycerin und die entsprechende fette Säure zu zerlegen. Endlich haben manche Beobachter dem Saft eine dritte Eigenschaft zuerkannt, nämlich, dass er coagulirte Eiweissstoffe auflöse. Die erste Reaction war bald allgemein anerkannt worden. Gegen die zweite und dritte haben sich mehrere Stimmen erhoben, besonders aber gegen die dritte.

Hinsichtlich dieser dritten behaupteten Eigenschaft des pancreatischen Saftes, coagulirtes Eiweiss aufzulösen, theilen sich die Physiologen in zwei entgegengesetzte Meinungen. Während Corvisart, Meissner, Bernard behaupten, dass dieses Vermögen, unter gewissen Umständen, dem natürlichen Saft eigen ist und dass der ganze Vorgang normaler Weise auch im Darmkanal zu Stande komme, sind Funke, Skrebitzki, Keferstein und Hallwachs der Meinung, dass das Auflösen von Fibrin oder anderen Eiweissstoffen im pancreatischen Saft auf einer Art von Zerfliessen nach eingetretener Fäulniss beruhe. Aber damit sind die Meinungen noch nicht erschöpft. Wenn Meissner und Bernard dem Saft die auflösende Kraft für Eiweissstoffe nicht ganz absprechen, so behauptet der Erstere, dass der Saft nur in saurerer Flüssigkeit dies zu bewirken vermöge, und nach Bernard vermag es der normale nicht allein, sondern nur im Gemenge mit Galle und dem Secret der Brunner'schen Drüsen des Duodenums. Also

bleibt Corwisart allein mit seiner Behauptung, dass der natürliche und künstliche Saft Eiweissstoffe in säurerer, neutraler und alkalischer Lösung verdaue.

Mit keiner der angeführten Meinungen kann ich übereinstimmen.

Ich brauche kaum zu erwähnen, wie schwierig es ist, das normale Secret zu gewinnen, wie leicht es sich zuweilen schon nach wenigen Stunden zersetzt und dabei einige Eigenschaften einbüsst. Solche Umstände haben Corwisart gezwungen, seine Versuche anstatt des natürlichen, mit dem künstlichen Pancreassaft anzustellen. Den letzten Umstand aber haben Corwisart's Gegner benutzt, um seine Resultate, die er auch für den natürlichen Saft gelten lässt, zu widerlegen. In der That haben sie theilweise Recht. Denn, wenn auch der künstliche Saft vermuthlich alle Bestandtheile enthält, welche im natürlichen vorkommen und wahrscheinlich sogar noch mehrere andere, die aus der Drüsensubstanz in den natürlichen Saft nicht übergehen, so können doch die Eigenschaften und auch die physiologischen Reactionen etwas Verschiedenes darbieten. Aber dieser Einwand gegen das Infusum beweist auch factisch nichts gegen die von Corwisart ermittelten Resultate, soweit sie sich auf den künstlichen Saft beziehen. Allerdings hat Corwisart in der neuesten Zeit seine Behauptung über die Verdauung der Eiweisskörper im pancreatischen Saft auch durch Versuche mit natürlichem Secret gestützt.

Aus dem Gesagten geht hervor, dass man dem natürlichen und künstlichen pancreatischen Saft, mehr oder weniger einstimmig, hauptsächlich drei physiologische Reactionen zugeschrieben hat: a) das Umwandeln der Stärke in Zucker (und weiter in Milchsäure und Buttersäure); b) das Emulgiren und Zerlegen von neutralen Fetten und c) das Verdauen von coagulirten Eiweissstoffen.

Es ist eigenthümlich, dass drei so ganz verschiedene Wirkungen einem einzigen Secret zukommen; aber es ist noch eigenthümlicher, dass man alle diese Wirkungen durch einen einzigen Fermentkörper, das „Pancreatin“ herbeiführen liess.

Die vortrefflichen Untersuchungen von Brücke \*) über das

\*) Sitzungsber. d. mathem.-naturw. Classe der kais. Akademie der Wissenschaft. Bd. XLIII. Wien.

Pepsin des Magensaftes, eine neue Methode seiner Darstellung, die Entdeckung, zufolge welcher Pepsin fast gänzlich aus der Gruppe der Eiweisskörper entfernt worden ist, alles dies hat ein neues Licht auf die chemischen und physiologischen Eigenschaften des Magensaftes geworfen und musste auch für die übrigen Verdauungsflüssigkeiten ähnliche Versuche anregen. Der Analogie nach schien es möglich, mittelst seiner Methode einige gute Resultate für den Bauchspeichel zu erzielen, d. h. vielleicht auch das räthselhafte „Pancreatin“ darzustellen. Es verfloss jedoch längere Zeit, bevor ich zu der Ueberzeugung kam, dass ich mittelst einer Fistel nicht die nothwendige Quantität von normalem natürlichen Saft bekommen würde. Mit getäuschter Hoffnung nahm ich zum Infusum meine Zuflucht. Ich muss hinzufügen, dass für eine alkalische Flüssigkeit, wie ein Pancreasinfus, die ganze Brücke'sche Methode nicht anwendbar ist, da sie zur Verarbeitung saurerer Flüssigkeiten construirt ist. Aus diesem Grunde habe ich nur den zweiten Theil der Methode, d. h. das Verarbeiten der gegebenen Flüssigkeit mit Cholesterinlösung u. s. w. gebraucht. Analog dem Pepsin, habe ich auch „Pancreatin“ auf den kleinen Partikelchen des sich niederschlagenden Cholesterin zu bekommen gehofft. Nachdem ich das Zusammenmischen von Cholesterinlösung und pancreatischem Infus und sodann einen feinen Niederschlag herbeigeführt hatte, wurde der letzte abfiltrirt, mit verdünntem Spiritus ausgewaschen und zwischen Fliesspapier ausgepresst. Der trockene Rückstand wurde theils mit sehr verdünnter Natronlauge ausgelaugt, theils in Wasser zertheilt und das Cholesterin mittelst grosser Portionen von Aether ausgezogen. In beiden Fällen blieben zwei wässrige Lösungen zurück, in welchen das gesuchte „Pancreatin“ sein musste, wenn es überhaupt durch das ausfallende Cholesterin niedergerissen war. Für das beste Criterium zur Ermittlung des „Pancreatins“ prüfte ich seine unwiderlegliche Wirkung auf Stärkemehlkleister. Aber zu meinem Leidwesen wirkten diese wässrigen Flüssigkeiten sehr träge, während das ursprüngliche Infus momentan Stärke in Zucker umwandelte. Dieses Resultat hat mich jeder Hoffnung beraubt, jemals das reine „Pancreatin“ darzustellen; und zugleich zeigte es, dass die wirksamen Principien in dem Filtrate des Cholesterin-

niederschlags geblieben sind. Und in der That äusserte das Filtrat, trotz dem Vorhandensein von Aether und Alkohol, eine energische Wirkung auf Stärke. Aus Vorsicht prüfte ich jedoch die wässerigen Auflösungen des Cholesterinniederschlags und sein Filtrat nicht allein auf Stärke, sondern auch auf Fibrin und neutrale Fette. Diese Vorsicht wurde aber auch glänzend belohnt.

Als ich einmal nach der erwähnten Methode ein frisches Infus eines Hundepancreas verarbeitete, bekam ich die beiden oben genannten Flüssigkeiten, eine nach dem Abfiltriren des Cholesterinniederschlags aus dem Infuse (und Entfernung des Aethers und Alkohol unter der Luftpumpe) und die zweite nach dem Auflösen eines Theiles des Niederschlages in Wasser. Bei den angestellten Proben dieser Flüssigkeiten mit Stärkekleister, neutralen Fetten und Blutfibrin bemerkte ich, dass die erste energischer als die zweite auf Stärke wirkte, die zweite aber besser als die erste Fibrin auflöste. Es ist wahr, dass der Unterschied in dem Auflösen des Fibrins in beiden Flüssigkeiten nicht sehr gross war, aber doch bemerklich genug, um eine Erklärung des Vorgangs zu erfordern. Bei Wiederholungen des Versuches erhielt ich immer dasselbe Resultat. Ich stellte mir vor, dass im künstlichen Saft des Pancreas nicht ein, sondern zwei specifische Körper sich befänden, und dass einer von diesen, nämlich der auf Fibrin wirkende, von den feinen Partikelchen des sich niederschlagenden Cholesterins in erheblicher Menge niedergerissen würde, während der auf Stärke wirkende meistens in der Flüssigkeit bleibt. Ich habe so wiederholte Male dasselbe Resultat in mehr oder weniger reiner Form beobachtet, dass diese Ansicht bald in eine feste Ueberzeugung überging. Aber gerade hier erwies sich, dass diese Methode, trotz einiger neuen Abänderungen und Cautelen nichts Neues zu geben im Stande ist, als nur einen noch schärferen Unterschied in der Wirkung beider Flüssigkeiten auf Fibrin und Stärke.

Nur in der allerneuesten Zeit ist es mir gelungen, eine Methode aufzufinden, vermittelst deren ich dem Ziel viel näher gekommen bin.

Beim Niederreißen von Substanzen aus ihren Lösungen durch Erzeugung eines indifferenten Niederschlags in diesen Lösungen,

kommt es hauptsächlich auf die physikalischen Eigenschaften des Niederschlags an. Er muss voluminös, porös, fein zertheilt und weich sein. Der Cholesterinniederschlag, erzeugt beim Zusammenmischen seiner alkoholisch-ätherischen Lösung mit Wasser, besitzt in der That einige dieser Eigenschaften. Aber mir schien, dass der Niederschlag, welcher durch Wasser im dickflüssigen Collodium erzeugt wird, noch geeigneter für denselben Zweck sein würde, da der anfangs voluminöse, gallertartige Kuchen nach dem Verdunsten von Aether sich stark zusammenzieht und dabei aus der Flüssigkeit alles aufnimmt, was er aufzunehmen im Stande ist. Und in der That bringt Collodium im pancreatischen Infuse einen sehr schönen, halbdurchsichtigen, voluminösen, weichen und klebrigen Niederschlag hervor, welcher beim freiwilligen Verdunsten des eingeschlossenen Aethers und gleichzeitigem Mischen mittels eines Glasstabes, sich in weisse compacte Flocken zusammenzieht. Dieser Niederschlag zwischen Fliesspapier getrocknet, löst sich wieder in Aether mit etwas Alkohol absolutus auf, wenn auch langsamer als die gewöhnliche Collodiumwatte. Nachdem die Lösung beendet ist, bekommt man eine sehr trübe Flüssigkeit, in welcher ungelöste Partikelchen zurückbleiben, die am folgenden Tage, beim ruhigen Stehen der Flüssigkeit, als ein gelber Bodensatz erscheinen. Wenn man die überstehende Flüssigkeit abgiesst, den Niederschlag mit Aether auswäscht und unter der Luftpumpe trocknet, so bekommt man eine gelbe Masse, die sich grösstentheils in kaltem Wasser leicht auflöst und bei neutraler oder alkalischer Reaction, bei geeigneter Temperatur, binnen einer Stunde und sogar noch schneller, eine compacte Fibrinflocke ohne eine Spur zu hinterlassen, auflöst. Auf Stärkekleister wirkt diese Lösung auch, aber auffallend langsam. Dies war das erste bessere Resultat mittelst Collodium erlangt.

Nach wiederholten Malen ist es mir gelungen, die Methode so weit zu bringen, dass sie im Stande ist, einen specifischen Stoff aus dem künstlichen Pancreassaft zu liefern, welcher auf Fibrin nur auflösend wirkt, und auf Stärke und neutrale Fette gar nicht.

Zu dem Zwecke muss man zuvörderst einen frischen, normalen künstlichen Pancreassaft bereiten. Ich halte für normal einen

solchen, dessen Bereitungsart keine Vermuthung von einer Zersetzung seiner Bestandtheile zulässt. Obgleich das Pancreasgewebe sich wirklich viel rascher zersetzt als alle übrigen, so muss man doch diesen Umstand nicht zu weit übertreiben. Der normale künstliche pancreatische Saft, falls die Drüse, aus welcher er bereitet ist, frisch und in der günstigen Zeit, also nach Corwisart in der 6—7 Stunde nach dem Essen aus dem Thiere entnommen war, muss alle chemischen Bestandtheile enthalten, die in dem natürlichen vorkommen.

Ich bereite mir einen künstlichen Saft folgendermaassen. Die frisch ausgenommene Drüse eines Hundes wird in kaltes Wasser auf eine halbe Stunde gelegt, um das Blut möglichst zu entfernen. Das Wasser muss gewechselt und die Drüse mit der Hand zusammengedrückt werden. Hierauf wird die Drüse schnell zerhackt und tüchtig mit chemisch reinem Sande in einem grossen Mörser möglichst fein zerrieben. Dann wirft man die ganze Masse in ein Becherglas, übergiesst sie mit einem Wenig Wasser und digerirt sie in einem Wasserbade bei 20—30° C. eine oder zwei Stunden, unter öfterem Rühren mit einem Glasstabe. Sodann filtrirt man sie durch einen Spitzbeutel und presst das Uebrige aus. Das Filtrat, gewöhnlich milchigweiss oder gelb, zeigt eine neutrale, saure oder schwach alkalische Reaction. Um die freien fetten Säuren, welche bei der Digestion sich schon unter Einfluss des specifischen Pancreaskörpers aus neutralen Fetten gebildet haben, zu entfernen, wird das Filtrat mit einem Ueberschusse von gebrannter Magnesia gesättigt. Augenblicklich nach dem Zusammenmischen macht sich eine stark alkalische Reaction geltend, welche dem normalen natürlichen und künstlichen pancreatischen Saft eigen ist. Endlich wird die Mischung noch einmal durch einen Spitzbeutel durchgelassen und im Filtrat erscheint jetzt eine reine, klare, gelbliche Flüssigkeit von einer stark alkalischen Reaction. Ein solcher Saft kann zwei Tage in einer kalten Temperatur stehen, ohne eine Spur von Zersetzung zu zeigen.

Auf eine solche Weise bereiteter Saft ist zur Verarbeitung mit Collodium fertig; aber bevor man dies thut, muss man seine physiologischen Functionen prüfen. Das geschieht auf die folgende

Art: in zwei Probirröhrchen giesst man 3—4 Ccm. des künstlichen Saftes, fügt dann zu einer Portion einige Tropfen frisch gemachten Stärkemehlelester (welcher auf Zuckergehalt geprüft werden muss), in die andere einen festen Streifen von frischem Blutfibrin \*). Beide Röhrchen werden in ein Wasserbad getaucht, in welchem ein Thermometer eine Temperatur zwischen 38—45° C. anzeigt. Beim Zufügen von Stärkemehlelester zum klaren Saft wird der letztere ganz trübe und milchig. Aber schon nach 1—3 Minuten, wenn der Saft gut ist, wird die Flüssigkeit heller, durchsichtiger und man findet darin eine grosse Menge Zucker. Die andere Probe mit Fibrin ist einer detaillirteren Beschreibung werth.

Frühere Untersuchung und besonders die neuesten von Brücke\*\*) haben positiv gezeigt, dass Fibrin, um sich in einer Pepsinlösung aufzulösen, zuerst unter Einfluss von Chlorwasserstoffsäure oder einer anderen Säure aufquellen muss und dass ohne dies seine Verdauung nicht zu Stande kommt. Ganz Entgegengesetztes habe ich bei meinen Versuchen beobachtet. Fibrin quillt weder im natürlichen noch im künstlichen pancreatischen Saft auf; aber dessenungeachtet verschwindet die Fibrinflocke binnen kurzer Zeit in beiden Flüssigkeiten. Selbst die Art des Verschwindens geht hier langsam vor sich und ganz verschieden von dem in dem Magensaft. In dem Letzteren wird die Fibrinflocke, falls man die Quellung der Oberfläche beseitigt hat, vom Centrum zur Peripherie verdaut, so, dass es einen Moment giebt, wo die Flocke ihre ursprüngliche Form und Volumen zeigt, aber inwendig leer ist und dann rasch in Stücke zerfällt, welche zum Theil ungelöst bleiben. Im künstlichen und natürlichen pancreatischen Saft geht der Prozess der Auflösung anders vor sich.

Während einer Zeit nach dem Anstellen des Versuches hat die Fibrinflocke keine von ihren ursprünglichen physikalischen Kennzeichen eingebüsst. Wenn man nach dieser Frist die Flüssigkeit schüttelt, so bemerkt man leicht, dass die Flocke im Allgemeinen weicher, nachgiebiger und an einigen Stellen etwas durchsichtiger

\*) Ich habe bei allen solchen Versuchen immer frisches Blutfibrin vom Ochsen gebraucht.

\*\*) a. a. O.

und lockerer geworden ist. Von diesem Augenblick an geht das Auflösen rascher vor sich. Wenn man das Probirröhrchen auf einige Minuten ruhig stehen lässt, dann vorsichtig herausnimmt, die Form und das Volumen der Flocke sich wohl merkt und erst dann schüttelt, — so sieht man nach dem Schütteln, dass die Flocke gleichmässig in ihrer ganzen Ausdehnung, viel dünner geworden ist, so, dass sie nur in einem kleineren Maassstabe die ursprüngliche Form zeigt. Am Ende des Versuches — während dessen man durchaus die Probe einigemal umschütteln muss — bleibt nur noch ein gar feiner Faden von der Fibrinflocke übrig; dieser aber verschwindet zuletzt auch ohne Spur. Aus dem Dargestellten geht hervor, dass die Verdauung von Fibrin in natürlichen und künstlichen Magen- und Pancreassaft sich durch folgende Momente unterscheidet:

im I.	im II.
Fibrin quillt auf.	Fibrin quillt nicht auf.
Das innere Aufquellen ist unbedingt nöthig.	Das Aufquellen hindert die Verdauung *).
Die Auflösung geht vom Centrum zur Peripherie.	Die Auflösung geht von der Peripherie aus.
Fast immer bleibt am Ende des Versuches ein unlöslicher Rückstand.	Am Ende des Versuches, wenn er nicht zu lange dauert (was von der Güte des Saftes abhängt), ist die Flüssigkeit klar und enthält niemals einen unlöslichen Rückstand.

Der eben beschriebene Process der Auflösung des Fibrins im künstlichen und natürlichen pancreatischen Saft, welcher im günstigen Falle nicht länger als 20 Minuten oder eine halbe Stunde dauert, ist charakteristisch für die beiden Flüssigkeiten, beim Anstellen des Versuches ausserhalb des Thierorganismus. Ausserdem befindet sich diese meine Beobachtung in vollkommenem Widerspruche mit denen von Funke, Skrebitzki, Bernard und And.,

\*) Ich muss mir erlauben Vollständigkeitswegen diesen Satz hier anzuführen, welchen ich aber erst weiter unten beweisen werde.

indem die Schnelligkeit des Ablaufes des Versuches, die bleibende Klarheit und Unveränderlichkeit der Probeflüssigkeit jeden Verdacht von irgend welchen putriden Process vertilgen.

Ausser diesen zwei Wirkungen des Saftes auf Stärke und Fibrin, hat man ihm noch eine zugeschrieben, nämlich neutrale Fette zu emulgiren und in Glycerin und freie fette Säure zu zerlegen. Aber ich habe gefunden, dass ein künstlicher Saft, auf oben beschriebene Weise bereitet, niemals diese dritte Eigenschaft zeigt, obwohl bei der Bereitung, wie oben schon angedeutet, neutrale Fette, welche das Gewebe der Drüse umgeben, massenhaft zerlegt werden. Auf die Ursache dieser Erscheinung werde ich weiter unten zurückkommen müssen, vorläufig bemerke ich nur, dass dieser Umstand den künstlichen Saft durchaus nicht anomal macht, da er wahrscheinlich auf der Abwesenheit einer einzigen Substanz beruht.

Nachdem die physiologischen Reactionen des künstlichen pancreatischen Saftes geprüft worden sind, kann man zur Isolirung des auf Fibrin wirkenden Körpers übergehen. Wie gesagt, bediene ich mich zu diesem Zweck des Niederreissens der Substanz mittelst Collodium. Da der Erfolg zum grössten Theil von der Art der Verarbeitung und von den günstigen Eigenschaften des Niederschlags abhängt, so erlaube ich mir etwas näher auf den technischen Theil einzugehen.

Der Saft wird in eine Flasche, in welcher er das Drittel des ganzen Volumens einnimmt, gegossen. Dann giesst man in die Flüssigkeit, ohne Umrühren, nahe  $\frac{1}{4}$  ihres Volumens von dickem, käuflichem Collodium. Die Flasche wird fest verkorkt und nun stark und plötzlich geschüttelt, was einige Minuten lang fortgesetzt werden muss. Das Collodium wird dabei als eine halbdurchsichtige, dickflüssige und klebrige Masse niedergeschlagen, welche beim Stehen nur langsam nach oben zusammenfliesst. Das Schütteln muss noch einige Male wiederholt werden. Sodann wird das Gemenge in ein weites Cylinderglas gegossen, in welchem unter stetigem Umrühren mit einem Glasstabe der grösste Theil des Aethers entweicht. Mit dem allmäligen Fortgehen des Aethers verwandelt sich der zuerst voluminöse, halbdurchsichtige Niederschlag in einen

mehr compacten und weissen. Durch das stetige Umrühren mit dem Glasstabe kann er nicht in einen grossen Klumpen übergehen, sondern er wird dadurch in kleine, mehr oder weniger runde, weisse Körner zertheilt. Wenn der Niederschlag diese Form angenommen hat, kann das Schütteln nachgelassen werden und die Flüssigkeit ruhig stehen bleiben; aber es ist vortheilhafter, zugleich die Flüssigkeit auf ein leinenes Läppchen zu bringen und sie ablaufen zu lassen. Das Filtrat muss durch freiwilliges Verdunsten oder noch besser im luftleeren Raume, von Aether und Alkohol befreit, noch einmal auf bekannte Weise mit Collodium bearbeitet und durch dasselbe Läppchen abfiltrirt werden. Das Filtrat (1) wird aufbewahrt. Der Niederschlag auf dem Lappen wird über ein anderes Gefäss mit 60—70 pCt. Spiritus mehrere Male ausgewaschen, um ihn von der ursprünglichen Flüssigkeit vollkommen zu befreien, worauf viel ankommt. Der gut ausgewaschene Niederschlag wird mit dem Lappen zusammen zwischen zwei Lager von Fliesspapier ausgepresst, mit einem Spatel zertheilt und in einem reinen Raume im Zimmer der freien Luft ausgesetzt.

Nach Ablauf von einigen Stunden oder am anderen Tage ist der Niederschlag vollkommen trocken und stellt ein leichtes Pulver dar, wenn die vorläufige Procedur richtig ausgeführt war. Es ist besser, etwas mehr Collodium zu nehmen als zu wenig; aber beides hat eine gewisse Grenze. Mit viel Collodium kann man schwerlich einen guten, feinkörnigen Niederschlag bekommen; wenig Collodium kann nicht genug von dem gesuchten Stoffe aufnehmen. Am besten ist das Verhältniss der Quantität der Flüssigkeit zu der des Collodiums wie 3 : 1.

Also, wir haben jetzt einem festen Niederschlag und eine Flüssigkeit. Auf Grund meiner früheren Versuche hoffte ich aus dem ersten den Stoff, welcher auf Fibrin, aus der zweiten den Stoff, welcher auf Stärke wirkt, gewinnen zu können. Zuerst wenden wir uns zum Niederschlag.

Die trockene Masse wird in einen hohen, schmalen Glaszylinder mit Aether, zu welchem ein wenig absoluter Alkohol gefügt wurde, übergossen und verkorkt.

Nach Umschütteln und Aufquellen des Niederschlags wird end-

lich der letzte gelöst. Man erhält dann eine sehr trübe Lösung von Collodium, in welcher der in Alkohol und Aether unlösliche, gesuchte Stoff suspendirt ist. Die Flüssigkeit wird für einen oder zwei Tage ganz ruhig stehen gelassen. Sodann bildet sich auf dem Boden des Gefäßes ein gelblicher Satz. Die überstehende, noch immer sehr trübe Flüssigkeit wird abgegossen, mit einer neuen Portion Aether verdünnt, in zwei ähnliche Cylinder vertheilt und wieder auf einige Tage der Ruhe überlassen. Der gelbliche Bodensatz wird auch mit frischem Aether durchschüttelt und zum Setzen gebracht; der überstehende Aether wiederum entfernt, der Bodensatz noch einmal mit frischem Aether ausgewaschen u. s. w. So muss man jeden Bodensatz behandeln, bis man das ganze Collodium aus ihm entfernt. Das letzte immer noch trübe Collodium kann durch einen Filter aus schwedischem Papier abfiltrirt werden; die gesuchte Substanz bleibt auf dem Filter. Der Aether beim letzten Auswaschen des Bodensatzes wird im luftleeren Raume entfernt.

Die zurückgebliebene gelbe Masse besteht aus dem gesuchten Körper und etwas Eiweissstoff. Der erste löst sich leicht in kaltem, destillirtem Wasser, der zweite ist durch das längere Einwirken von Alkohol und Aether so fest coagulirt, dass er in der Mehrzahl der Fälle dem Wasser gar nichts abgibt. Nach dem gehörigen Extrahiren des Niederschlages mit reinem Wasser und Filtriren bekommt man eine gelbliche Lösung, in welcher der specifische Stoff des künstlichen pancreatischen Saftes, welcher auflösend auf Fibrin wirkt, sich befindet. Die Lösung ist neutral und bei ziemlicher Concentration giebt sie, kann man sagen, keine xanthoproteinsaure Reaction mit Salpetersäure. Durch verdünnte Essigsäure oder Chlorwasserstoffsäure wird er niedergeschlagen. Alkalien thun das nicht.

Aber mehr als seine chemischen Eigenschaften haben mich zuerst seine physiologischen Functionen interessirt. Um dieselben zu ermitteln, habe ich folgenden Weg eingeschlagen: es waren 7 reine Probirröhrchen vorbereitet:

No. 1 enthielt eine neutrale Lösung der gefundenen Substanz.

No. 2 bekam eine gleiche Quantität neutraler Substanzlösung,

welche mit ein Paar Tropfen sehr verdünnter Natronlauge bis zu einer deutlich alkalischen Reaction versetzt wurde.

No. 3 enthielt eine gleiche Quantität Wasser mit derselben Zahl Tropfen derselben Natronlauge.

No. 4 enthielt neutrale Lösung der zu prüfenden Substanz, sehr schwach — mit einigen Tropfen einer sehr verdünnten Chlorwasserstoffsäure angesäuert.

No. 5 bekam bloss Chlorwasserstoffsäure in einer Concentration gleich No. 4.

In alle fünf Röhrchen waren möglichst gleich grosse und feste, frische Fibrinflocken hineingebracht.

Endlich befand sich in No. 6 eine neutrale Lösung, in No. 7 eine alkalische Lösung der Substanz mit einigen Tropfen von frisch bereitetem Stärkemehlkleister. Alle Probirröhrchen wurden gleichzeitig in ein Wasserbad, mit einem Thermometer versehen, welcher immer zwischen 35—45° C. anzeigte, gebracht. Da aber die Röhrchen öfter zur Beobachtung herausgenommen wurden, so schwankte die Temperatur in ihrem Inhalt zwischen 30—40° C.

Als Mittel aus vielen Versuchen, die ich bei verschiedener Concentration der Lösung und verschiedenem Alkali- und Säuregehalt angestellt habe, kann die folgende Beschreibung betrachtet werden.

In No. 3, 4, 5 quellen die Flocken auf und werden durchsichtig; in No. 4, 5 schneller als in No. 3; in No. 1, 2 bleiben sie unverändert. Nach  $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$  Stunde (wenn die Lösungen nicht sehr verdünnt sind) wird das Fibrin in No. 2 weicher, biegsamer, was man ganz gut bei Bewegungen der Flüssigkeit bemerkt und schon an einigen Stellen durchsichtiger, aber nicht durch Aufquellen, was durchaus nicht geschieht, sondern durch Substanzverlust und Lockerwerden der entsprechenden Stelle. Nach diesem Momente kann man jede 3—5 Minuten beim Schütteln klar sehen, wie die Flocke immer kleiner und kleiner wird, indem sie ihre ursprüngliche Form mehr oder weniger unverändert zeigt. Eine dünnere Stelle wird bald durchgerissen und die ganze Flocke zerfällt in zwei oder mehr Stückchen. Wenn die Flocke nicht zu gross ist und eine angemessene Quantität von Flüssigkeit um sich hat, so

wird sie in No. 2 binnen einer, in No. 1 binnen  $1\frac{1}{2}$  oder 2 Stunden vollständig verdaut.

Die charakteristischen Merkmale der Verdauung sind in diesen Versuchen vollkommen identisch mit denen, welche ich bei der Verdauung des Fibrins in natürlichem und künstlichem pancreatischen Saft beschrieben habe. Von einem putriden Prozesse kann in diesen Versuchen durchaus keine Rede sein.

In den No. 3, 4, 5 findet man die aufgequollene Flocke selbst am folgenden Tage unverändert.

Was No. 6 und 7 anbelangt, so konnte ich in ihnen selbst nach zwei Stunden keine Spur von Zucker nachweisen.

Beim Vergleichen dieser Resultate mit Rücksicht auf die besonderen Bedingungen, unter welchen jedes Röhrchen sich befand, erhellt Folgendes: No. 2 und 3 enthalten gleiche Quantität Alkali; No. 2 enthält dabei das wirksame Princip. Es ist bemerkenswerth, dass das Fibrin in No. 2 nicht, in No. 3 wohl aufgequollen ist. Es scheint, als ob der wirkende Stoff der Natronlauge in ihrer Wirkung auf Fibrin ein Hinderniss entgegenstellt. Aber dieser hindernde Einfluss der Substanz hat auch eine gewisse Grenze. Wenn man eine Lösung der Substanz nimmt und zu einer Portion die nöthige Quantität Natronlauge zusetzt, zu der anderen aber viel mehr, so quillt das hineingebrachte Fibrin nur in der zweiten Portion und — was besonders bemerkenswerth ist — in der ersten Portion wird das Fibrin wie gewöhnlich verdaut, in der zweiten aber ist keine Spur von Verdauung selbst nach einer längeren Zeit zu erblicken. In solcher Weise hat sich auch ergeben, dass je concentrirter die Lösung des wirkenden Stoffes ist, desto mehr Natronlauge man zufügen kann, ohne den Verdauungsprozess zu stören und umgekehrt. Ein Mangel von Alkali verlangsamt nur, ein Ueberschuss dagegen vernichtet die Auflösung von Fibrin. Wenn eine Fibrinflocke einige Minuten nach dem Eintauchen in die zu untersuchende alkalisch gemachte Flüssigkeit ihrer ganzen Ausdehnung nach aufquillt, so kann man sicher sein, dass sie nicht verdaut wird, mag die gelöste Substanz noch so wirksam sein. Es versteht sich von selbst, dass es einen sehr kleinen Ueberschuss von freiem Alkali geben kann und dass die Fibrinflocke

nur stellenweise aufquillt; in diesem Falle wird sie vielleicht noch verdaut werden, aber der Prozess wird dadurch sehr prolongirt. Ein Zugeben von neutraler Lösung am Anfange des Versuches zu der Probe, in welcher sich ein kleiner, aber störender Ueberschuss von Alkali befindet, hilft nicht immer ab.

Nun fragt es sich, wie ist ein solcher Einfluss der Substanz auf das Aufquellen des Fibrins in verdünnter Natronlauge zu erklären? Ich erkläre es mir folgendermaassen. Bekanntlich hängt die alkalische Reaction des natürlichen und künstlichen pancreatischen Saftes hauptsächlich vom Natron ab, welches aber nicht in vollkommen freiem Zustande darin existirt, sondern mit Eiweiss-substanz und vielleicht mit noch anderen organischen Substanzen in Verbindung, also mehr oder weniger als ein Salz, das eine alkalische Reaction besitzt, aber die Eigenschaften des reinen Alkali eingebüsst hat. Dies scheint auch das Verhältniss zu sein beim Zufügen angemessener Quantität von Alkali zu der wässrigen Lösung des reinen specifischen Körpers. Damit erkläre ich auch den Umstand, dass Fibrin im natürlichen und künstlichen pancreatischen Saft gar nicht aufquillt, obwohl diese Flüssigkeiten eine sehr starke alkalische Reaction besitzen, während man mit dem Zufügen von Natronlauge zu der Lösung der isolirten Substanz, welche doch verhältnissmässig sehr wenig organische Stoffe enthält, sehr vorsichtig sein muss. Nach den Analysen von C. Schmidt und Kröger enthält der natürliche Saft auf 1000 Theile im Mittel 2,33 Natron an organische Substanz gebunden.

Aber ich muss zu meinen Versuchen zurückkehren.

Fibrin, welches in verdünnter Chlorwasserstoffsäure aufgequollen ist, wird nach dem Abspülen mit Wasser, von der alkalischen Lösung der Substanz nicht verändert. Die No. 4, 5 zeigen keinen solchen Unterschied zwischen einander wie No. 2 und 3. In den beiden ersten bleibt die aufgequollene Flocke mehrere Tage unverändert.

Aus dem Gesagten geht also hervor, dass Fibrin nur in einer alkalischen oder neutralen Lösung der specifischen Substanz des künstlichen pancreatischen Saftes verdaut wird. Die Temperatur hat ebenfalls einen Einfluss auf diesen Vorgang; eine Temperatur

gleich 50° C. verzögert ihn; eine Temperatur gleich 25° C. verzögert ebenfalls; eine Temperatur gleich 37 — 40° C. beschleunigt am meisten die Auflösung; eine Temperatur gleich 60° C. und höher hebt den ganzen Prozess auf. — Hinsichtlich der Einwirkung der sauren Reaction der Lösung auf die Verdauung der Flocke, habe ich nur die Chlorwasserstoffsäure geprüft, da sie in diesem Falle besonders von Interesse ist, weil sie schon im Duodenum mit dem alkalischen Bauchspeichel zusammentrifft. Meine Versuche zeigen, dass, bei Gegenwart dieser Säure in freiem Zustande, die Verdauung des Fibrins durch die specifische Substanz des pancreatischen Saftes nicht zu Stande kommen kann. Wie weit dieser Satz für dieselben Verhältnisse im lebenden Körper gültig ist, kann ich noch nicht entscheiden. Wenn man aber bedenkt, dass es bis jetzt noch nicht genau bekannt ist, wovon die saure Reaction im obersten Theil des Dünndarmes herrührt, so können vielleicht diese Verhältnisse im lebenden Organismus normalerweise gar keine Anwendung finden; denn die saure Reaction kann ja von freien Gallensäuren, von der im Magen aus Stärke und Zucker unter Einfluss des Speichels gebildeten Milchsäure und dergleichen abhängig sein. Den Einfluss dieser Säuren auf die Verdauung des Fibrins in einer Lösung von reinem specifischen Stoffe habe ich noch nicht so genau studirt, um hier feste Resultate mittheilen zu können.

Also ist es mittelst Collodium gelungen, aus dem künstlichen pancreatischen Saft in mehr oder weniger chemisch reinem Zustande einen Stoff darzustellen, welcher in der positivsten Weise eine specifische physiologische Reaction äussert, d. h. unter geeigneten Bedingungen nur Fibrin verdaut. Ich habe gesagt, in mehr oder weniger chemisch reinem Zustande, denn es war mir nicht immer gelungen, durch das längere Einwirken des starken Alkohols und Aethers die dem Stoffe beigemischten Eiweisskörper so weit zu bringen, dass die letzteren sich, nach der Entfernung des Alkohols, nicht mehr in Wasser auflösten. Mehrere Male hat die reine Lösung der wirkenden Substanz gar keine Xanthoproteinsäurereaction gezeigt, zu anderen Zeiten dagegen war eine solche, wenn auch sehr schwach, doch bemerklich. Dafür aber hat der in Wasser

unlösliche Rückstand, mit Salpetersäure gekocht und nachheriger Neutralisation mit Ammoniak, deutlich seine Eiweissnatur gezeigt. Endlich hat die wässrige Auflösung der gefundenen Substanz beim Erhitzen auf einem Platinblech einen kleinen Rückstand von Mineralbestandtheilen hinterlassen. Aber diese Beimischungen sind doch jedenfalls zufällige und heben die Selbständigkeit des gefundenen Stoffes nicht auf.

Mit Rücksicht auf das Anstellen des eigentlichen Versuches mit Fibrin muss ich noch anführen, dass er an Klarheit und Richtigkeit gewinnt, wenn man wenig Fibrin oder andere coagulierte Eiweissstoffe nimmt. Ich benutze immer einen ungefähr 1 Millimeter dicken, festen Fibrinfaden. Wenn man zwei Probirröhrchen mit der nöthigen Substanzlösung benutzt, in das eine einen Fibrinfaden, in das andere aber viel Fibrin legt, so wird im ersten Glase Fibrin schon zu der Zeit verdaut sein, wenn man im zweiten schwerlich auch nur etwas von Auflösung bemerkt. Es muss also der zweite Versuch, um etwas Entchiedenes herauszubringen, verlängert werden, ja sogar manchmal auf 37—48 Stunden.

Sobald man mit einem Stoffe, der von den leicht zersetzlichen Eiweisssubstanzen befreit ist, arbeitet, so kann man ohne Gefahr den Versuch bis auf 10—15 Stunden verlängern. Nach einem solchen langen Stehen in einer warmen Temperatur ist schon manchmal eine Trübung der ganzen Flüssigkeit oder ein trüber Bodensatz erkennbar — die Folge von Zersetzung. Aber wenn der isolirte Körper nach 15 Stunden (und ich habe meine Versuche nie länger als 3—4 Stunden dauern lassen) sich zersetzen kann, was muss dann im natürlichen und künstlichen pancreatischen Saft vor sich gehen, welche die Eiweissstoffe und sogar noch Produkte ihrer Zersetzung — Tyrosin, Leucin, Glycin, Xanthin und vielleicht Harnstoff u. s. w. enthalten, wenn der Versuch mit diesen Flüssigkeiten bis zu 48 Stunden dauert? Ich kann nicht umhin, die Versuche von Skrebitzki \*) über das Verdauungsvermögen des natürlichen pancreatischen Saftes für Eiweissstoffe hier kurz zu be-

\*) Canstatt's Jahresbericht über die Leistungen in der physiologischen Wissenschaft. 1861. Bd. I. S. 120.

sprechen. Folgende Momente seiner Versuche machen seine oben schon bezeichneten Resultate über diesen Gegenstand untauglich.

1. Er hat den natürlichen aus einer Fistel herausgeflossenen Saft, bis er in Gebrauch kam, in einer Temperatur nicht höher als  $5^{\circ}\text{C}$ . verwahrt. Ich habe beobachtet, dass ein ganz frischer, klarer, eben aus der Canüle ausgeflossener Saft, nach 20—30 und manchmal schon nach 15stündigem Stehen in einer Temperatur zwischen  $5\text{--}2^{\circ}\text{C}$ . einen trüben, wolkigen Niederschlag zeigt, welcher eine partielle Zersetzung andeutet.

2. Die Dauer seiner Versuche giebt das zweite Hauptmoment ab. Nämlich, natürlicher Saft, mehr oder weniger frisch, zu welchem noch geronnene Eiweissstoffe zugefügt waren, musste bei einer Temperatur von  $40^{\circ}\text{C}$ . 10—48 Stunden stehen!

Mich verwundert es durchaus nicht, dass Skrebitzki in derartigen Flüssigkeiten viel Tyrosin und Leucin angetroffen hat und dass er den Vorgang als einen putriden Prozess bezeichnen musste.

3. Endlich ist noch zu bemerken, dass, um quantitativ den Verlust an gebrauchtem Eiweissstoff zu bestimmen, man doch eine erhebliche Menge derselben in die Probeflüssigkeit hineingethan haben müsste, aber wie ich schon bemerkt habe, dieses macht den Versuch unrichtig. Aus diesen Gründen sind zwar die Resultate Skrebitzki's eine natürliche Folge seiner Versuche, aber die letzteren selbst sind unrichtig angestellt und für die Frage über das Verdauungsvermögen des Pancreassaftes für Albuminate unbrauchbar.

Merkwürdiger Weise hat Bernard \*) eine ähnliche Meinung geäußert über das Vermögen des blossen natürlichen pancreatischen Saftes Albuminate aufzulösen. Da er aber nicht angiebt, wie frisch der gebrauchte Saft war, wie lange der Versuch gedauert und wie viel er von den Constituenten des Versuches genommen, so lässt sich nichts Näheres darüber sagen.

Ganz anders ist es, wenn der Versuch richtig angestellt wird. Wenn derselbe früh genug endet, wenn die Flüssigkeit klar geblieben ist und keine Zeichen eines putriden Prozesses giebt, so muss man zugeben, dass die charakteristische Art der Auflösung

\*) Mémoire sur le pancreas. Paris, 1856. p. 129. ....

des Fibrins im natürlichen und künstlichen pancreatischen Saft eine normale Eigenschaft dieser Flüssigkeiten ist. Daher schlage ich vor, die Versuche immer so abzukürzen, dass man für einige Ccm. Flüssigkeit nur einen feinen, compacten Fibrinfaden nimmt. Ja sogar das allmälige Zufügen von kleinen Portionen Fibrin während des Versuches ist in gleicher Weise wie das einmalige Zusetzen einer grossen Quantität durchaus schädlich, denn nach 5 bis 8 Stunden wird doch in der verdauten Partie eine Zersetzung eintreten und eine neu zugefügte Fibrinportion wird sich schon unter Einfluss von Zersetzungsprodukten befinden und auch selbst bald in einen ähnlichen Zustand übergehen. Es ist hier der Ort einige Worte zu sagen über quantitative Bestimmung der Fähigkeit des Saftes Albuminate aufzulösen. Wird der Versuch so angestellt, dass man in die gegebene Portion der Flüssigkeit zugleich eine bestimmte grosse Quantität von Albuminaten thut oder dass man im Laufe des Versuches immer kleine Portionen je nach dem Auflösen der vorigen hinzufügt, so kann der Versuch in beiden Fällen auf Grund der oben gemachten Bemerkungen ins Unendliche gezogen werden. Nur eine fühlbare Fäulniss oder Verflössensein der Zeit, welche man für die Dauer des Versuches von vorn herein bestimmt hat, können dem Versuche ein Ende setzen. Aber es ist doch leicht wahrzunehmen, dass die Resultate aus solchen Versuchen die Sache nicht richtig auffassen. Eine Abkürzung des Versuches kann noch in einem anderen Falle nützlich sein. Gesetzt, wir haben mit einem auf Fibrin unwirksamen Saft zu thun. Wenn wir für den Versuch viel Constituenten nehmen und ihn lang dauern lassen, so wird das Fibrin zum Theil verschwinden, aber wir können nicht wissen, ob es durch den Saft verdaut oder unter fauliger Zersetzung zerflössen ist. Sind dagegen die Constituenten in kleinerer Quantität vorhanden, ist nach wenigen Stunden das Fibrin noch unverändert sichtbar, die Flüssigkeit aber schon trübe geworden, so muss man geradezu schliessen, dass dieser Saft nicht verdauen kann.

Nachdem ich gezeigt habe, dass der künstliche pancreatische Saft und der isolirte specifische Körper verdauend auf Fibrin einzuwirken vermögen, fragt es sich, was mit dem Fibrin geworden

ist und ob er sich in Pepton verwandelt hat? Corwisart\*) beantwortet diese Frage bejahend. Ich muss gestehen, dass ich darüber nichts Sicheres sagen kann; da ich immer nur mit kleinen Portionen gearbeitet habe, so konnte ich auch durch chemische Reactionen kaum die Natur des aufgelösten Stoffes ermitteln. Ich will nur bemerken, dass im Falle einer wirklichen Peptonbildung unter Einfluss des reinen specifischen Körpers, damit die beste Gelegenheit gegeben wird, die Natur der reinen Peptone zu untersuchen und was noch von Interesse ist, den Unterschied oder vielleicht die Identität zu ermitteln zwischen Peptonen, die sich unter Einwirkung des reinen Brücke'schen Pepsin und des von mir gefundenen specifischen Pancreasstoffs aus Albuminaten gebildet haben.

Endlich muss ich noch Beweise dafür anführen, dass der im künstlichen pancreatischen Saft sich befindende specifische Körper auch im natürlichen vorhanden ist. Den Letzteren habe ich mittelst Fisteln von Hunden gewonnen. Die ersten ausfliessenden Tropfen nach dem Anlegen der Fistel benutzte ich sogleich zum Versuche. Die Tropfen waren klar, alkalisch, ja sogar stark alkalisch. Sie wurden mit etwas Wasser verdünnt und eine Portion mit Stärkekleister, die andere mit Fibrin in Contact gebracht. Stärke wurde sogleich in Zucker umgewandelt; die Auflösung des Fibrins (bei allen nothwendigen Bedingungen des Versuches) ging zwar nicht sehr rasch von Statten, aber doch habe ich eine Verminderung des Volumens, Lockerwerden und Zerfallen in Stücke beobachtet, wenn die Flüssigkeit noch keine Spur von Zersetzung zeigte. Dafür aber ging das Verschwinden der Flocke nach dem Eintreten der Zersetzung sehr rasch vor sich. Endlich ist es mir nach dem Anlegen der Fistel bei einem grossen Hunde gelungen, den Tag nach der Operation, nach dem Genuss von etwas Wasser aus der Fistel fast drei Drachmen Saft in kurzer Zeit zu bekommen. Der Saft war nur wässeriger als gewöhnlich, die übrigen Eigenschaften waren vollkommen normal. Sogleich wurden Proben mit Stärkekleister und Fibrin angestellt. Nach 1—2 Minuten wurde

\*) Sur une fonction peu connue du pancréas. . . . Paris, 1857—58. p. 113. . . .

in der ersten Probe viel Zucker gebildet, in der zweiten war das Fibrin nach einer Stunde ohne Spur verschwunden und die Flüssigkeit ganz klar wie vor dem Versuche geblieben. Die Art der Auflösung war vollkommen so, wie es dem Saft charakteristisch ist. Nach diesem war ich gezwungen, die Verarbeitung des Saftes auf einige Stunden auszusetzen und habe ich ihn in einer Temperatur nicht höher als  $4^{\circ}$  C. weggestellt. Nach Verlauf von 16 Stunden fand ich am Boden des Gefässes einen kleinen Niederschlag. Nach dem Abfiltriren zeigte das vollkommen klare, alkalische Filtrat alle Wirkungen auf Stärke und Fibrin wie am Tage vorher. Diese klare Flüssigkeit wurde nach der oben angegebenen Methode mit Collodium behandelt. Ich trocknete den hierauf erzeugten Collodiumniederschlag aus, löste ihn in Aether und absolutem Alkohol auf und liess ihn stehen; am zweiten Tage hatte sich ein Bodensatz gebildet, welcher nach dem Auswaschen mit Aether sich in Wasser auflöste. Die alkalisch gemachte Lösung löste binnen drei Stunden bei geeigneter Temperatur eine feste, frische Fibrinflocke vollkommen auf.

Da die zurückgebliebene Lösung des Collodiumniederschlags noch immer den Stoff in Suspension enthielt, so verdünnte ich sie mit frischem Aether und liess sie noch längere Zeit stehen. Nach sechs Tagen hatte sich ein grösserer Bodensatz gebildet, als zuvor. Er war zum Theil leicht in Wasser löslich und diese Lösung benutzte ich nach dem Hinzufügen von Alkali für zwei Proben. Die eine Portion wurde mit Stärkekleister versetzt, die andere mit einer Fibrinflocke und beide in ein warmes Wasserbad gebracht. Nach einer halben Stunde war noch kein Zucker in der ersten Portion nachweisbar, in der zweiten wurde das Fibrin als solches nach einer Stunde nicht mehr gefunden. Dieser Versuch zeigt zur Genüge, dass der auf Fibrin wirkende specifische Stoff sich auch in natürlichem Saft befindet und aus demselben zu gewinnen ist. Leider konnte ich nicht mehr Saft zum zweiten Versuch bekommen, da der Hund die Canüle aus dem Gange herausgezogen hatte.

Ich gehe jetzt zur Untersuchung des zweiten specifischen Stoffes des natürlichen und künstlichen pancreatischen Saftes über, welcher

energisch Stärke in Zucker umwandelt und durch Collodium nicht niedergerissen wird \*).

Nachdem der künstliche pancreatische Saft mit Collodium versetzt und der gebildete Niederschlag abfiltrirt war, blieb eine gelbe klare Flüssigkeit (I) zurück, welche eine alkalische Reaction zeigte und einen Theil Aether und Alkohol des angewendeten Collodiums enthielt. Trotz des Vorhandenseins dieser beiden Flüssigkeiten, wandelt das Filtrat (I) sehr energisch Stärke in Zucker um. Um den specifischen Stoff, welcher auf Stärke wirkt, getrennt zu erhalten, schlage ich, nach mehreren gemachten Versuchen, folgendes Verfahren vor.

Das Filtrat (I) wird unter der Luftpumpe verdunstet. Bald nach dem Entfernen des Aethers und Alkohol bildet sich eine feine Trübung und ein Niederschlag von Collodium, welches von dem Aether in der Lösung enthalten war. Man filtrirt darauf. Das Filtrat zeigte noch vor dem letzten Filtriren eine wunderbare Erscheinung; es enthält nämlich in Lösung zwei Eiweisskörper, welche sich in der Weise von einander unterscheiden, dass der eine schon bei 37° C. zu gerinnen anfing und bei 44° C. vollkommen in Flocken erscheint, während der andere wie gewöhnliches Eiweiss

\*) Der Umstand, dass der eine specifische Stoff von Collodium niedergerissen wird, der andere nicht, zeigt schon an, dass die beiden Stoffe nicht nur physiologisch, sondern auch physikalisch und vielleicht auch chemisch verschieden sind. Wie das Collodium den Stoff auf sich nimmt, ist vollkommen unklar. Sehr interessant ist folgende von mir gemachte Beobachtung. Bei der Bearbeitung von künstlichem Magensaft (welcher sehr gut Fibrin verdaute) und filtrirtem, gemischtem menschlichen Speichel (welcher rasch Stärke in Zucker umwandelte) mit Collodium, habe ich bemerkt, dass Collodium ganz wie in dem pancreatischen Saft ein Theil Pepsin (und viel Peptone) und gar kein Ptyalin niederriss. Man sieht hier eine Aehnlichkeit hinsichtlich der physikalischen Zustände zwischen Pepsin und dem auf Fibrin wirkenden Stoff des Pancreas einerseits und zwischen dem Ptyalin und dem auf Stärke wirkenden Stoff des Pancreas andererseits. Auf Grund einiger Probeversuche halte ich es für möglich, mittelst meiner Methode auch Pepsin und Ptyalin, gerade so wie die physiologisch entsprechenden specifischen Stoffe des Pancreas, — darzustellen. Nur muss dazu nicht der rohe künstliche Magensaft verwendet werden, sondern diejenige Flüssigkeit, welche nach der Brücke'schen Methode zur Ausfällung mit Cholesterinlösung benutzt wird.

nur bei 72° C. gerinnt. Um die Bedeutung des ersten Körpers zu ermitteln, habe ich das Filtrat I. vor und nach der Entfernung des Körpers, auf seine physiologische Reactionen geprüft und habe mich überzeugt, dass dieser Körper nichts dazu beiträgt. Also kann man mittelst Erwärmen der Flüssigkeit auf 43—44° C. eine grosse Quantität von Eiweissstoff fortschaffen.

Im natürlichen und künstlichen pancreatischen Saft ist ein so leicht gerinnender Eiweisskörper nicht vorhanden und darum glaube ich, dass diese Modification sich aus dem gewöhnlichen Albumin unter Einfluss von Alkohol und Aether gebildet hat.

Das reine Filtrat nach dem Entfernen eines Theiles von Eiweissstoff wird wieder unter die Luftpumpe gesetzt und bis zu  $\frac{1}{8}$  seines Volumens möglichst rasch verdunstet. Sodann wird es mit einer grossen Portion absoluten Alkohols versetzt. Es bildet sich ein weisser flockiger Niederschlag, welcher hauptsächlich aus dem specifischen Stoff und Eiweiss besteht. Es ist vortheilhaft, den Niederschlag ein Paar Tage unter absolutem Alkohol zu halten; denn das Eiweisscoagulat wird hierdurch schwerer in Wasser löslich.

Endlich wird der Niederschlag auf einem Filter gesammelt und mehrere Male mit starkem Alkohol gut ausgewaschen. Das Filtrat enthält jetzt sehr viel Tyrosin, Leucin und wahrscheinlich noch andere dergleichen Stoffe, aber keine Spur von dem specifischen Körper. Um aus dem Niederschlage den gesuchten Körper herauszuziehen, ohne das Eiweiss in Lösung zu bekommen, habe ich eine Mischung von Spiritus und Wasser zubereitet, an welche eine kleine Probe des Niederschlags keinen Eiweissstoff abgibt. Die Mischung besteht ungefähr aus zwei Theilen Wasser und einen Theil sehr starken Alkohols. Mit einer solchen Mischung habe ich den Niederschlag ganz tüchtig ausgewaschen, abfiltrirt und so ein klares Filtrat bekommen, welches kein Eiweiss mehr enthielt. Es wurde unter der Luftpumpe zur Trockene gebracht.

Die trockene hellbraune Masse ist hygroscopisch, löst sich sehr leicht in kaltem Wasser, giebt keine Xanthoproteinsäure-Reaction und wandelt Stärkekleister rasch in Zucker um, mag die Lösung neutral, alkalisch oder sauer reagiren. Jedoch geht diese Umwand-

lung in saueren Lösungen (Chlorwasserstoff- und Essigsäure) viel langsamer vor sich. Auf neutrale Fette hat diese Substanz gar keine Einwirkung. Doch konnte die Substanz in neutraler oder alkalischer Lösung, wenn auch langsam, Fibrin verdauen. Dies zeigt also, dass der auf Fibrin wirkende Körper durch die zweimalige Bearbeitung des künstlichen Saftes mit Collodium von dem letzteren nicht vollständig niedergerissen wird. Das ist auch wirklich der Fall, ja sogar, man kann den künstlichen Saft sehr oft mit Collodium behandeln und immer wird ein Theil des auf Fibrin wirkenden Stoffes in der Lösung zurückbleiben.

Abgesehen von dieser Beimischung enthält die gefundene Masse des zweiten, auf Stärke wirkenden Körpers noch andere Unreinigkeiten. Sie enthält nämlich etwas Tyrosin (was man durch die Hoffmann'sche Probe erkennt) und wahrscheinlich auch Leucin, mineralische Bestandtheile, welche bei der Erhitzung der Lösung auf einem Platinblech zurückbleiben und sehr wenig Fett, welches zugleich durch Aether entfernt werden kann. Um diese Beimischungen fortzuschaffen, habe ich die Diffusion nach Graham\*) gebraucht. Da die mineralischen Bestandtheile, Tyrosin, Leucin, sicher Crystalloide sind, so hoffte ich diese Substanzen bald entfernen zu können. Zugleich konnte der Versuch zeigen, ob der spezifische Stoff zu den Colloid- oder zu Crystalloidsubstanzen gehört. Der Apparat wurde so eingerichtet, dass man das Diffusat zu jeder Zeit, ohne es zu schütteln, mit einer Pipette abheben konnte. Das reine destillirte Wasser wurde, vor dem Eintreten in Wechselwirkung mit der dickflüssigen Lösung der Substanz, auf seinen Gehalt an mineralischen Theilen geprüft. Der Apparat wurde in eine Temperatur nicht höher als 4° C. gestellt. Das Diffusat ersetzte ich alle 6—10 Stunden durch frisches destillirtes Wasser und prüfte es jedesmal auf den Gehalt an mineralischen Substanzen, Tyrosin und specifischen Stoff (mittelt Stärke). Es stellte sich heraus, dass Viel von mineralischen Substanzen und Tyrosin, aber nichts von dem specifischen Körper in das Diffusat übergang. Nach 36 stündiger Diffusion gab die der Diffusion ausgesetzte Lösung

\*) Ann. d. Chem. u. Pharm. CXXI. S. 1—77. 1862.

noch etwas Asche beim Erhitzen auf Platinblech, hatte fast die ganze Menge des beigemischten Tyrosins verloren und wirkte sehr energisch auf Stärkekleister. Eine längere Diffusion habe ich wegen der Zersetzung der Lösung gefürchtet. Die letztere kann unter der Luftpumpe zum Trocknen gebracht und noch einmal der Diffusion unterworfen werden. In solcher Weise lassen sich fast alle mineralischen Beimischungen entfernen. Zur Aufbewahrung muss die spezifische Substanz wieder zum Trocknen gebracht werden.

Die Substanz gehört also nach der Graham'schen Classification zu den colloiden Stoffen.

Nach allem diesen sieht man, dass es mir nicht gelungen ist, den auf Stärke wirkenden Körper wenigstens so rein darzustellen, wie den ersten, den auf Fibrin wirkenden; und hauptsächlich lässt er sich nicht von diesem letzteren gänzlich befreien.

Dieselbe Substanz habe ich nach derselben Methode aus der oben besprochenen Portion des natürlichen pancreatischen Saftes dargestellt, aus welcher der auf Fibrin wirkende Körper auch erhalten war. Wie gesagt, wirkt der zweite spezifische Stoff auf Stärke in neutraler, alkalischer und saurerer Lösung; in dem letzten Falle jedoch ist die Wirkung ziemlich verzögert.

Wenn die bis zu meinen Untersuchungen gemachten Versuche über die physiologische Function des natürlichen und künstlichen pancreatischen Saftes noch immer den Zweifel über die oben beschriebenen zwei physiologischen Reactionen dieser Säfte ausserhalb des Thierorganismus zugelassen haben, so glaube ich, dass die vorliegenden Thatsachen im Stande sind, diese Fragen bejahend zu entscheiden. Und in der That, wenn man noch an eine physiologische Reaction dieser Art zweifelt, so ist doch der beste Beweis für die Existenz dieser Reaction damit geliefert, wenn es gelungen ist, in isolirtem Zustande einen Stoff darzustellen, welcher dieselbe charakteristische Reaction zeigt. Wenn der auf Stärke wirkende Körper nicht frei von dem anderen dargestellt werden konnte, so erschüttert dieser Umstand seine Selbständigkeit durchaus nicht, weil doch der andere, der auf Fibrin wirkende, rein von ihm bekommen war.

Ich muss noch die dritte, dem pancreatischen Saft zuertheilte

specifische Reaction besprechen. Es ist von der Zerlegung der neutralen Fette durch den Saft die Rede. Ueber diese Eigenschaft des natürlichen Saftes habe ich keine weitläufigen Erfahrungen; über die des künstlichen aber kann ich folgendes bemerken.

Diese Eigenschaft des künstlichen Saftes hängt vollkommen von seiner Bereitungsart ab. Ein solcher nach der oben beschriebenen Methode gemacht, welchen ich zur Ausfällung mit Collodium gebrauche, hat, wie schon oben bemerkt, diese Eigenschaft ganz eingebüsst. Nichtsdestoweniger wandelt er vorzüglich Stärke in Zucker um und verdaut sehr rasch Fibrin. Nun fragt es sich, wovon hängt die Eigenschaft des Saftes, Fette zu zerlegen, ab? Ob sie vielleicht auf dem Vorhandensein eines dritten specifischen Stoffes beruht? Ich glaube die Frage bejahen zu dürfen und zwar auf Grund der folgenden Beobachtung.

Wenn man aus einem Thiere in der 5—7ten Stunde der Verdauung das Pancreas herausnimmt (mit sehr wenig Fett umgeben, also vom Hunde, Kaninchen), möglichst schnell zerhackt, mit etwas Wasser kurze Zeit digerirt und durch Papier filtrirt, so bekommt man eine klare Flüssigkeit, die eine alkalische oder wenigstens eine neutrale Reaction zeigt und alle drei specifischen physiologischen Reactionen besitzt, d. h. sie verwandelt Stärke in Zucker, zerlegt neutrale Fette und verdaut Fibrin. Sobald aber das Pancreas mit viel Fett umgeben und durchsetzt ist (also beim Schweine, beim Ochsen), oder die Bereitung des künstlichen Saftes überhaupt lange dauert, so zeigt das Infus eine mehr oder weniger saure Reaction von frei gewordenen fetten Säuren. Ueberlässt man einen Theil eines solchen milchigweissen Infuses der Ruhe bei Zimmertemperatur, so bemerkt man ganz bequem, wie die saure Reaction ziemlich rasch zunimmt. Also werden die Fette noch immer durch die Bestandtheile der Drüse zerlegt. Wenn man aber den anderen Theil des milchigweissen Infuses schon zu Anfange der Fettzerlegung, d. h. wenn die saure Reaction noch nicht sehr stark ist, mit Magnesiaoxydhydrat übersättigt, gut umrührt, etwas stehen lässt und filtrirt — so bekommt man ein reines, klares, alkalisches Filtrat, welches Stärke in Zucker umwandelt, Fibrin auflöst, aber keine Fette zerlegen kann. Es ist also klar, dass diese Zerlegung von

neutralen Fetten nicht von den Stoffen, welche auf Stärke und Fibrin wirken, abhängen kann, dass es aber einen dritten specifischen Körper im künstlichen Saft geben muss, welcher die Zerlegung der neutralen Fette vermittelt und welcher der Methode nach durch Magnesiahydrat entweder zerstört oder mitniedergerissen ist. Das ist leider Alles, was ich jetzt für die Existenz eines dritten specifischen Stoffes anführen kann.

Mehrere Fragen, welche ich in meiner jetzigen Untersuchung noch nicht bis zum völligen Abschluss bringen konnte, behalte ich mir noch zur Beantwortung vor.

---

Am Schlusse möchte ich noch die Resultate zusammenfassen, welche die vorliegenden Untersuchungen ergeben können:

I. Der natürliche und künstliche Pancreassaft äussert ausserhalb des Thierorganismus normalerweise drei specifische physiologische Reactionen:

- a) er wandelt Stärke in Zucker um;
- b) er löst auf eine charakteristische Art coagulirten Eiweissstoff (Fibrin);
- c) zerlegt neutrale Fette in entsprechende fette Säure und Glycerin.

II. Jede von diesen Reactionen hängt von einem besonderen specifischen Stoffe ab.

III. Zwei solche Stoffe, die der ersten und der zweiten physiologischen Reaction des Saftes entsprechen, können in mehr oder weniger reinem Zustande dargestellt werden.

IV. Die Existenz eines dritten Stoffes, welcher die dritte physiologische Reaction des Saftes vermitteln soll, ist sehr wahrscheinlich.

V. Der specifische Stoff, der der ersten Reaction entspricht, äussert seine Wirkung in neutraler, alkalischer und saurer Lösung, jedoch mit verschiedener Intensität.

VI. Die Verdauung von Fibrin im normalen natürlichen und künstlichem pancreaticen Saft und in der Lösung des isolirten

Körpers, welcher der zweiten Reaction entspricht, hat nichts Gemeinschaftliches mit einem putriden Processe, sondern stellt eine physiologische Eigenthümlichkeit des Saftes und des isolirten specifischen Stoffes dar.

VII. Dieser letzte Stoff äussert seine verdauende Wirkung auf Fibrin nur in alkalischer und neutraler Lösung, aber mit verschiedener Geschwindigkeit.

VIII. Der Gehalt der Lösung des reinen Stoffes an freiem Alkali hat einen grossen Einfluss auf die Verdauung.

IX. Ein Ueberschuss von freiem Alkali (ein Theil desselben scheint mit dem Stoffe in eine chemische Verbindung zu treten) und das Vorhandensein von freier Chlorwasserstoffsäure hebt die Verdauung des Fibrins in einer Lösung des specifischen Körpers auf.

X. Die Art des Verschwindens des Fibrins im natürlichen und künstlichen pancreatischen Saft, in der Lösung des reinen specifischen Stoffes und in dem Magensaft — sind zwei entgegengesetzte Vorgänge.

XI. Beide, der ersten und der zweiten physiologischen Reactionen des Saftes entsprechende specifische Körper sind keine reinen Eiweissstoffe.

XII. Beide, mehr oder weniger rein dargestellte specifische Stoffe gehören zu den colloidalen Stoffen.

Berlin, den 9. April 1862.