

Thier noch eine Trachealfistel; schon an letzterer Operation aber sterben die Thiere, selbst ohne jeden anderweitigen Eingriff, mitunter nach 12 Stunden. Neben den sich öfters in der Kanüle ansammelnden Flüssigkeiten ist wohl hauptsächlich der Reiz, welcher durch den Eintritt der kälteren Luft auf die Lungen geübt wird, die Ursache dieser kurzen Lebensdauer.

Dass aber in der That bei einem bereits bestehenden Respirationsbinderniss eine gewisse Resistenz gegen ein neu hinzutretendes vorhanden ist, zeigen die Experimente mit künstlichem Pneumothorax; während auf die Anstechung einer Thoraxhälfte die allerheftigste Dyspnoë folgt, wird dieselbe allmählich geringer, das Thier gewöhnt sich an den Sauerstoffmangel und wenn nach einiger Zeit die andere Thoraxhälfte eröffnet wird, so tritt erst allmählich der asphyktische Tod ein.

---

## IX.

### Ueber die Verdauung der Eiweissstoffe durch den Pankreassaaft.

#### I.

Von Dr. W. Kühne in Berlin.

---

Schon seit langer Zeit durch eigene Anschauung der Versuche Corvisart's und jetzt seit mehreren Jahren durch vielfache gelegentlich selbst angestellte Versuche von der verdauenden Wirkung des Pankreassastes auf die Eiweissstoffe unterrichtet, schien es mir wünschenswerth diesen wichtigen Theil der Verdauungslehre einer genaueren Untersuchung zu unterziehen. Im Vergleiche zu den vielfachen Erfahrungen über die Magenverdauung ist unsere Kenntniss der weiteren Schicksale der Eiweissstoffe im Dünndarme äusserst dürftig, so dass jede neue planmässige Untersuchung darüber fast mit Sicherheit zur Auffindung physiologisch wichtiger Thatsachen führen muss.

Die Eiweissverdauung durch den Pankreassaaft ist nicht, wie die durch den Magensaft ein allgemein anerkanntes Factum. An-

fangs von allen Bearbeitern der Verdauungsvorgänge ganz übersehen, von Cl. Bernard nur beiläufig gewittert, dann von Corvisart nachdrücklich behauptet, ist sie in Frankreich selbst wieder so sehr in Vergessenheit gerathen, dass z. B. Ch. Robin in seinem so eben erschienenen sehr ausführlichen Werke (*Leçons sur les humeurs normales et morbides du corps de l'homme.* Paris 1867. Baillière et fils) der Lehre Corvisart's mit keiner Sylbe zu gedenken brauchte. Unter den Vielen, welche Corvisart's Versuche wiederholten, haben sich nur Schiff, G. Meissner, Danilewsky und nach einem Schwanken auch Albini für die Richtigkeit derselben ausgesprochen, während Keferstein und Hallwachs, O. Funke, Brinton, Skrebitzki u. A. sie entweder ganz läugneten oder ihnen alle physiologische Bedeutung absprachen.

Die Einwendungen gegen Corvisart sind bekannt: sie weisen seine Versuche über die Wirkung des Infuses der Drüse als nicht beweiskräftig für die des Secretes zurück, oder sie suchen diese für eine accessorische Fäulnisserscheinung auszugeben. Die Zustimmung Meissner's endlich ist eine reservirte, da sie das Factum nur zugibt unter der Bedingung, dass das Pankreas-Infus oder -Sekret angesäuert sei.

Die hier mitzutheilenden Untersuchungen haben im Wesentlichen nicht die Verdauung durch das Sekret des Pankreas zum Gegenstande, sie gingen aber davon aus, nachdem ich mich durch Versuche an 11 Hunden mit temporären Pankreasfisteln überzeugt hatte, dass dieser zähflüssige Saft im Stande ist in  $\frac{1}{2}$ —3 Stunden bei 40° C. erstaunliche Mengen von gekochtem Fibrin und Eiweiss ohne jegliche Spur von Fäulnisserscheinungen so aufzulösen, dass der grösste Theil in eine in der Siedehitze auch auf Säurezusatz nicht coagulirende Substanz verwandelt wird, welche mit Leichtigkeit durch vegetabilisches Pergament diffundirt. Im Augenblicke noch nicht in der Lage über diese Versuche Näheres mitzutheilen, erwähne ich derselben nur desshalb, weil sie allein die Aufforderung enthielten in physiologischer Hinsicht Beobachtungen über die Wirkung des Drüseninfuses anzustellen, und weil sie die vollkommenste Bestätigung der Angabe Corvisart's bilden, dass das Sekret ohne irgend einen die alkalische Reaction ändernden Zusatz Eiweissverdauend wirkt.

Bei Verdauungsversuchen mit dem Pankreasinfuse ist es schwer die Entwickelung Fäulnissbedingender organisirter Fermente auszuschliessen, allein man hat Mittel sich dieser niederen Organismen zu erwehren, indem man entweder die Versuchszeit so viel, als thunlich abkürzt, oder indem man den Flüssigkeiten eine Beschaffenheit ertheilt, welche der Entwickelung einmal hineingelangter Keime ungünstig ist. Das Letztere geschieht durch schwaches Ansäuern der Verdauungsmischung. Man hat es zwar niemals in der Gewalt, falls dieses Mittel nicht angewendet werden soll, das Hineinkommen organisirter Keime in die Apparate zu vermeiden, aber man kann doch schon viel erreichen, wenn man mit der peinlichsten Reinlichkeit verfährt und den Zutritt der Fermentkeime führenden Atmosphäre so viel als möglich ausschliesst. Wie sehr man jedoch trotz alledem dem Zufalle Preis gegeben bleibt, beweist die tägliche und bekannte Erfahrung im Verkehr mit fäulnissfähigen Substanzen.

Aus diesen Gründen habe ich mich zu den folgenden Versuchen nicht ausschliesslich des fertigen Infuses des Pankreas bedient, sondern um die ganze Zeit der Infusbereitung ausnutzen zu können der Drüse selbst, welche ich mit den zu verdauenden Körpern zugleich der Wirkung unterwarf. Die Anwendung eines gewöhnlichen nach bis jetzt bekannten Methoden fertig bereiteten Infuses hat vor diesem Verfahren kaum einen Vortheil, weil die Drüse sich während der Darstellung beinahe vollständig auflöst, und somit doch keine Beimischung an Drüsenbestandtheilen auszuschliessen ist, ja nicht einmal die ungelöst gebliebenen Theile dem Infuse fern bleiben, da dasselbe stets milchig filtrirt.

Das zu verwendende Pankreas entnahm ich grossen Hunden, die ich durch Verbluten tödtete, nachdem sie vor 18 und vor 5 — 6 Stunden überreichlich Pferdefleisch verzehrt hatten. Die sorgfältig mit Zurücklassung des Fettes ausgeschnittene Drüse wurde sofort gewogen, dann äusserlich mit kaltem Wasser abgewaschen um das Blut möglichst zu entfernen, hierauf mit der Scheere fein zerkleinert und in bereits erwärmtem Wasser mit der zu verdauenden Substanz gemischt.

Die Eiweisssubstanz bestand aus weiss gewaschenem Fibrin des Rinderblutes, welches vorher in demselben Gefässe, das zur Verdauung diente,  $\frac{1}{2}$  Stunde mit Wasser zum Sieden erhitzt wurde.

Das erste Kochwasser wurde jedesmal fortgegossen und eine zweite Portion aufgefüllt, welche nach erneuertem Sieden bis zur Verdauungstemperatur abkühlte.

In allen Versuchen war die Menge des Wassers dieselbe, nachdem ich die zweckmässigsten Verhältnisse einmal kennen gelernt hatte: nämlich 15 Th. Wasser auf 1 Th. trockner Eiweisssubstanz, das Trockengewicht der Drüse mit eingerechnet. Auf ein Pankreas von 50 — 60 Grammes nahm ich 400 Grammes des gekochten und gepressten Fibrins — 382 Grammes bei 110° C. trockner Substanz. Bei diesem Verfahren war die Drüse sammt dem Fibrin gewöhnlich nach 3 — 6stündigem Erwärmten auf 40 — 45° C. bis auf einen unbedeutenden Rest zergangen. Die Reaction der Masse war von Anfang an schwach alkalisch, und blieb es auch während der ganzen Verdauungszeit.

In der ersten und zweiten Stunde wird gewöhnlich an dem Fibrin gar keine Veränderung wahrgenommen, dann aber bemerkt man beim Umrühren plötzlich, dass die Flocken, ohne gequollen zu sein, leicht zerreissen und dass ihre Menge mit ganz auffallender Beschleunigung abnimmt. Ist dieser Punkt einmal erreicht, so steht die volkommene Lösung auch ganz nahe bevor. Sehr merkwürdig ist nun die Veränderung, welche das noch unge löst gebliebene erlitten. Herausgenommen und mit Wasser abgespült erscheinen die Fibrinklumpen wie angenagt, und obgleich weder Quellung noch eine Veränderung in der Durchsichtigkeit eingetreten, ist doch die eigentliche Substanz durchaus verändert. Gekochtes Fibrin quillt bekanntlich ohne Erwärmung äusserst langsam in sehr verdünnten Säuren oder Alkalien und ist besonders in ersteren so wie in 10prozentiger Kochsalzlösung so gut wie unlöslich. Nach begonnener Einwirkung des Pankreas löst es sich dagegen theilweise fast momentan in HCl von 1 pro mille auf zu einer wahren Syntoninlösung, und nach kurzem Zerreissen mit NaCl von 10 pCt. erhält man sogleich ein Filtrat, das in der Hitze und mit Salpetersäure gerinnt. Aus dem in der Siedehitze geschrumpften Fibrin entsteht demnach durch die Pankreaswirkung zuerst ein Stoff, der dem ungekochten rohen Fibrin ähnlich ist, der sich jedoch noch weit leichter in Salzlösungen und in verdünnten Säuren auflöst, als dieses.

Ich digerirte ein Quantum Fibrin, das 382 Grammes Trocken-

gewicht entsprach mit 6 Litres Wasser und einem Pankreas von 55 Grammes (= 15,2 Grammes trockener Drüsensubstanz) 4½ Stunden. Beim Filtriren durch Leinen blieb ein Rest von Fibrin und Pankreasstückchen zurück, der nach dem Trocknen bei 110° C. 11 Grammes wog. Das opalisirende Leinenfiltrat wurde durch schwaches Ansäuern mit Essigsäure etwas trüber und setzte bis zum Sieden erhitzt ein Coagulum ab, von welchem der gelöste Theil schnell und wasserklar durch Papier abfiltrirte. Im trocknen Zustande wog das so coagulirte Eiweiss 42,5 Grammes. Demnach waren in Verdauung gegangen 343,7 Grammes Eiweiss; während ein Theil offenbar nur in Lösung gegangen war unter Bildung von Albuminat und in Salzen gelöstem coagulabelen Albumin.

Um aus dem wasserklaren, schwach sauer reagirenden Filtrate zunächst die Peptone zu gewinnen, wurde dasselbe bei gelinder Wärme (60—70° C.) bis auf  $\frac{1}{3}$  eingedampft, noch heiss so lange mit Alkohol von 95 pCt. versetzt, bis sich deutliche Flocken absetzten und nach 24ständigem Stehen in der Kälte filtrirt. Der Niederschlag bestand aus dem Pepton, während die Lösung die übrigen bei der Verdauung entstandenen Produkte enthalten musste. Als ich nun die gelbliche alkoholische Lösung durch Destillation nur mässig concentrirte, schieden sich weisse Rinden aus, die immer mehr zunahmen, auf der Oberfläche umherschwammen und sich zuletzt auch beim Umschütteln nicht mehr lösten. Die Destillation wurde jetzt unterbrochen und die Flüssigkeit in die Kälte gestellt. Nach 24ständigem Stehen fand ich die Masse fast erstarrt zu einem Krystallbrei, welcher mikroskopisch sogleich die grösste Uebereinstimmung mit den bekannten Garben und Nadeln des Tyrosins zeigte. Die Krystalle auf ein grosses gewogenes Filter gebracht und mit der ablaufenden Mutterlauge vollständig aufgespült, hierauf mit eiskaltem Wasser gewaschen bis ein farbloses Filtrat abließ, dann mit Spiritus, absolutem Alkohol und endlich mit Aether übergossen, bildeten eine fast rein weisse, verfilzte Masse, welche nach dem Trocknen nicht weniger als 13,3 Grammes wog, und ganz frei war von Aschenbestandtheilen. Die Mutterlauge weiter concentrirt erstarre wiederum zu einem jedoch schmierigen Brei, der aus Leucinkugeln bestand, unter denen nur noch Spuren von Tyrosingarben zu entdecken waren. So

leicht die Sonderung der grossen Tyrosinmenge gelang, so schwierig war es das Leucin rein zu gewinnen und nur einigermaassen zu bestimmen. Die Ursache liegt in der leichten Löslichkeit des Peptons, das eigentlich nur in absolutem Alkohol ganz unlöslich, in der Tyrosinmutterlauge noch in nicht unbeträchtlicher Menge enthalten war. Um diesen Rest und das darin befindliche Leucin zu gewinnen, verfuhr ich in folgender Weise: die Lösung wurde so weit abgedampft, bis sich die ersten Leucinhäute bildeten; und nachdem dann in der Kälte die ganze Masse breiig geworden, brachte ich sie auf gewogene Filter, auf welchen sie so lange im Kalten stehen blieb, bis nichts mehr abrief. Es ist wichtig diese Vorschrift genau zu befolgen, denn das unreine Leucin ist selbst für Wasser von  $0^{\circ}$  ziemlich leicht löslich, falls dasselbe noch Mutterlauge vorfindet. Das Auswaschen mit Eiswasser wurde so lange fortgesetzt, bis das Filtrat kaum mehr gefärbt erschien, und zuletzt mit Spiritus, absolutem Alkohol und mit Aether ausgewaschen. Die vereinigten Waschflüssigkeiten wurden dann wiederum in derselben Weise behandelt, und zwar so oft, als noch eine Ausbeute an Leucin zu erzielen war, und als die immer wieder concentrirte Masse überhaupt noch filtrirbar blieb. Das Verfahren ist sehr umständlich und zeitraubend, allein es liefert das Leucin schliesslich so rein, als leichtes hellgelbes lockeres Pulver, dass ich es ohne Bedenken noch vor dem Umkrystallisiren zur Wägung benutzen konnte.

Um nun endlich aus der stark concentrirten, nicht mehr filtrabaren Mutterlauge das letzte Leucin und das letzte Pepton so weit, als thunlich zu gewinnen, wurde diese heiss in kochenden absoluten Alkohol gegossen, einige Zeit unter starkem Schütteln im Sieden erhalten und erkalten gelassen. Am Boden des Kolbens klebte jetzt das letzte Pepton, während die goldgelbe Lösung beim Abdampfen noch einen Rest von Leucin ausschied. Die so gesammelten Leucinmengen betrugen 31,6 Grammes und das Pepton mit dem zuerst ausgefälltene vereinigt 211,2 Grammes. Die letzte Leucinmutterlauge setzte bei längerem Stehen immer noch einzelne Leucinkugeln ab, allein es war unmöglich diese zu sammeln oder von der Lösung, die übrigens auch immer noch einen kleinen Rest von Pepton enthielt, abzufiltriren. Diese Lösung enthielt nun ohne Zweifel noch eine grosse Anzahl von Zersetzung-

produkten der Eiweissstoffe, u. A. den von Tiedemann und Gmelin entdeckten Körper zersetzen Pankreasfettes, welcher dessen rosarote Reaction mit Chlorwasser bedingt. Mit gesättigtem Chlorwasser oder mit Chlorkalk versetzt, färbte sich die Lösung intensiv dunkelviolettt, wie Anilin unter Ausfällung von amorphen fast schwarzen Flocken, die in Wasser vertheilt sich nur wenig lösten, aber der filtrirten Flüssigkeit eine schöne Rosafarbe ertheilten.

Um es kurz zu wiederholen hatten bei dem eben angeführten  $4\frac{1}{2}$  stündigem Verdauungsversuche

$$\begin{array}{rcl} & 382 \text{ Grms. trocknes Fibrin} \\ + & 15,2 - \text{ trockner Pankreassubstanz} \\ \hline = & 397,2 \text{ Grms. im wesentlichen aus Eiweiss bestehender Substanz,} \end{array}$$

nach 6ständigem Erwärmeln mit Wasser von  $40--45^{\circ}\text{C}$ . geliefert.

11,0 Grms. ungelösten Rest

$42,5$  - Albuminat und coagulirbares Albumin  
(nur gelöste, nicht verdaute Stoffe)

$= 53,5$  Grms. unverdauter Substanz;

demnach waren 343,7 Grms. Eiweissstoffe in Verdauung gegangen unter Bildung von:

211,2 Grms. Pepton

13,3 - Tyrosin

31,6 - Leucin

$= 256,1$  Grms. bekannter Verdauungsprodukte.

Unter den angegebenen Bedingungen bilden sich also aus dem Fibrin etwa 61 pCt. Pepton, 3,86 pCt. Tyrosin und 9,1 pCt. Leucin. Ungefähr 26 pCt. der bei der Pankreasverdauung entstehenden Körper bleiben vorläufig unbekannt. Unter ihnen befindet sich die merkwürdige Substanz, welche dem Anilin ähnliche Reaktionen gibt.

**Das Fibrinpepton** wurde nach geschehener Pankreasverdauung in der vorhin angegebenen Weise gewonnen, nämlich in zwei Anteilen, einem, welcher durch directes Versetzen der eingedampften Lösung noch vor dem Auskrystallisiren des Tyrosins und Leucins niederfiel und dem zweiten, der erst durch Auskochen der letzten sehr concentrirten Leucinmutterlauge mit absolutem Alkohol als unlöslicher Rückstand zurückblieb. Da beide Fällungen in al-

len Eigenschaften und Reactionen übereinstimmen, so konnten sie behufs der Reinigung zusammen verarbeitet werden. Die Substanz wurde zu dem Ende in Wasser gelöst und mit starkem Weingeist ausgefällt; aus concentrirter Lösung fiel dabei immer ein stark brauner Niederschlag, aus verdünnterer hingegen ein selbst nach dem Trocknen hellgelber Körper. Das letztere Präparat ist demnach nur mit grossem Verlust darzustellen, da das Pepton in wasserhaltigem Alkohol ziemlich leicht löslich ist. Indess schien es vortheilhaft zu weiteren Beobachtungen nur die andere Substanz zu verwenden, obwohl der nicht gefällte den braunen Farbstoff führende Rest keine wesentlichen Abweichungen erkennen liess.

Das Pepton wird aus der wässrigen Lösung durch Alkohol erst als harziger oder syrupöser Niederschlag gefällt, so dass die darüberstehende Lösung auch nach tagelangem Stehen noch deutlich getrübt bleibt. Dieselbe filtrirt indess durch Papier vollkommen klar.

Erst nach dem Zusatze eines grossen Ueberschusses von absolutem Alkohol wird der Niederschlag unter Klärung der Lösung flockig und körnig, was man schliesslich natürlich am besten erreicht durch Waschen des Bodensatzes mit absolutem Alkohol. Die so behandelte Substanz endlich mit Aether ausgewaschen, trocknet leicht zu festen Krümeln, welche an der Luft nicht wieder weich werden. Das Pepton ist also einmal vollkommen getrocknet nicht hygroskopisch. Hat man dagegen diese Art des Austrocknens nicht angewendet, so zerfliesst die Substanz, die z. B. in der Hitze schon fest und spröde geworden sein kann, sehr leicht. In sehr feuchter Luft wird übrigens auch das erstere Präparat klebrig. Das Pepton verhält sich in dieser Hinsicht wie manche andere Körper, wie z. B. die gallensauren Alkalien, wie der Harnstoff etc. und theilt auch mit dem letzteren die Eigenschaft wasserhaltigem Aether unter Zerfliessen das Wasser zu entziehen. Die Löslichkeit des Peptons in Wasser entzieht sich jeder Bestimmung, ja wenn es über Chlorzink in der Kälte schon ganz spröde geworden, aber nicht vollständig entwässert ist, so schmilzt oder zerfliesst es wieder bei etwa 80° C.

Wie aus der Gewinnung des Peptons hervorgeht, coagulirt es in der Siedehitze nicht, concentrirte Lösungen schäumen dabei aber stark, etwa wie Seifenwasser. Säuren und Alkalien fällen es

nicht. Mit concentrirter Salzsäure unter Luftzutritt gekocht bildet es eine schön blauviolette Lösung, wie Eiweiss, mit Salpetersäure eine gelbe Flüssigkeit, welche auf Zusatz von  $\text{NH}_3$  tief orangeroth wird, mit Schwefelsäure und einem Körnchen Zucker versetzt einen rothvioletten Syrup. Eine Probe mit salpetersaurem Quecksilberoxyd ohne Säureüberschuss versetzt gibt einen weissen Niederschlag, welcher beim Kochen die Farbe nicht ändert, auf Zusatz einiger Tropfen sehr verdünnter salpetriger Säure aber schmutzigrothe Farbe annimmt (Millon's Reaction). Kurz das Pepton zeigt sämmtliche sogenannten allgemeinen Eiweissreactionen.

Die vollkommen neutrale Lösung des Körpers wird durch viel Essigsäure und Ferrocyanalkalium anfangs nicht getrübt, beim Stehen des Gemisches bildet sich aber regelmässig eine starke Trübung. Gerbsäure, Pikrinsäure im Ueberschusse und Sublimat bewirken starke Fällungen, ebenso neutrales und basisches Bleiacetat. Kalialaun erzeugt eine starke flockige in Kochsalzlösung unlösliche, im Alaunüberschusse leicht lösliche Fällung. Schwefelsaures Kupfer in verdünnter Lösung hinzugefügt, erzeugt sogleich eine Trübung, welche jedoch beim Umschütteln im Peptonüberschusse wieder verschwindet. Setzt man mehr Kupferlösung zu, so wird der Niederschlag bleibend, um im Ueberschusse derselben wieder etwas abzunehmen, Indessen verschwindet die Trübung auch bei grossem Kupferüberschuss nicht ganz, ebensowenig durch Essigsäure. Eisenchlorid erzeugt einen weisslichen Niederschlag, der sich im geringsten Ueberschusse mit tiefrother Farbe wieder löst, Platinchlorid eine bleibende gelbe Fällung. Die Peptonlösung mit Natron und dann mit einer sehr kleinen Menge einer Kupferlösung versetzt nimmt analog einer Lösung von Biuret eine schön rothe Farbe an, welche durch mehr Kupfer in Violett übergeht. Wird diese Lösung mit Zucker auf  $70^\circ \text{ C}.$  erwärmt, so tritt unter Reduction gelbe Farbe auf, ohne Ausscheidung des Oxyduls. Die dem Biuret ähnliche Reaction ist bekanntlich auch allen mit Magensaft bereiteten Peptonen ohne Ausnahme eigenthümlich, und dem unverdauten Eiweiss gegenüber charakteristisch, da dieses schon bei der ersten zugesetzten Spur der Kupferlösung nicht rothe, sondern sofort violette Lösungen bildet.

Durch vegetabilisches Pergament diffundirt das Pepton mit der grössten Leichtigkeit, sowohl in neutraler, wie in alkalischer und

in saurer Lösung zu einer wie immer beschaffenen wässrigen Flüssigkeit auf der anderen Seite der Membran. Das Diffundirte stimmt in allen Eigenschaften und Reactionen mit dem Pepton überein. Ich habe es selbstverständlich nicht unterlassen, die Abwesenheit von Löchern in der Membran vor und nach dem Versuche mit einer Blutlösung zu prüfen, deren Farbstoff bekanntlich nicht durch vegetabilisches Pergament diffundirt.

Nach allem Angeführten scheint das Pankreasfibrinpepton mit dem durch Magensaft aus Fibrin erzeugten viel Aehnlichkeit zu haben. Da ich indess keine Analyse des Peptons aufzuführen habe, und da diese auf dem dunklen Gebiete der Eiweissstoffe vor der Hand auch wenig lehren kann, so schien es mir des gründlichen Vergleiches wegen geboten, aus demselben Fibrin, das ich der Pankreasverdauung unterworfen, auch das Magensaftpepton darzustellen.

Ich bereitete mir durch Verdauung der Schleimhaut eines Schweinemagens in 6 Litres HCl von 0,2 pCt. einen wirksamen Magensaft und digerirte mit der fast klar filtrirten Flüssigkeit unter häufigem Umrühren bei 40 — 45° C. 237 Grms. feuchtes gekochtes und gepresstes Fibrin, entsprechend 221 Grms. trockner Substanz.

Nach 4 Tagen filtrirte ich vom ungelösten Fibrinüberschusse (dessen Trockengewicht 76 Grms. betrug) ab, und versetzte das Filtrat, um etwa unverdautes nur in Lösung gegangenes Fibrinsyntonin auszuscheiden mit Natron bis zur äusserst schwach sauren Reaction. Hierbei trat eine leichte Trübung auf und als sich nach 24ständigem Stehen in der Kälte daraus der sogenannte Parapeptonniederschlag gebildet hatte, entfernte ich den grössten Theil der Lösung mit dem Heber, während ich den Niederschlag auf einem vorher gewogenen Filter sammelte. Derselbe wog bei 110° C. getrocknet 2,6 Grms. Die gesammte Peptonlösung wurde nun vollkommen neutralisiert, wobei kein Niederschlag entstand, und wieder bis zu einem Gehalte von 0,4 pCt. HCl angesäuert und 24 Stunden in die Kälte gestellt. Da keine Trübung oder Ausscheidung von sogenanntem Metapepton erfolgte, so wurde die kleine HCl-Menge wieder mit Natron neutralisiert, und nun bis zur Syrupconsistenz bei 60° eingedampft. Während des Eindampfens schied sich ein Körper in lockeren Wölkchen aus, welche mit der

Pipette aus der Schale entfernt wurden in der Weise, dass die Flüssigkeit zur Peptonlösung zurückfiltrirte. Die Menge dieses amorphen eiweissartigen Körpers war so unbedeutend, dass eine nähere Untersuchung nicht lohnend erschien. Aus der eingedampften Lösung wurde das Pepton schliesslich durch Alkohol gefällt, die alkoholische Flüssigkeit abdestillirt und durch Auskochen des zähen Rückstandes mit absolutem Alkohol schliesslich noch der letzte Peptonrest erhalten. Die ganze Menge des so gewinnbaren Peptons betrug 51,5 Grms. Wie das Pankreaspepton wurden die vereinigten Magenpeptone durch erneuerte Lösung und partielle Fällung mit Alkohol gereinigt.

Das Magenpepton verhielt sich nun in seinen äusseren Eigenchaften, in der Löslichkeit, der Diffusibilität ganz wie das Pankreaspepton, zeigte aber in den Reactionen einige Abweichungen. Die durch neutrales und basisch-essigsaurer Blei erzeugten Niederschläge lösten sich nämlich im Ueberschusse der Bleisalze zu einer fast klaren Lösung wieder auf, was bei dem Pankreaspepton, wie oftmalige Wiederholung der Probe ergab, nie der Fall ist. Ausserdem erzeugte Essigsäure mit einem Ueberschusse von saurem chromsauren Kali eine Trübung, die ebenfalls im Pankreaspepton ausblieb. In allen übrigen Reactionen herrschte vollkommene Uebereinstimmung, die sich auch auf die dialysirten Peptone erstreckte. Ich kann nicht unterlassen, hier ausdrücklich hervorzuheben, dass diese Angaben etwas von denen Meissner's und Büttner's über das Fibrinpepton abweichen, und zwar zum Theile wohl deshalb, weil ich ein anderes Präparat zur Verdauung benutzte und für die Vergleichung mit der Pankreasverdauung benutzen musste. Wie Meissner und Büttner, habe ich auch das Fibrin durch heftiges Schlagen des eben gelassenen Blutes möglichst frei von Blutkörperchen zu gewinnen gesucht, und dasselbe ebenso durch Waschen mit sehr verdünntem Ammoniak entfärbt, aber ich habe immer nur Rinderblut benutzt und das Fibrin zuvor gekocht, was auf die Reactionen der Verdauungsprodukte von nachweisbarem Einflusse ist (siehe Brücke). Meissner und Büttner geben an, Rinderblut und Schweinsblut benutzt zu haben, sowie eine Art Fibrinsyntonin, welches durch Auflösen in warmer verdünnter Salzsäure und Fällung der Lösung mittelst Neutralisation bereitet wurde. Aus ihren Angaben über die Reactionen der

Fibrinpeptone ist jedoch nicht zu ersehen, auf welches der drei Präparate sie sich beziehen, oder ob Gemische in Verdauung gegeben worden.

Meissner und Büttner behaupten, dass die Fibrinpeptonlösung drei verschiedene Peptone enthalten könne; keiner dieser Körper, weder das a- b-, noch das c-Pepton stimmt mit dem von mir beschriebenen überein. Das b-Pepton nämlich, das durch Salpetersäure nicht gefällt wird, wohl aber aus stark essigsaurer Lösung durch gelbes Blutlaugensalz, verhält sich hierin dem meinen gleich, wenn auch nicht ausdrücklich von den Verfassern angegeben wird, dass der Niederschlag erst nach einiger Zeit entsteht, allein die Angaben über das Verhalten zu schwefelsaurem Kupferoxyd stimmen nicht ganz überein, da ich immer nur eine Fällung erhielt, die sich in Säuren nicht klar wieder löste. Ausserdem scheint das b-Pepton wie das a- und c-Pepton nicht durch neutrales essigsaurer Blei gefällt zu werden, denn Meissner und Büttner sagen: „Basisch-essigsaurer Bleioxyd bewirkt Fällung, wenn die Lösung gehörig alkalisch ist, um sicher zu gehen, mit Ammoniakzusatz.“ Da das neutrale Bleisalz leicht etwas basisches enthält, so habe ich die genau neutrale Peptonlösung stets mit einer reinen Lösung des neutralen Salzes geprüft, und ich kann hinzufügen, dass auch bei sehr schwach saurer Reaction beider Lösungen noch der voluminöse flockige Niederschlag entsteht.

Offenbar entscheiden die geringen Differenzen in dem Verhalten der durch Pepsin und durch das Pankreas erhaltenen Peptone aus dem Fibrin nicht über ihre chemische Verschiedenheit, denn die Unlöslichkeit der Bleifällungen des letzteren kann so gut auf einer Beimengung beruhen, wie die geringe Trübung im ersteren durch Säure und chromsaures Kali in einer Verunreinigung ihren Grund haben kann. In der That ist nämlich auch die Bleifällung des Pankreaspeptons im Ueberschusse des Salzes löslich, denn wenn man mit den Bleiacetaten ausfällt, den Niederschlag aussächt, und auf dem Filter mit überschüssiger Bleilösung behandelt, so bleibt zwar ein nicht zu übersehender Antheil unlöslich zurück, das Filtrat gibt aber nach Behandlung mit Schwefelwasserstoff, Entfernung des Schwefelbleies und der Essigsäure sämmtliche Peptonreactionen. Somit fällt jeder Grund weg, im Augenblicke das Magenpepton und das Pankreaspepton des gekochten Fibrins

für verschiedene chemische Körper zu halten, und wenn selbst in Zukunft noch Differenzen gefunden werden sollten, so bleibt doch der Nachweis unanfechtbar, dass die Pankreasverdauung aus unlöslichem Fibrin in kurzer Zeit ganz wie der Magensaft einen äusserst leicht löslichen, fast hygroskopischen Körper erzeugt, welcher bei allen wesentlichen Eigenschaften einer Eiweisssubstanz im höchsten Grade diffusibel ist, eine Thatsache, welche den ganzen Werth dieser Verdauung hinsichtlich der Resorption und Ausnutzung des Eiweisses für den Thierkörper enthält.

Meissner's und Corvisart's Versuche über die Pankreaspeptone genügten nicht, diesen Satz festzustellen, denn abgesehen davon, dass Versuche über Diffusion und Dialyse bisher auf diese Stoffe nicht ausgeführt wurden, auch bis heute der Nachweis ganz fehlte, dass die dialysirten Peptone in keiner Eigenschaft eine Veränderung erleiden, betont Corvisart sogar eine Differenz, welche darin liegen soll, dass Pankreasfibrinpepton mit schwefelsaurer Thonerde, sowie mit Salpetersäure sich trübt, während diess beim Magenpepton nicht der Fall sei. Ich habe Corvisart's Versuche, welche theilweise mit angesäuerten Lösungen angestellt wurden, genau wiederholt, die Differenz aber nicht finden können, weil ich im Magenpepton auch durch schwefelsaure Thonerde Trübung entstehen sah, und weil keins der Peptone von Salpetersäure gefällt wurde. Indess hat Corvisart nicht angegeben, ob das Fibrin roh oder gekocht verwendet wurde, worin vielleicht der Grund unserer Widersprüche liegen mag.

Meissner's Mittheilungen über das Pankreaspepton aus gekochtem Eiweiss sind an sich schon zu kurz, und es fehlt darin ein genau durchgeführter Vergleich mit dem durch Magensaft aus demselben Präparate erhaltenen Peptone, da sich Meissner's Mittheilungen über die Pepsinverdauung des Eiweisses auf ein ganz anderes Object, nämlich auf Eiweisssyntonin, beziehen.

Es bliebe jetzt die Frage zu erörtern, ob bei der Pankreasverdauung die Umwandlung des ursprünglichen Eiweisskörpers zu Pepton eine momentane sei oder ob sie schrittweise erfolge unter Bildung isolirbarer anderer Stoffe. Bekanntlich hat Meissner hervorgehoben und gegen alle Widersprüche behauptet, jeder Eiweissstoff werde bei der Pepsinverdauung gespalten in mindestens zwei Körper, ein sogenanntes Parapepton, das durch Pepsinchlor-

wasserstoff nicht weiter in Pepton umzuwandeln sei, und in wirkliches Pepton, das jedoch zuvor in einigen Zwischenstufen der Umwandlung, als Metapepton oder als a- und b-Pepton auftreten könne. Da Meissner selbst schliesslich anerkannt hat, dass sein Metapepton namentlich kein definitives Verdauungsprodukt, also entweder eine wirkliche Zwischenstufe oder nur gelöstes, nicht verdautes Eiweiss, vielleicht auch ein Gemisch von beiden sei, so gehe ich auf diesen Punkt nicht weiter ein, hinsichtlich des Parapeptons und seiner Bedeutung kann ich indess nicht umhin, hier zunächst einige Bedenken hervorzuheben. Seit Jahren habe ich die Meissner'schen Verdauungsversuche immer wieder vorgenommen und bin schliesslich zu dem Resultate gelangt, dass nach immer erneuerter Verdauung des Parapeptons zuletzt entweder Nichts übrigbleibt, was durch Neutralisation gefällt würde, oder doch eine so geringe Menge, dass sie sich der Wägung entzieht, selbst wenn man die Verdauung mit Pfunden von Fibrin begonnen. Die obigen Angaben über die Verdauung des Fibrins zur Gewinnung des Magenpeptons will ich hier nicht als maassgebend aufführen, weil ihnen der Einwand gemacht werden könnte, der unverdaute Fibrinrest habe die grösste Menge des sog. Parapeptons als sog. Dyspepton (in HCl von 0,2 pCt. unlöslich gewordenes Parapepton) enthalten, allein ich will vor allen Dingen darauf aufmerksam machen, dass Meissner's Angaben über die Gewichtsverhältnisse des Parapeptons zu denen des Peptons und des in Verdauung gegangenen Eiweisses, die sich leider nur auf das Eiweiss und das Syntonin beziehen, für das Fibrin unbedingt viel zu hoch sind. Das Gewicht des Parapeptons = 1 gesetzt, sollen im Mittel die organischen Stoffe des Verdauungsgemisches = 3,56, die des Peptons = 2 sein. Diese Angaben sind mir allenfalls nur verständlich, weil Meissner französisches käufliches Pepsin benutzte. Die Lösung desselben gibt nämlich nach dem Abfiltriren der zugemischten Stärke beim Neutralisiren der freien Milchsäure eine sehr bedeutende Fällung von unverdautem nur in der Säure gelösten Eiweiss, und dass dieses in dem Präparat enthalten sein muss, scheint mir erklärlich, da ich mich sehr wohl erinnere, wie das Pepsin in der Fabrik des Herrn Bondault bereitet wird. Man extrahirt dort nämlich in ungeheuren Mengen die zerhackten Magenschleimhäute nur mit so viel verdünnter Säure, dass ohne

wesentliche Selbstverdauung grade ein Brei entsteht, fällt diesen nach dem Coliren mit Bleiacetat und entfernt das Blei durch Schwefelwasserstoff. Das bleifreie aber essigsaure Filtrat enthält dann natürlich neben dem Pepsin in grosser Menge nur in Säuren gelöstes Eiweiss, das auch nach dem Concentriren bis zur Syrupsconsistenz noch gelöst bleiben muss, weil während des Abdampfens die entweichende Essigsäure durch Milchsäure ersetzt wird. Man braucht nur das klar gelöste französische Pepsin zu neutralisiren, und die Menge des Niederschlages mit dem geringen gelöst bleibenden Reste organischer Körper zu vergleichen, um zu bemerken, dass Pepsin und Pepton darin den geringsten Anteil bilden. Diess ist aber ein Umstand, der bei Meissner's Versuchen schwer ins Gewicht fällt, denn er wendete zu allen quantitativen Bestimmungen immer nur sehr geringe Mengen von Eiweiss an, und sagt garnichts über die Mengen zugesetzter Pepsinlösung. Falls nun von der letzteren sehr wenig genommen wurde, so muss man vermuthen, dass sie bei ihrem geringen Pepsingehalte nicht ausreichen konnte, um vollständige Peptonbildung zu erreichen, falls aber viel genommen wurde, so musste auch viel Parapepton aus dem käuflichen Präparate hinzugefügt werden, und in beiden Fällen musste also zuviel von diesem Körper gefunden werden.

Wie Brücke u. A. muss ich desshalb für das Fibrin wenigstens die Zusammensetzung aus einem verdaulichen der Peptonbildung fähigen und aus einem unverdaulichen der Peptonbildung unfähigen Anteil bestreiten, sowie ich auch nicht zugeben kann, dass das Fibrin bei der Verdauung in Pepton und in sog. Parapepton zerfalle. Das Letztere ist eben als der unverdaute aber noch verdauliche Rest zu betrachten, und wenn man ihn nach der Verdauung vorfindet, so ist sein Gewicht von dem des in Verdauung gegebenen Eiweissstoffes abzuziehen, falls man eine Vorstellung von der Grösse des Verdauungsprozesses erlangen will.

Vergleicht man auf dieser Basis die Wirkung eines Pankreas mit der einer Magenschleimhaut, so springt allerdings die Mächtigkeit der ersten sehr in die Augen, da bei gleichen Quantitäten geeigneter Flüssigkeit das gesamme Ferment einer Magenschleimhaut nicht die Hälfte des Fibrins in so viel Tagen verdaut, als das des Pankreas in eben so vielen Stunden.

Schon Meissner hat sehr richtig hervorgehoben, dass nach

10stündiger Verdauung durch das Pankreas kein sog. Parapepton, also kein unverdautes nur gelöstes Eiweiss mehr vorgefunden wird. Allein er hat mit Unrecht daraus geschlossen, dass sich die Pankreasverdauung in diesem Punkte wesentlich von der durch das Pepsin unterscheide, denn für das Auftreten eines unverdauten und nur gelösten Antheiles ist es erforderlich, dass die Flüssigkeit, ganz abgesehen von dem Fermente, zugleich die Beschaffenheit besitze, überhaupt Eiweisskörper, die nicht Peptone sind, zu lösen, und diess kann nur dann der Fall sein, wenn sie freie Säure, ein Alkali, kohlensaures Alkali oder ein neutrales Alkalosalz enthält.

Ich werde unten zeigen, dass bei einem Gehalte an freier Säure keine Pankreasverdauung möglich ist. Hier kommen also nur die letzteren Fälle in Betracht.

Zu diesen Versuchen das Pankreas direct zu verwenden, schien nicht räthlich, ich habe desshalb erst ein Infus bereitet, indem ich die fein geschnittene Drüse drei Stunden mit Wasser digerirte, die trübe Lösung mit Essigsäure ansäuerte, bis eine filtrirte Probe nicht weiter davon gefällt wurde, dann durch Papier filtrirte und wieder mit Natron neutralisierte. Man erhält so ein wasserklares Infus, das nach erneuertem Erwärmen auf 45° C. alsbald die Eigenschaft verliert, durch Salpetersäure oder durch Ansäuern und Kochen getrübt zu werden. Behandelt man nun gekochtes Fibrin bei 45° C. mit dieser Flüssigkeit, so gibt sie nach etwa 2 Stunden mit Essigsäure versetzt eine schwache Trübung von ausgefällttem Kalialbuminat, und nach dem Filtriren hiervon beim Kochen und mit Salpetersäure wieder eine schwache Fällung. Neben wirklich verdautem, in Pepton übergegangenem Fibrin enthält sie also etwas Kalialbuminat und etwas einfach gelöstes, erst durch Sieden fällbares Eiweiss. Die Menge dieser Körper lässt sich leicht während des Versuches wesentlich steigern durch Zusatz von etwas Soda oder Kochsalz. Im ersten Falle entsteht viel Kalialbuminat, im letzteren überwiegt das nur durch Hitze auszuscheidende, nämlich das im Salzwasser gelöste Eiweiss. Das kohlensaure Alkali oder das Kochsalz allein hatten in genau vergleichend angestellten Versuchen, wie zu erwarten, diese Wirkung nicht, sondern es bestätigte sich nur die bekannte ausserordentlich schwierige Löslichkeit des gesottenen Fibrins. Wir sind demnach genötigt anzunehmen, dass das Fibrin unter der Wirkung des Pankreasfermentes zunächst in eine Sub-

stanz verwandelt werde, welche besonders leicht löslich ist, ohne doch dabei Pepton zu sein. Der gleichen Veränderung auch in einem salz- und alkaliarmen Verdauungsgemische wurde schon vorhin gedacht.

Das Pankreasferment erzeugt also aus dem unlöslichen Eiweiss erst ein lösliches, das sich dann zu coagulabelen oder durch Neutralisation fällbaren Lösungen auflösen wird, wenn Salze oder Alkalien als Lösungsmittel vorhanden sind. Um diese Stoffe aber zu entdecken, ist es nothwendig, die Prüfung im Beginne der Verdauung vorzunehmen, denn nach 4—5 Stunden pflegt dieser Anteil bereits völlig in Pepton verwandelt zu sein, ein Umstand, der nicht genug hervorgehoben werden kann gegenüber der Schwierigkeit, solche unverdaute nur gelöste Eiweissreste durch Magensaft zur vollkommenen Verdauung zu bringen.

Schon öfter ist die Frage aufgeworfen, ob der Pankreasssaft eine Wirkung habe auf die Peptone des Magens, welche durch den Pylorus in das Duodenum wandern. Man hat behauptet, die Magenpeptone würden durch den Pankreasssaft wieder in coagulablem Eiweiss verwandelt, allein die Täuschung liegt auf der Hand: sie entstand, weil das Gemisch nicht coagulabler Eiweisslösung mit dem vor dem Eintritte der Selbstverdauung in der Hitze gerinnenden Pankreasasfate ohne Frage gerinnbar sein musste. Nach 3stündiger Einwirkung eines Pankreasinfus auf das Fibrinpepton des Magensaftes erhielt ich nach den angeführten Methoden ein Pepton, das vollkommen dem oben beschriebenen Pankreaspepton glich. Da beide Peptone im Wesentlichen miteinander übereinstimmen, so zeigt der Versuch, dass das Pankreasferment keine Veränderung an dem Magenpepton erzeugt, denn die ganze Differenz bezieht sich nur auf die mit dem Pankreasinfus eingeführte Verunreinigung durch einen Körper, dessen Bleifällungen im Ueberschusse von Bleiacetat unlöslich sind. Dieser Ausspruch bezieht sich indess nur auf die früher vermutete Erzeugung neuer specificischer Pankreaspeptone; wir werden unten zeigen, dass der Pankreasssaft allerdings auf die Magenpeptone wie auf die eigenen in sehr erheblicher Weise, nämlich zersetzend wirkt, dass dann aber eben die Peptone als Eiweissstoffe sofort zerstört werden.

**Das Tyrosin.** Bei jeder Eiweissverdauung durch den Pankreas-  
saft entsteht neben dem Pepton sogleich eine beträchtliche Menge

wahrer Zersetzungprodukte, unter welchen besonders das Tyrosin auffällt. Wie aus dem obigen genauer mitgetheilten Verdauungsversuche hervorgeht, wird dieser Körper dabei in so bedeutender Menge gewonnen, dass das Verfahren zur Darstellung des Tyrosins vor allen anderen Methoden empfohlen werden kann. Es gibt bekanntlich kaum eine lästigere Arbeit, als die gebräuchliche Gewinnung des Tyrosins aus Horn oder Eiweiss durch Kochen mit Schwefelsäure. Die kolossalen Mengen des zur Neutralisation der Säure erforderlichen Kalkes, das umständliche Auswaschen des Gipses, die Entfernung des Kalkes aus der Lösung beim Eindampfen mit  $\text{CO}_2$ , endlich die Unsicherheit der Ausbeute, werden einige Andeutungen über die leichte Gewinnung des Tyrosins mittelst des Pankreasfastes willkommen erscheinen lassen.

Das Verfahren ist folgendes: Das Pankreas eines gut genährten und vor 5—6 Stunden vor dem Schlachten noch reichlich gefütterten Thieres wird frisch gewogen, gut zerhackt, mit etwas Sand und Wasser zu feinem Schlamm zerrieben zu der 10fachen Menge rohen Blutfibrins gegeben, und das Ganze mit 12—15 Theilen Wasser versetzt, welches zweckmässig vorher schon auf  $45^{\circ}$  mit dem Fibrin erwärmt worden. Man erhält die Masse 4—6 Stunden unter häufigem Umrühren bei dieser Temperatur, setzt dann wenig Essigsäure hinzu und erhitzt ohne Rücksicht auf etwa ungelöst gebliebenes Fibrin zum Sieden. Hierauf wird durch Leinen colirt, die Flüssigkeit auf freiem Feuer bis zur dünnen Syrupconsistenz abgedampft, und noch heiss in einem Kolben so lange mit starkem Weingeist versetzt geschüttelt, bis ein deutlich flockiger Bodensatz entsteht. Von diesem wird nach dem Erkalten abfiltrirt, und das Filtrat durch Destillation soweit concentrirt, bis es in der Wärme einen dicken Brei bildet. Nachdem die Masse zur vollkommen krystallinischen Ausscheidung einen Tag in der Kälte gestanden, wird sie auf einem Filter von der Mutterlauge möglichst befreit, mit wenig kaltem Wasser gewaschen, und dann in viel Wasser von etwa  $50^{\circ}$  vertheilt, wodurch alles Leucin gelöst wird, während das Tyrosin beinahe weiss zurückbleibt. Zur Reinigung ist nicht das Umkrystallisiren aus verdünnter Salzsäure oder Ammoniak zu empfehlen, denn das so gewonnene Tyrosin ist mit einer, wenn auch in geringer Menge auftretenden organischen Substanz verunreinigt, welche in der ammoniakalischen Lösung das Filtriren er-

schwert, und beim Abdampfen selbst mit sehr verdünnter Salzsäure eine feuerrothe Farbe annimmt. Man krystallisiert das Tyrosin desshalb zuerst aus heissem Wasser um, und endlich zur Erzielung grösserer Krystalle mit den genannten Lösungsmitteln.

0,2825 Grms. der reinen Substanz mit Kupferoxyd und vorgelegtem metallischen Kupfer, zuletzt an O verbrannt, gaben: 0,1608 Grms. H<sub>2</sub>O und 0,6097 Grms. Co<sub>2</sub>, oder 0,0178 H und 0,1663 C.

Tyrosin	berechnet pCt.	gefunden pCt.
C <sub>9</sub>	59,67	58,87
H <sub>11</sub>	6,08	6,30
N		
O <sub>3</sub>		
	100,00	100,00

Natürlich wurde es nicht versäumt, mit dem Tyrosin sämmtliche charakteristischen Reactionen anzustellen, besonders die Piriasche und die von L. Meyer modifizierte Hoffmann'sche Probe. Für die erstere ist zu bemerken, dass beim Erhitzen mit Schwefelsäure auf dem Wasserbade im Uhrschälchen sehr schnell Bildung von Tyrosinschwefelsäure unter Rothfärbung eintritt, und dass die schön violette Färbung in der Lösung des tyrosinschwefelsauren Baryts mit Eisenchlorid durch einen Ueberschuss des letzteren wieder schwindet. Die Hoffmann'sche Probe ist bekanntlich noch empfindlicher und daher mehr im Gebrauch; da sie aber in gleicher Weise angestellt wird, wie die Millon'sche allgemeine Eiweissreaction, gleichviel ob in der ursprünglichen Form oder nach L. Meyer mit reinem salpetersauren Quecksilberoxyd unter Zusatz von salpetriger Säure, so dürfte hier eine Bemerkung über die doch zu beobachtenden Unterschiede am Platz sein, um so mehr, als die Uebereinstimmung bereits zu einigen Unklarheiten Anlass gegeben hat.

In Meissner's Arbeiten über Verdauung liest man z. B. Zeitschr. f. rat. Med. Bd. VII. S. 7: „Mit Millon's Reagens giebt das Parapepton die Reaction der Eiweisskörper, welche Eiweisspepton nicht giebt.“ S. 10 wo von dem Peptone aus gekochtem Fleische die Rede ist, dass ein Eiweisskörper durch salpetersaures Quecksilberoxydul gefällt werde, der mit Millon's Reagens braunrothe Flocken liefert, — dann weiter, dass das Fibrinpepton ebenfalls durch salpetersaures Quecksilberoxydul gefällt werde und mit Millon's Reagens die Proteïnreaction gebe, die das Albuminpepton und andere Peptone nicht geben. S. 14. Nach Ausfällung des Eierweisspeptons mit Alkohol finde sich noch ein Körper in Lösung, „welcher mit salpetersaurem Quecksilberoxydul oder mit Millon's Reagens sehr schön die Hoff-

mann'sche Tyrosinreaction giebt.“ S. 21. Auch bei der Verdauung von Eiweiss durch den Bauchspeichel finde sich ein Körper in der Lösung, „der mit salpetersaurem Quecksilberoxydul die Tyrosinreaction giebt, eine sehr schön weinrothe Lösung nämlich beim Erwärmen.“ „Dabei ist noch zu bemerken, dass die Piria-sche Tyrosinreaction mit diesem Körper, wie er bei der Magenverdauung auch entsteht, nicht erhalten wurde.“ Der letztere Satz wird vermutlich für O. Funke die Veranlassung gewesen sein, in seinem Lehrbuche der Physiologie (4te Aufl. S. 303) anzuführen, Meissner habe bei der Magenverdauung des Albumins „mit Bestimmtheit Tyrosin nachgewiesen.“ — Bd. X. S. 5 sagt Meissner, dass die Lösung des Casein-Metapeptons und Peptons mit Millon's Reagens „neben der Eiweissreaction auch die Hoffmann'sche Tyrosinreaction“ gebe. Siehe ferner: Meissner, l. c. Bd. VIII. S. 299 und Bd. XII. S. 56. Man sieht aus allen diesen Angaben, dass Meissner wahrscheinlich auf Eiweissreaction erkennt, wo ein rother flockiger Niederschlag entstand, auf Tyrosin, wo eine rothe Lösung auftrat, und aus seiner Angabe, dass einzelne Peptone (die aus Eierweiss) die Reaction überhaupt nicht geben sollen, dass die Reaction unsicher war, bevor L. Meyer die unfehlbare Methode kennen lehrte.

In der That existirt nämlich ein leicht bemerkbarer Unterschied. Eiweissstoffe und alle Peptone ohne Ausnahme geben mit salpetersaurem Quecksilberoxyd allein gekocht nur eine weisse Fällung, auf Zusatz von sehr verdünnter salpetriger Säure wird die Flüssigkeit dann schmutzig roth, und die Flocken, welche immer grobkörnig sind, nehmen dieselbe Farbe an. Ist Tyrosin zugleich in Lösung, so entsteht eine prachtvoll rothe Lösung über dem Niederschlage, und wenn viel Tyrosin zugegen, ist dem letzteren zugleich ein feinpulveriger tiefrother Niederschlag beige mengt. Ein solcher Unterschied wird sehr deutlich beobachtet an allen Verdauungsflüssigkeiten, je nachdem man mit Alkohol gewaschenes reines Pepton verwendet, oder die peptonhaltige unreine Mutterlauge, welche noch viele im Alkohol lösliche Stoffe enthält. Ob die letztere dann aber wirklich Tyrosin enthält, kann natürlich nur die Darstellung des reinen Körpers in Krystallen, mit allen vom Tyrosin bekannten Eigenschaften lehren.

Hinsichtlich des weiteren Verhaltens des durch das Pankreas erhaltenen Tyrosins habe ich noch hinzuzufügen, dass es in Wasser äusserst schwer löslich ist, leichter in Alkalien,  $\text{NH}_3$  und in Säuren, dass es in schönen aus haarfeinen Nadeln gebildeten Garben und Kugeln krystallisiert, mit Salpetersäure auf Platinblech verdampft einen gelben Rückstand gab, welcher mit Natron benetzt sich orangeroth löste und beim Verdunsten fast schwarz

wurde (Scherer's Reaction). Beim Verbrennen auf Platinblech entwickelte sich Geruch nach Phenylalkohol und Nitrobenzol, nicht der nach verbrannten Haaren, wobei ich bemerke, dass diese Angabe, welche alle Autoren von einander absehreiben, für kein Tyrosin, es mag stammen woher es will, und dargestellt sein, wie man will, zutrifft, wenn es rein ist. Der Geruch nach verbrannten Haaren ist bekanntlich so penetrant, dass er nicht unbemerkt bleiben kann. Reines Tyrosin entwickelt ihn, wie gesagt nie; und der Geruch, den man wirklich wahrnimmt, stimmt sehr gut zu der bekannten Thatsache, dass Tyrosin der trocknen Destillation unterworfen, Phenylalkohol gibt. Das Auftreten von Nitrobenzol wird ebenfalls erklärliech, seit Barth gezeigt, dass Tyrosin mit Kali geschmolzen Paraoxybenzoësäure liefert.

Eine vortreffliche und sehr empfindliche Reaction für das Tyrosin bildet ferner die Behandlung mit sehr wenig warmer concentrirter Salzsäure und einer Spur chlorsauren Kali, wobei eine dunkel orangerothe Lösung entsteht. Das Tyrosin mit saurem chromsauren Kali und Schwefelsäure erwärmt gab deutlichen Geruch nach Ameisensäure, Benzoësäure und einer Beimischung von eben wahrnehmbarem Bittermandelölgeruch.

Nach geschehener Pankreasverdauung pflegt bei dem von mir befolgten Verfahren das Tyrosin in der Regel gleich sehr rein, und fast in ganzer Menge auszukrystallisiren, allein bei raschem Abdestilliren der alkoholischen Lösung, in welcher das Tyrosin offenbar nur durch die Gegenwart anderer noch unbekannter Stoffe in Lösung erhalten wird, kann merkwürdiger Weise zuweilen das viel leichter lösliche Leucin sich zuerst ausscheiden, und ebenso kommt es dabei vor, dass sich das Tyrosin nur theilweise ausscheidet, während der Rest dann erst mit dem Leucin zugleich aus der Mutterlauge krystallisiert. Das Leucin muss desshalb stets entweder mikroskopisch, oder durch Auflösen in lauem Wasser auf noch vorhandenes Tyrosin geprüft werden. Mikroskopisch erkennt man das Tyrosin jedoch nur dann unter allen Umständen, wenn man eine starke Vergrösserung wählt. Es kann sich nehmlich in so kleinen Garben und Hantelformen ausscheiden, ja selbst in Kugeln, wie das Leucin, dass man es von dem letzteren bei schwacher Vergrösserung nur durch die sehr differente Lichtbrechung unterscheidet. Unter starker Vergrösserung erkennt man

jedoch, namentlich beim Zerdrücken dieser Aggregate sehr leicht ihre Zusammenfügung aus ungemein feinen und dunklen Nadeln.

Nach allen künstlichen Verdauungsversuchen mit dem Pankreas war es immer möglich, falls sich ein Körper in der angegebenen Weise und in den geschilderten Formen ausschied, denselben als Tyrosin durch die Piria'sche und die Hoffmann'sche Reaction zu erkennen. Deshalb zweifle ich auch nicht, dass die von Bernard in sogenanntem zersetzen Pankreassekrete beobachteten Nadelgarben sowohl, ebenso wie die von Virchow auf der Oberfläche des Pankreas menschlicher Leichen als fest haftender Beschlag aufgefundenen Krystallisationen so wie endlich auch die so oft beobachteten Tyrosinkrystalle an all den Orten, wohin überhaupt Pankreassekret dringen kann, wirklich Tyrosin seien. Die Bernard'schen Krystalle habe ich selbst oft gesehen; einige Tropfen Pankreassekret nur kurze Zeit der Selbstverdauung bei 40—45° C. überlassen pflegen auf dem Objectträger verdunstet, alsbald diese Krystallisationen zu zeigen. Radziejewski hat jedoch gezeigt, dass das Tyrosin im frischen Pankreas so wenig vorkommt, wie in dem unzersetzten Sekrete, es ist also auch hier erst ein nachträgliches Produkt, hervorgegangen ohne Zweifel aus der Zersetzung, welche die Eiweissstoffe im Drüsengewebe, wie im fertigen Sekrete unter der Wirkung des vorhandenen Fermentes durch eine wahre Selbstverdauung erleiden. Um eine ungefähre Vorstellung zu gewinnen von der Menge des Tyrosins, welche sich aus den in der Drüse enthaltenen Eiweissstoffen bilden kann, schien es nothwendig einige vergleichende Versuche anzustellen.

Ich tödtete einen Hund durch Verbluten, präparirte schnell das Pankreas, wog es und zerrieb es sogleich in einem eisernen auf 100° C. geheizten Mörser mit heissem Sande unter allmählichem Zugießen von siedendem Wasser. Hierauf wurde die alkalische Masse  $\frac{1}{4}$  Stunde gekocht, mit Essigsäure zur Fällung des Eiweißes gesäuert, colirt, gepresst, durch Papier filtrirt und das klare Filtrat ganz in derselben Weise behandelt und untersucht, wie es vorhin für die Verdauungslösung angegeben wurde. Pepton fand sich in dem Decocat nur in Spuren, Tyrosin gar nicht, Leucin deutlich aber doch in so geringer Menge, dass Isolirung und Reinigung zur Wägung nicht rathsam schien. Das verwendete Pankreas wog 47 Grms. Ein anderes Pankreas von 53 Grms. wurde fein zer-

schnitten 3 Stunden, mit 1 Litre Wasser der Selbstverdauung überlassen, und mit dem Infuse in gleicher Weise verfahren, wie mit dem Decocte. Es fand sich darin eine nicht unerhebliche Menge von Pepton, Tyrosin gerade so viel, dass es auf einem Filter gesammelt und durch die Piria'sche, wie die Hoffmann'sche Probe erkannt werden konnte. Leucin trat in grösserer Menge auf. In einem dritten durch 10stündige Selbstverdauung der Drüse bereiteten Infuse war kaum Pepton nachzuweisen, gar kein Tyrosin, Leucin dagegen in ziemlicher Menge. Diese Versuche, zu welchen ebenfalls nur Drüsen von Hunden verwendet wurden, welche vor 18 und vor 6 Stunden reichlich gefressen hatten, bestätigen also Radziejewski's Erfahrungen vollständig, sie zeigen, dass die Drüse im Leben kein Tyrosin, kaum Pepton und auch nur wenig Leucin enthält, dass aber in der Brutwärme diese Stoffe auf Kosten ihrer Gewebsstoffe entstehen.

Ich muss desshalb Radziejewski in seinen Zweifeln gegen die Bestimmungen von Scherer und von Witte, nach welchen das Pankreas 7 pCt. seines Trockengewichts Leucin enthalten soll, beistimmen, da eine so colossale Quantität nur durch Selbstverdauung entstanden sein konnte, welche das Witte'sche Verfahren gewiss nicht ausschloss.

Man kann natürlich nicht daran denken, die ungeheuren Tyrosinmengen, welche sich nach einer Fibrinverdauung in der vom Pepton getrennten Lösung finden, aus dem Pankreas eiweiß, oder aus einer besonderen tyrosingebenden Substanz der Drüse herzuleiten, denn das Tyrosin wog beinahe so viel, wie die ganze Trockensubstanz des verwendeten Pankreas. Somit wäre denn also festgestellt, dass das Tyrosin eines der Verdauungsprodukte des Eiweißes ist.

**Das Leucin**, welches aus der Tyrosinmutterlauge erhalten wurde, schied sich immer in schönen aus Plättchen gebildeten Kugeln aus, und es war leicht dieselben durch Umkristallisiren aus Wasser, endlich aus heissem Alkohol als schneeweisses lockeres Pulver zu bekommen. Die sehr leichte Masse schwamm auf Wasser und benetzte sich damit schwer, war beim Kochen mit Wasser geruchlos, entwickelte aber auf Zusatz von Bleisuperoxyd unter schwacher Ammoniakentwickelung und heftigem Schäumen von entweichender Kohlensäure den unangenehmen Geruch nach Bu-

tyraldehyd. Eine Probe in schmelzendes Kali eingetragen bildete unter Wasserstoff- und Ammoniak-Entwickelung erst gelbe ölige Tropfen, und als die erkaltete Masse mit verdünnter Schwefelsäure erwärmt wurde, entwickelte sie den penetranten Geruch nach Valeriansäure. Mit etwas Kali und übermangansaurem Kali ohne Erwärmen hingestellt, trat zuerst Geruch nach Valeriansäure auf, dann ein starker Geruch nach Blausäure. Im Filtrate der Flüssigkeit konnte leicht Oxalsäure nachgewiesen werden. Endlich sublimierte das Leucin im trocknen Röhrchen erhitzt in der charakteristischen Weise, so dass keine Zweifel über die Identität mit dem sonstwie gewonnenen Leucin bestehen konnten. Eine Reinigung durch Auflösen in Bleizucker und Fällung von Leucinblei mit  $\text{NH}_3$  war bei der schon erzielten vollkommenen Reinheit nicht erforderlich. Ich habe den Versuch mit einer Quantität aber deshalb nicht unterlassen, weil die Krystalle des Leucinbleies ungemein charakteristisch sind. Ein Kennzeichen für die Reinheit des Leucins bildet übrigens ausser der völligen Farblosigkeit noch der Mangel jeglichen Geruches. Allem Leucin, das aus Nackenband, aus Hornspähnen, Eiweiss oder durch Pankreasverdauung entstanden, kurz jedem nicht synthetisch dargestellten Leucin haftet bekanntlich sehr hartnäckig der Geruch nach Valeronitrit an, der immer erst nach wiederholter Reinigung schwindet.

Auch in der Löslichkeit in Wasser, in Weingeist, in der geringen Löslichkeit in kaltem absoluten Alkohol und in seiner Unlöslichkeit in Aether stimmte der bei der Verdauung erhaltene Körper vollkommen überein mit dem Leucin.

Dass das Leucin bei der Pankreasverdauung nur zum kleinsten Theile aus der Drüse stammen kann, zum grössten Theile aus dem Fibrin entstanden sein müsse, geht aus der erhaltenen Menge unmittelbar hervor, welche die des Trockengewichts der Drüse um das Doppelte übersteigt. Die Thatsache scheint nicht neu, sie scheint schon bemerkt zu sein von Skrebitzki, dessen Dissertation mir leider im Original nicht zugänglich ist. In Valentin's und in Huppert's Referaten darüber wird erwähnt, dass Skrebitzki bei Verdauungsversuchen mit dem Pankreasinfuse viel Leucin gefunden habe, woraus er den Schluss ziehe, dass das Pankreas nicht verdaue, sondern nur Fäulniss bewirke, eine Auffassung, auf die ich noch genauer eingehen werde.

Noch eines Produktes der Eiweissverdauung durch das Pankreas will ich hier nur kurz gedenken, nämlich des Körpers, welcher durch Chlor in violetten Flocken gefällt wird. Derselbe ist im frischen Pankreassekrete bekanntlich nicht enthalten, er fehlt auch in dem frisch bereiteten Decocte der Drüse. Dagegen findet er sich in dem Sekrete des der Selbstverdauung unterworfenen und in allen warm bereiteten Infusen. Man braucht nur die Chloraction einer Probe des Infuses zu vergleichen mit einer anderen, welche viel Fibrin verdaut hat, um sich unmittelbar zu überzeugen, dass der violette Körper in viel beträchtlicherer Menge in der letzteren entsteht. Wie schon Bernard richtig angibt, geht der Körper in die alkoholischen Extracte über, er findet sich desshalb auch in der vom Pepton befreiten Lösung nach dem Auskristallisiren des Tyrosins und Leucins noch vor. Genauere Mittheilungen über diesen Körper muss ich einer späteren Gelegenheit vorbehalten.

---

Unleugbar hat die Zersetzung des Fibrins durch den Pankreassaaft viel Aehnlichkeit mit bereits bekannten künstlich erzielten Zerspaltungen des Eiweisses: ich meine mit den Zersetzung durch schmelzendes Kali, durch Kochen mit Schwefelsäure, und durch sogenannte Fäulniss. Es ist daher an der Zeit und nach unseren neuen Erfahrungen nunmehr doppelt geboten der Frage, ob eine wirkliche Pankreasverdauung, die über die Schicksale der Eiweissstoffe im Dünndarm entscheidet, existirt, oder ob wir nur durch ganz beiläufige Fäulnisserscheinungen getäuscht werden, näher auf den Leib zu gehen.

An Andeutungen, dass die Eiweissstoffe wirklich schon im Dünndarme zersetzt, zerstört, nicht nur in diffusibile Modificationen übergeführt werden, fehlt es nicht, aber man hat die beiden wichtigsten Produkte der Zersetzung das Tyrosin und das Leucin, wenn sie im Darmchymus gefunden wurden, für Bestandtheile des Pankreassekretes gehalten. Diess sind sie zum Theil auch gewiss, man darf aber nicht übersehen, dass das Tyrosin wenigstens auch dann noch zu den im Darme gebildeten Zersetzungprodukten des Bauchspeichel eiweisses zählt, und dass wenig darauf ankommt, ob das zersetzte Eiweiss der Nahrung oder dem in den Darm wieder seernirten entstammt. Hinsichtlich des Leucins dagegen kann,

so lange Wägungen fehlen, geltend gemacht werden, dass es ein Produkt der Bauchspeicheldrüse sei, da ihr Sekret nachweislich noch von der Selbstverdauung leucinhaltig ist.

Kölliker und H. Müller erhielten Krystalle, die sie für Leucin und Tyrosin hielten, und die es auch wahrscheinlich waren, aus dem Dünndarminhalte bei 3 Katzen, 3 Hunden, 3 Meerschweinchen und 2 Menschen, in 3 Fällen bei nüchternem Zustande (Mensch, Hund, Katze) dagegen keine Spur und ebenso wenig im Kaninchendarme. Im unteren Jejunum und im Dickdarme gelang ihnen die Auffindung nicht, dagegen zweimal im Magen, nämlich beim Menschen, und bei einer Katze, deren Magen jedoch gallige Duodenalflüssigkeit enthielt. In den flüssigen Stühlen bei Cholera nostras fand Levier Leucin, einmal auch Tyrosin, er vermisste die Körper jedoch in dünnflüssigen Ausleerungen anderer Patienten.

Um zu sehen, ob im Dünndarme dieselbe Zersetzung der Eiweissstoffe stattfinde, wie ich sie künstlich mittelst des Pankreas erzielt hatte, versuchte ich eine Fibrinverdauung im Darme des lebenden Thieres unter möglichstem Ausschluss anderer Verdauungssäfte als des Pankreassekretes. Da sich meine Erfahrungen vorzugsweise auf das Fibrin erstreckten, so wollte ich von diesen nicht abgehen und ich bereitete mir desshalb zunächst einen feinen Fibrinschlamm, indem ich das gekochte Fibrin an der Sonne dörzte, in einem Stahlmörser in feines Pulver verwandelte, und durch 24ständiges Stehen mit eiskaltem Wasser wieder möglichst zur Quellung brachte. Einem 7 Kilo wiegenden Hunde, der vor 18 und vor 6 Stunden reichlich Fleisch gefressen hatte, eröffnete ich hierauf die Bauchhöhle dicht unterhalb des Nabels, zog eine Dünndarmschlinge hervor und unterband diese mit einem starken Faden. Dann wurde das Duodenum aus einem Einschnitt unter der letzten rechten Rippe hervorgezogen, zwischen dem Ductus choledochus und dem unteren starken Ausführungsgange des Pankreas unterbunden, eine weite Canüle nach dem Jejunum gerichtet eingebunden, und nun Wasser von 40° C. eingespritzt. In dem durch die Injection gespannten Theile der unteren Darmschlinge wurde hierauf ein Rohr befestigt, und nun so lange Wasser in's Duodenum gespritzt, bis es rein und ungefärbt aus der Röhre ablief. Der Darm war jetzt frei von Chymus und von Galle. An

Stelle der Röhre wurde nun eine neue Unterbindung angelegt, 20 Grms. des Fibrinpulvers in 180 Cem. warmen Wassers aufgeschwemmt von oben eingefüllt, dicht über dem Pankreasgange wieder unterbunden und die Bauchhöhle geschlossen. Nach 4 Stunden, während welcher das Fibrin im Darme nur der Wirkung des Pankreasastes und des Darmsafes ausgesetzt sein konnte, wurde das Thier durch Verbluten getötet, und das Darmstück, welches eine Länge von 4 Fuss hatte, ausgeschnitten. Dasselbe war nur mässig gefüllt, enthielt noch einen ziemlich bedeutenden Rest grützig ausschender dunkler Masse von dem gewöhnlichen eigen-thümlichen Geruche des Dünndarmchymus, und stark alkalischer Reaction. Vibrioen oder sonstige niedere Organismen waren bei genauer Musterung mit dem Mikroskop nicht zu entdecken. Augenscheinlich war viel Flüssigkeit bereits resorbirt. Ein kleiner Theil der Masse erst durch Leinen, dann durch Papier filtrirt, lieferte eine etwas opalisirende Lösung, aus welcher Essigsäure etwas Kalialbuminat fällt. Im zweiten albuminatfreien Filtrate war etwas gewöhnliches Albumin enthalten, das durch Kochen, Salpetersäure etc. ausfiel; in dem dritten auch hiervon befreiten Filtrate entstand nach dem Concentriren auf dem Wässerbade mit Alkohol ein Niederschlag von Pepton, während die alkoholische Lösung nach dem Abdampfen mikroskopisch erkennbare Krystalle von Leucin und Tyrosin lieferte. Diese in Wasser gelöst gaben sehr schön die Hoffmann'sche Tyrosinreaction. Ein kleiner Theil des ungelösten Fibrins wurde durch Decantiren mit grossen Mengen kalten Wassers gewaschen. HCl von 0,1 pCt. bildete daraus sofort Syntonin, kohlensaures Natron Natronalbuminat, und nach dem Verreiben mit 10procentiger Kochsalzlösung wurde ein Filtrat erhalten, das in der Hitze und mit Salpetersäure als eiweisshaltig erkannt wurde. Im Dünndarme wird demnach unter ausschliesslicher Einwirkung des Pankreas- und des Darmsafes das gekochte Fibrin noch vor der Lösung und Verdauung in einen für die genannten Mittel leicht löslichen Körper umgewandelt.

Da der Chymus auch durch Leinen schwer filtrirte, so wurde ein anderes Verfahren nothwendig. Die Masse wurde mit Eiswasser stark verdünnt und gerührt, 12 Stunden zum Absetzen des ungelösten in der Kälte stehen gelassen, abgegossen, der Rest in dichtes Leinen geschlagen, abgepresst, die Flüssigkeit mit Essig-

säure versetzt bis zur vollkommenen Fällung des Kalialbuminats, worauf die Lösung schnell und wasserklar durch Papier filtrirte. Dann wurde zum Sieden erhitzt, vom geringen Eiweisscoagulate wieder filtrirt, und die so erhaltene Lösung behandelt, wie es oben für die Verdauungsflüssigkeit angegeben. Ich erhielt auf diese Weise ein freilich geringes Quantum Pepton, das genau die angeführten Reactionen des Pankreaspeptons gab, nur mit dem Unterschiede, dass Essigsäure im Ueberschusse darin eine leichte Trübung bewirkte. Zur Anstellung der Probe mit Ferrocyankalium mussten diese desshalb erst durch ein Filter entfernt werden. Aus der alkoholischen Lösung gewann ich 0,3 Grms reines Tyrosin, und etwa die gleiche Menge Leucin. Die letzte Mutterlauge schied mit Chlorwasser dicke dunkelviolette Flocken aus. Die erhaltene Menge des Tyrosin ist nun offenbar viel zu bedeutend, um als Produkte aus dem Pankreasensaft, der während des 4stündigen Versuches in den Darm fliessen konnte, aufgefasst werden zu können. Wenn wir nämlich als Basis für die Rechnung Corvisart's Angaben folgen, und damit absichtlich die höchsten Zahlen, die bisher für die Pankreasabsonderung gegeben, wählen, so wird diess sogleich in die Augen fallen. Corvisart erhielt von einem 10 Kilo schweren Hunde in  $2\frac{1}{2}$  Stunden (von der 6ten Stunde nach der Fütterung gerechnet) 45 Grms. Saft. Ueberträgt man dieses Verhältniss auf unseren Hund von 7 Kilo zugleich mit der Annahme, dass während der 4stündigen Versuchsdauer der Saft gleichmässig floss, so ergossen sich 50,4 Grms. Pankreassekret auf das eingeführte Fibrin. Nehmen wir an, der Saft habe 10 pCt. fester Bestandtheile enthalten, und diese bestünden fast ganz aus Eiweiss, was natürlich, wenn auch absichtlich zu hoch berechnet ist, so könnte dieses Eiweiss = 5 Grms. nach den bei der künstlichen Verdauung gefundenen Verhältnissen (3,86 Tyrosin auf 100 Th. Eiweiss) nur 0,19 Tyrosin geliefert haben. Gefunden wurden aber um  $\frac{1}{3}$  mehr.

So wäre denn dargethan, dass bei der Verdauung im Dünndarme des Lebenden aus dem Eiweisse dieselben Zersetzungsprodukte entstehen, wie bei der künstlichen Pankreasverdauung. Dabei bleibt eine etwaige Mitwirkung des Succus entericus vor der Hand unerörtert. Wir wissen zwar aus Thiry's Versuchen, dass dieser Saft beim Hunde kein gekochtes Fibrin auflöst, was ich

bestätigt fand, allein es ist sehr wahrscheinlich, dass er sich an der Verdauung des durch den Pankreasensaft nur umgewandelten noch nicht gelösten Fibrins wesentlich mit betheiligt.

Auffallend kann in unserem Befunde der geringe Gehalt an Pepton und an Leucin sein, welche keineswegs der Menge des entchwundenen Fibrins entsprachen. Da der vorher prall gespannte Darm indess nach Eröffnung der Bauchhöhle ziemlich schlaff gefunden wurde, trotz unzweifelhaft stattgefundenen Zufließens von Verdauungssäften, so ist für das Pepton wenigstens mit Gewissheit zu schliessen, dass es zum grössten Theile resorbirt worden.

---

Der Versuch, den wir soeben erörterten, entscheidet über die Frage ob Fäulniss oder nicht bei den geläufigen unklaren Definitionen des Fäulnissprozesses natürlich nicht, er lehrt aber, dass im lebenden Darme derselbe Prozess, den wir künstlich herzustellen im Stande sind, ebenfalls auftritt, und darauf kommt es im physiologischen Sinne allein an. Ich würde darum nicht weiter auf dieses heiklige Gebiet eingehen, wenn der Schritt nicht für ein gründlicheres Studium der Dünndarmverdauung ganz unvermeidlich wäre.

Die kurze Geschichte der Pankreasverdauung lehrt vielleicht am besten, wie viele differente Dinge bis jetzt zu den Fäulnisserscheinungen gerechnet worden. Die Einen erklären etwas, das schlecht riecht ohne Weiteres für gefault, Andere, wie Skrebitzki, sind so consequent, auch da Fäulniss anzunehmen, wo nur ein einziger selbst geruchloser Körper wie das Leucin auftritt, wenn derselbe nur überhaupt mal als Produkt irgend welches Fäulnissprozesses erkannt worden. Niemand aber hat bisher die weitere Consequenz gehabt, die Vorgänge im Dickdarme, die wahrlich keine lieblichen Gerüche entwickeln, für simple Fäulniss auszugeben, um damit alle nachahmenden Versuche über Darmverdauung von vornherein abzufertigen. Wer die Pankreasverdauung für Fäulniss hält, und dann verwirft, hätte gewiss zwingende Gründe dazu.

Es thut dringend Noth hinsichtlich der Fäulnissprozesse eine Sonderung der Begriffe vorzunehmen, und um vorläufig einige Ordnung in die Frage zu bringen, scheint es zweckmässig der Auffassung Pasteur's zu folgen. Fäulniss heisst hiernach nur diejenige Eiweisszersetzung, welche durch den Stoffwechsel niederer

Organismen bedingt wird, während jede andere Zersetzung, gleichviel ob unter Bildung riechender Stoffe oder nicht, von der Definition ausgeschlossen bleibt. Ich verkenne nicht das mystische Dunkel, welches diese Auffassung in unklaren Köpfen anrichten kann, und will hier gleich hervorheben, dass die Identität zweier eiweisszerlegender Prozesse vollkommen sein kann, von denen der eine nur durch eine Oxydation, durch ein chemisches Ferment, wie das Pepsin oder das Pankreatin, der andere durch einen lebenden Vibrio in's Werk gesetzt wird. Allein bei unseren Versuchen handelt es sich nicht hierum. Vibrionen mögen immerhin in ihren winzigen Leibern mit dem Eiweisse dasselbe vornehmen, was wir im Körper des Säugethiere geschehen sehen, oder was wir mit den einzelnen aus diesen genommenen Stoffen in unseren Apparaten erzielen können, wir wollen bei unseren künstlichen Verdauungsversuchen nur eben so sicher sein, dass kein Vibrio das Eiweiss fresse, verdaue und wieder secernire, wie dass kein grösseres Thier über den Brütofen herfalle und für das Verehrte seine Sekrete darin zurückklasse.

Da man bei Verdauungsversuchen aber auch wissen will, ob alle beobachteten Veränderungen von den angewendeten Fermenten bewirkt werden, so bleibt selbst bei Ausschluss der Organismen stets noch die Wirkung der Wärme, des Wassers, des atmosphärischen Sauerstoffs besonderer Prüfung vorbehalten, um so mehr, weil wir durch Helmholtz's Versuche wissen, dass gekochte Eiweissstoffe in Berührung mit Luft und Wasser ohne alle Mittheiligung organisirter Wesen, wenn auch langsam, der Zersetzung verfallen.

Bei den bisher aufgeföhrten Pankreasverdauungen fand ich es leicht, wirkliche Fäulniss auszuschliessen, und Parallelversuche mit unwirksamen Drüsen schlecht genährter Hunde, sowie solche mit vorher gekochtem Pankreas, welches kein wirksames Ferment mehr enthält, schlossen jeden Verdacht, dass das Pepton, das Tyrosin oder das Leucin durch Vibrionen, durch das Erwärmen mit Wasser, durch den Zutritt des atmosphärischen Sauerstoffs, erzeugt seien, desshalb vollkommen aus, weil die Abwesenheit organisirter Fermente durch das Mikroskop leicht zu constatiren war, und weil keiner der anderen Umstände für sich oder im Vereine mit den übrigen während der in Betracht kommenden Zeit

auch nur eine merkliche Lösung des Fibrins erzeugte. Anders lag die Sache bei den Beobachtungen, zu welchen ich mich jetzt wende.

Im Anschlusse an die natürlichen Verhältnisse der Darmverdauung war die wechselnde Reaction des Chymus zu berücksichtigen, ferner die Zeit, welche nachweislich Eiweissstoffe bis zum Uebergange in den Dickdarm verweilen, endlich der Umstand, dass schon fertige Peptone aus dem Magen in die Wirkungssphäre des Pankreas gerathen.

Meissner leugnet bekanntlich die Pankreasverdauung für alkalische, wie für neutrale Lösungen und verweist somit die Thätigkeit der Bauchspeicheldrüse auf die Mitwirkung des sauren Magensaftes oder der im Dünndarme möglichen Säuerungen durch die Milchsäure oder der vom Pankreassecret aus Neutralfetten der Nahrung abgespaltenen freien Fettsäuren. Da das Pankreas-secret stark alkalisch reagirt, so würde nach ihm ohne Magensaft im Dünndarme kein Eiweiss verdaut werden können, ja jede weitere Dünndarmverdauung würde bald aufhören, weil verschiedene Secrete, wie die Galle, der Darmsaft, fortwährend für Abstumpfung der vom Magen kommenden oder der im Dünndarme neu erzeugten Säuren sorgen. Durch Zufall glaube ich den Schlüssel gefunden zu haben für die Meissner'sche Angabe, die so leicht direct zu widerlegen ist. Zunächst beschränkt Meissner selbst seine Behauptung, indem er angibt, dass das nur mit Wasser bereitete Infus des Schweinspankreas saure Reaction habe, und dass schon hiermit die Verdauung gelinge, und ferner darin, dass er Skrebitzki gegenüber besonders betont, es dürfe kein irgend erheblicher Säuregrad angewendet werden, wenn die Wirkung nicht wieder vernichtet werden solle. Auch aus dem Versuche, welchen Meissner über Verdauung von Parapepton mittheilt, ersieht man dasselbe, da ausdrücklich angegeben wird, die Säure habe nicht genügt, den Eiweissstoff aufzulösen.

Das Pankreas des Schweines, dessen sich Meissner bediente, ist durch keine noch so sorgfältige Präparation mechanisch von Fett zu befreien, das Infus reagirt darum immer sauer, denn das eine der Pankreasfermente spaltet daraus freie Fettsäure ab. Beim Hunde gelingt die Ausschäulung der Drüse aus dem Mesenterialfett sehr vollkommen, das Infus reagirt darum immer alkalisch, wenn auch, wie sich an der Seifenbildung während der Bereitung leicht

zeigen lässt, das in den Drüsenzellen enthaltene spärliche Fett der nämlichen Veränderung unterliegt. Ein genau neutralisiertes Infus aus dem Hundepankreas wirkt nun ebenso verdauend, wie das mit der natürlichen alkalischen Reaction, ferner wirkt es verdauend auch wenn man es mit Soda scharf alkalisirt, endlich auch bei schwach saurer Reaction. Versuche dieser Art fallen ganz unzweideutig aus, wenn man mit je 2 Proben arbeitet, von denen die eine vorher zur Vernichtung der Fermente zum Sieden erhitzt wird. Auch habe ich es nicht unterlassen, die Proben nach geschehener Lösung des gekochten Fibrins bei saurer Reaction aufzukochen, und die von etwa coagulirtem Eiweisse abfiltrirten Filtrate auf Pepton zu prüfen, einfach durch die sog. Xanthoproteinsäurereaction. So sehr man auf der einen Seite den Sodazusatz steigern kann ohne die Wirkung aufzuheben, so wenig gilt diess für den Säurezusatz, ja ich glaube, in Uebereinstimmung mit Danilewsky annehmen zu können, dass freie Säure (HCl) überhaupt die Pankreasverdauung absolut hemmt. Man kann nicht sagen, wieviel Säure dazu gehöre, denn die Menge der eingeführten Fibrinflocken ist nicht ohne Einfluss darauf, man kann aber bestimmen, dass ein Säuregrad, welcher das Fibrin zum Quellen bringt, und dieser braucht auch für gekochtes Fibrin bei 45° C. nur ein minimaler zu sein, die Hemmung sichert. Dabei wird das Ferment des Infuses nicht zerstört, denn die Verdauung beginnt, wenn die Säure neutralisiert wird. Versuche mit reinem Pankreatin und gelösten Eiweissstoffen werden die Frage endgültig entscheiden, - es genügt für jetzt beweisen zu können, dass der Magensaft im umgekehrten Sinne, als in dem durch Meissner zu schliessenden, ein Regulator für die Pankreatische Dünndarmverdauung ist.

Meissner's Angabe röhrt höchst wahrscheinlich daher, dass er mit sog. unwirksamen Drüsen gearbeitet. So seltsam diess scheinen mag, ich glaube, die folgenden Versuche werden es belegen. Die sog. Ladung des Pankreas mit Eiweiss-verdauendem Fermente soll nach Schiff's und Corvisart's Mittheilungen ausbleiben im Hungerzustande, und ich selbst weiss aus vielfältiger Erfahrung, dass man nur dann sicher auf eine wirksame Drüse rechnen kann, wenn man die Hunde am Abend vor der Entnahme des Organs und noch einmal etwa 6 Stunden vorher reichlich füttert. Nicht so leicht vermochte ich über eine unwirksame

Drüse zu verfügen, denn es ist mir vorgekommen, dass ein Hund, den ich 6 Tage hungern und dursten gelassen, und dessen Magen und Darmkanal ganz leer gefunden wurde, eine in alkalischer Infusion vortrefflich wirkende Drüse lieferte. Hier bleibt also noch Manches aufzuklären, da die vorhandenen Versuche über Pankreasladung augenscheinlich nicht den ersten Anforderungen genügen. Schiff's Beobachtung hingegen, dass ein ungeladenes Pankreas leicht äusserlich erkennbar sei, habe ich oft bestätigt gefunden. Solche Drüsen enthalten, wenigstens beim Hunde, so durchsichtige Zellen, dass man das ganze Organ gradezu als transparent bezeichnen muss. Ich habe sie immer nur gelegentlich erhalten, meist von längere Zeit schlecht gehaltenen oder durch Vivisectionen heruntergekommenen Thieren. Nicht die Injectionsröthe bezeichnet also im lebenden Thiere die geladene Drüse, sondern die Undurchsichtigkeit; kommt die Capillarinjection und das hellrothe Venenblut hinzu, so weiss man, dass die geladene Drüse auch in der Secretion begriffen ist.

Die durchsichtigen Drüsen enthalten nun das Pankreatin nicht, aber sie müssen eine Substanz enthalten, aus welcher sich dieses Ferment bilden kann. Genau neutrale oder schwach alkalische Infuse derselben sind ganz unwirksam, sie sind es besonders, in welchen sich Vibrioen mit Vorliebe einnisteten, so dass nach tagelangem Erwärmen das Fibrin darin endlich, ohne wesentliche Lösung übrigens, in eine stinkende schwarze Masse übergeht.

Behandelt man dagegen ein solches Infus einige Stunden in der Wärme unter leichtem Ansäuern, so wird es wirksam, und bleibt es dann auch, wenn man hinterher wieder neutralisiert oder sogar überschüssige Soda zufügt. Ich habe besonders mit einer recht durchsichtigen Drüse, die ich in zwei Hälften theilte, den Versuch recht entscheidend ausführen können, indem ich die eine mit Fibrin gemischt 6 Stunden erwärmt ohne Zusatz (No. 1), die andere nur mit Säure 2 Stunden digerirte, dann in zwei neue Hälften theilte, wovon ich eine alkalisirte (No. 3). No. 1 verdaute nicht, No. 2 auch nicht, No. 3 hingegen in den 3 folgenden Stunden. No. 2, bis zur eben noch bemerkbaren sauren Reaction mit Soda abgestumpft, verdaute im Laufe des Abends noch viel Fibrin, so dass ich eine ganz ansehnliche Ausbeute von Tyrosin gewann. Nach 19 Stunden war die Mischung in No. 1 stark gefault, an-

scheinend aber nur wenig Fibrin gelöst. Ueber das Schweinspankreas, mit welchem Meissner gearbeitet, habe ich nur wenig Erfahrungen, die Wahrscheinlichkeit meiner Vermuthungen gegen seine Versuche aber ist kaum zu bezweifeln. Für das Pankreas-secret des Schweines ein gänzlich anderes Verhalten, wie für das des Hundes anzunehmen, finde ich keine Veranlassung, weil Meissner wohl von seiner Wirksamkeit in saurer Lösung spricht, aber nirgends ausdrücklich erwähnt, dass es ohne Säurezusatz unwirksam gewesen. Nach meinen Beobachtungen muss es scheinen, als ob die unwirksame Drüse eine Substanz enthalte, welche erst bei Digestion mit Säuren zerfalle unter Abspaltung des Fermentes.

Einmal im Reinen mit den Bedingungen, welche die Lösung erfüllen muss, damit sie die Wirkung des Pankreasfermentes unterstützt, wollte ich zunächst den eiweissspaltenden Prozess während einer längeren Verdauungszeit verfolgen. Zuvor sei erwähnt, dass bei 4stündiger schwach saurer Verdauung, nach mehreren approximativen Bestimmungen wohl die Auflösung des Fibrins und die Peptonbildung gut von statthen gehen, dass aber die Leucin- und Tyrosinmengen etwas geringer ausfallen und besonders dass der Verlust, der bei schwach alkalischer Verdauung in derselben Zeit 26 pCt. (an unbekannten Extractivstoffen) des in Verdauung gegangenen Eiweisses betragen kann, viel geringer ist, also entsprechend mehr Pepton noch vorgefunden wird.

Aus Thiry's Analysen des Peptons wissen wir, dass dasselbe die gleiche prozentische Elementarzusammensetzung besitzt, wie das unverdaute Eiweiss; wenig wahrscheinlich war es desshalb, dass bei der Pankreasverdauung das Fibrin gespalten werde in Pepton einerseits und in Leucin, Tyrosin und den übrigen Rest vorläufig unbekannter Stoffe andererseits. Vielmehr war zu erwarten, dass nicht das anfängliche Fibrin, sondern das hieraus zunächst entstandene Pepton unter dem weiteren Fermenteinflusse zerfalle, und zwar in die nicht mehr eiweissartigen Zersetzungprodukte. Die folgenden Versuche werden diese Annahme bestätigen.

400 Grms. Fibrin = 382 Grms. trockner Substanz wurden mit einem Pankreas von 53 Grms. und 6 Litres Wasser unter so viel Säurezusatz (HCl), dass grade deutliche Lakmusreaction eintrat, und dass in der Masse eine deutliche Trübung von ausgefällttem Pankreas-Albuminat stattfand, in Verdauung gegeben. Ich begann

den Versuch Abends spät. Am anderen Morgen nach 11 Stunden war die Masse, in der keine Fibrinflocken mehr zu sehen, neutral und hatte einen eigenthümlich faden, nicht fauligen Geruch. Abwesenheit von Organismen wurde mikroskopisch constatirt. Im Laufe des Tages setzte ich nun von Zeit zu Zeit so viel HCl zu, dass die Reaction, die sich immer wieder änderte und alkalisch zu werden drohte, leidlich gleichmässig sauer blieb. Am Abend, nach vollen 24 Stunden wurde die Masse zum Sieden erhitzt und für die Nacht in der Kälte conservirt. Während des Siedens war ein deutlicher umangenehmer Geruch nach flüchtigen Fettsäuren, besonders nach Buttersäure und Valeriansäure bemerkbar; in der letzten, kurz zuvor untersuchten Probe fehlte aber jede Spur niederer Organismen. Beim erneuerten Aufkochen am anderen Morgen schied sich auch nach Essigsäurezusatz kein eigentliches flockiges Coagulum ab, die Flüssigkeit blieb nur trübe von einer lehmartigen Substanz, welche durch Leinen unvollkommen zurückgehalten, durch Papierfilter entfernt wurde. Da sie die Filterporen bald verstopfte, so konnte die Filtration nur mittelst vieler Filter bewerkstelligt werden. Die Substanz entzog sich desshalb auch der Wägung. Beim Auskochen der Filter, was ich der vollständigen Sammlung des Peptons wegen für gerathen hielt, schmolz die Substanz zu einer harzigen Masse, die nach dem Erkalten erstarrte. Sie war also jedenfalls kein Eiweissstoff. Aus der hiervon befreiten Lösung erhielt ich 97,5 Grms. Pepton, 2,53 Grms. Tyrosin, und 18,94 Grms. Leucin, ferner den durch Chlor violett werdenden Körper und einen syrupösen Rest, der noch Spuren von Leucin und Pepton enthielt. Das Pepton verhielt sich genau wie alles Pankreasfibrinpepton, dessen Reactionen schon ausführlich erörtert wurden. Bei dem Trockengewichte des Pankreas von 14,6 Grms. waren also circa 396,6 Grms. Eiweissstoffe in Verdauung gegangen.

Demnach: Pepton = 24,5 pCt.

Tyrosin = 0,63 -

Leucin = 4,77 -

Rest unbekannter Stoffe, unter

diesen ein unlöslicher	$=$	60,10 -
	$\underline{\hspace{2cm}}$	100,00

Das gibt ein Bild von der tiefgreifenden Zersetzung des Fibrins durch das Pankreas, denn nicht nur schwinden darnach mehr als

$\frac{3}{4}$  des Eiweisses, sondern auch das Tyrosin und das Leucin unterliegen noch weiterer Zersetzung, wie der Vergleich mit unserem ersten Versuche zeigt. Statt ihrer erscheinen flüchtige Fettsäuren und andere noch zu entwirrende Reihen von Zersetzungprodukten. Die Abnahme der sauren Reaction während der Verdauung zeigt überdiess deutlich, wo ein Theil des Stickstoffes bleibt, der offenbar in basischen Körpern zu suchen ist.

Eine 24stündige Verdauung mag für die natürlichen physiologischen Verhältnisse zu lange erscheinen, ich habe desshalb noch einen Versuch mit 10stündiger Digestion angestellt und zwar unter Sodazusatz.

382 Grms. trockenes Fibrin, dazu 16,2 Grms. trockenes Pankreas wurden mit 6 Litres Wasser und 9 Grms. trockener Soda erwärmt. Die Auflösung begann hier ziemlich spät, erst in der vierten Stunde, dann begann die Masse entschieden zu stinken, und sich dunkel zu färben. Der Geruch erinnerte lebhaft an Fäces, besonders an solche von Hunden mit Gallenfisteln, davon gerade ein Vergleichsexemplar zur Verfügung war. Niedere Organismen waren in der 10ten Stunde noch nicht zn entdecken. Die Flüssigkeit war stark getrübt von einem dunklen harzigen Körper, der das Filtriren sehr erschwerte. Als eine kleine Probe des Filtrats mit negativem Resultate auf Albuminat und coagulabeles Eiweiss geprüft worden, wurde die ganze Masse zum Sieden erhitzt, wobei sich ein fast unerträglicher Gestank nach Naphtylamin (oder Indol) entwickelte, der Alles im Laboratorium verpestete. Beim Zusetzen von Essigsäure wich der Geruch nicht, aber er wurde womöglich noch unangenehmer, da sich entschieden der nach flüchtigen Fettsäuren beimischte. Mit Nichts können diese Gerüche besser verglichen werden, als mit denen, welche sich beim Schmelzen von trockenem Eiweiss mit Kalhydrat entwickeln, in denen auch schon Liebig den Fäcalgeruch erkannte. Dort wird der Geruch auch erst ganz vernehmlich beim Kochen der Schmelzmasse mit Wasser und dann mit Säuren. Nach dem Erkalten der künstlichen Fäcalmasse, wie man eine so bis nahe zum Ende geführte Pankreasverdauung wohl nennen kann, gelang die Filtration, wenn auch langsam. Das Filtrat war klar, aber bräunlich. An Pepton gewann ich daraus 32 Grms., Tyrosin 4,29 Grms., Leucin 15,82 Grms. Die letzte nicht mehr von Pepton- und Leucinresten zu befreide

syrupöse Lösung wurde vom Chlorwasser nur mässig gefärbt, dagegen schön rosaroth von salpetriger Säure und vorübergehend durch Kochen mit Salpetersäure. Das Pepton musste mehrmals gereinigt werden, weil etwas Tyrosin mit ausgefällt worden, das dann mit der Hauptmenge vereinigt und gewogen wurde. Unterschiede von dem gewöhnlichen Peptone zeigte auch das hier erhaltene nicht. 100 Theile Eiweissstoffe liefern demnach bei 10stündiger alkalischer Verdauung:

8,0	pCt.	Pepton,
1,0	-	Tyrosin,
3,8	-	Leucin,
87,2	-	unbekannter theils unlöslicher Stoffe.

Hier wird also das Eiweiss nahezu ganz zersetzt und ich zweifle nicht, dass es gelingen wird, schliesslich alles Eiweiss d. h. alles Pepton so zu zersetzen, dass nur noch der unlösliche Fäkalstoff und die Extractivstoffe vorzufinden sein werden. Tyrosin und Leucin nehmen ebenfalls immer weiter ab, so dass vom Eiweiss vermutlich bei ganz beendeter Verdauung Nichts übrig bleibt, als flüchtige Fettsäuren, einige organische Basen und die unlösliche wahre Fäcalmasse.

Eine Verdauung, wie die oben geschilderte liegt nun offenbar innerhalb der physiologischen Möglichkeit, ja sie dürfte wohl dem eigentlich normalen Vorgange ganz vergleichbar sein, wenigstens in dem Falle, wo keine säurebildenden Stoffe wie Fette und Amylaceen im Dünndarme den Magensaft bei der Säuerung und der damit bedingten Hemmung der Pankreaswirkung unterstützen.

Erinnert man sich ferner, dass Kölliker und H. Müller den Inhalt des unteren Jejunums und des Dickdarms vergeblich auf Leucin-Tyrosinkrystallisationen untersuchten, endlich des Umstandes, dass Hunde mit Gallenfisteln bei eiweissreicher Nahrung (Fibrin, coagulirtes Eiweiss, entröthetes Kalbfleisch) wie ich wiederholt beobachtete, immer noch ziemlich dunklen harzigen Koth entleeren, der in seiner dunklen Thonfarbe sehr absticht gegen den fast weissen Koth nach Stärke- und Fett-reicher Kost, und welcher offenbar den unlöslichen Fäkalstoff, der künstlich zu erzeugen ist, enthält, so fällt die Aehnlichkeit unseres alkalischen Verdauungsversuches mit dem natürlichen Vorgange noch mehr in die Augen.

Mit Rücksicht auf den stets zufließenden Succus entericus, der ja nach Thiry's Entdeckung dem Darne reichliche Mengen

alkalischer Flüssigkeit liefert, habe ich Verdauungsversuche unter Zusatz von kohlensaurem Natron wiederholt angestellt, der einzige indessen, den ich mit grösseren Fibrinmengen ohne Störung bis zur zehnten Stunde durchzuführen vermochte, war der eben genauer mitgetheilte. Wer über Fäulniss arbeiten will, kann keinen günstigeren Boden für die rapide Entwicklung zahlloser niederer Organismen, hauptsächlich der Vibronen, finden, als stark alkali-sirte Pankreasinfusionen. Was man in den Macerirtöpfen der Anatomien an Fäulniss verspürt, gibt nur ein ganz schwaches Bild der hier zu beobachtenden mephitischen Prozesse, und wo mal dieses Unheil hereingebrochen ist, mag man sich so lange aller Versuche über Pankreasverdauung begeben, bis alle Räume und Gegenstände des Laboratoriums auf das gründlichste desinficirt sind. Meine Erfahrungen über die Verdauung in stark alkalischen Lösungen sind darum für jetzt noch gering und ungenügend und ich kann nur anführen, dass die an dem immer wachsenden Peptonverluste kenntliche wahre Zersetzung der Eiweissstoffe nach einmal geschehener Lösung des Fibrins unter Sodazusatz in allen Fällen entschieden rascher fortschreitet, als bei schwach alkalischer, neutraler und besonders als bei schwach saurer Verdauung. Beiläufig und im Anschlusse an die Bemerkung Bernard's, dass die für Tyrosin zu haltenden Nadelbüschel im Pankreassekrete unter Zusatz von Soda bei dessen Selbstzersetzung reichlicher und eher auftreten, mag noch erwähnt werden, dass das Tyrosin einmal aus einem alkalisirten Verdauungsgemisch, nach dem Sieden und Wiederabkühlen ohne jegliche weitere Proceduren in ganz weissen Rinden und Wolken auskrystallisierte.

Auch eine dem ursprünglichen Zwecke durch Milliarden von Vibronen geraubte Verdauungsmischung von 400 Grms. Fibrin habe ich bis zum Ende untersucht, nachdem sie 24 Stunden in der Wärme gestanden hatte. Ich fand darin nur wenige Gramme Pepton ohne abweichendes Verhalten, eine beträchtliche Menge Leucin, keine Spur Tyrosin, und konnte in der letzten Mutterlauge keine Färbung durch Chlorwasser hervorrufen. Dagegen trat ein helles Rosaroth auf durch salpetrige Säure und durch Kochen mit wenig Salpetersäure. Vor der Hand muss ich es unentschieden lassen, ob die Pankreasfermente oder die der Vibronen, oder diese selbst des Resultates zu beschuldigen sind.

Nachdem ich mich immer wieder von den Schwierigkeiten überzeugt hatte, die Verdauung durch längere Zeit ohne Intercurrenz der Vibrionen fortzuführen, wurde endlich dieser Weg ganz aufgegeben, indem ich direkte Verdauungsversuche mit dem fertigen Pankreaspepton anstellte. Das dazu benutzte Pepton war durch wiederholte Ausfällung soweit gereinigt, dass es im trocknen Zustande die Farbe des milchigen Bernsteins besass. Die 5prozentige Lösung hatte eine helle Weissweinfarbe.

44 Grms. trocknen Peptons mit 880 Cubc. Wasser und 17,5 Grms. Pankreas 6 Stunden bei äusserst schwach alkalischer Reaction digerirt lieferten nicht ganz 6 Grms. unverändertes Pepton, eine beträchtliche Menge Leucin und 0,5 Grms. Tyrosin; die letzte Mutterlauge färbte sich mit Chlorwasser nur schwach violett. Uebrigens hatte die Masse, die völlig frei von Vibrionen und nur getrübt war durch die schon erwähnten harzigen Fäkalstoffe, ganz den Geruch des Naphtylamins. Beim Erhitzen mit Phosphorsäure war der Geruch nach flüchtigen Fettsäuren, nach Valeriansäure hauptsächlich, unverkennbar.

Ein anderer Versuch, den ich mit dem Magensaftpepton gekochten Fibrins anstellte, ergab ein ähnliches Resultat. In beiden Fällen zeigten die noch zu gewinnenden unzersetzten Reste des Peptons alle Reactionen, welche schon ausführlich beim Pankreaspepton beschrieben wurden.

Da Aussicht vorhanden ist, das eiweissverdauende und zersetzende Ferment des Pankreas binnen Kurzem rein und in grosser Menge zu gewinnen, so habe ich hiermit die Versuche über die Wirkung des Infuses abgebrochen, in der Hoffnung genaue Studien über die Geschwindigkeit der Peptonzersetzung, über den grossen Rest der bis heute unbekannten Extractivstoffe und über die Zersetzungprodukte des Leucins und Tyrosins bald nach besseren Methoden wieder aufnehmen zu können.

---

Die vorstehenden Erfahrungen beweisen vor Allem, dass die ältere Vorstellung über die Verdauung der Eiweissstoffe unhaltbar geworden. Die Eiweissstoffe werden von den Verdauungssekreten nicht allein wie wir bisher glaubten in diffusible Modificationen übergeführt, sondern diese zerfallen sogleich weiter in Stoffe, welche man bis jetzt gewohnt war der sogenannten regressiven

Stoffmetamorphose zuzuschreiben. Fasst man die letzteren somit als Abfälle einer Eiweissconsumption auf, so ist damit ein für alle Male entschieden, dass die in neuerer Zeit eigentlich ohne alle causalen Beziehungen zu den ältesten wie zu den neuesten thatssächlichen Erfahrungen über den thierischen Stoffwechsel in Abrede gestellte sogenannte Luxusconsumption im thierischen Körper existirt. Freilich existirt sie nicht, wenn Luxusconsumption allein bedeuten soll irgendwelche Eiweisszersetzung im Blute, aber sie existirt nunmehr in einem völlig ungeahnten Sinne, nämlich schon im Darmrohre. Sie kann direkt nachgewiesen werden im Darme des Lebenden, sie kann künstlich ausserhalb des Körpers erzeugt werden mit den Sekreten des Darms.

Meissner hat mit vollem Rechte schon hervorgehoben, dass auch bei der Magenverdauung ein erheblicher Bruchtheil des verdauten Eiweisses übergehe nicht in Pepton, sondern in sogenannte Extractivstoffe, was ich durchaus und in noch erhöhtem Maasse bestätigen kann, da ich nach der oben erörterten Begründung meiner Ansicht über die Pepsinverdauung im Anschlusse an Brücke alles rückständige noch in irgend einer Weise coagulirbare Eiweiss, als unverdauten Ueberschuss in Rechnung bringe. Nach einer die physiologischen Grenzen allerdings weit überschreitenden 4tägigen Pepsinverdauung erhielt ich von dem in Verdauung gegangenen Fibrin nämlich nur 36,2 pCt. als Pepton wieder, so dass an sogenannten Extractivstoffen die enorme Menge von 63,8 pCt. resultirte. Allerdings wissen wir von der Zusammensetzung dieser Materien Nichts, ja man kann bei der nachdrücklichen Reserve, unter welcher Meissner seine Beobachtungen darüber mitgetheilt, nicht einmal sagen, dass überhaupt irgend einer der darin enthaltenen chemischen Körper bekannt sei. Meissner betont nur in seinen Verdauungsarbeiten hauptsächlich und bei jedem einzelnen in Verdauung gegebenen Eiweissstoffe immer wieder das Vorkommen einer Substanz, welche mit Kali und Kupferlösung die rothe Reaction des Biurets gebe. Ich habe die Reaction auch constant erhalten, da sie aber am deutlichsten und ausnahmslos eintritt gerade mit dem Pepton selbst und zwar um so brillanter, je reiner das Pepton ist, so sehe ich darin nur einen der vielen Beweise, dass die sogenannten Extractivstoffe nie ganz vom Pepton zu befreien sind. Die mit dem Tyrosin besonders in der Entste-

hung einer tiefrothen Lösung übeinstimmende Reaction bei der L. Meyer'schen Probe, welche so deutlich abweicht von der der Eiweissstoffe und der Peptone, tritt in dieser Lösung auch so constant auf, dass man kaum umhin kann Tyrosin darin zu vermuten. Allein es ist mir bis jetzt nicht möglich gewesen den Körper daraus krystallinisch darzustellen, obwohl die Salze, meist NaCl, sehr gut auskrystallisirten. Dass die Piria'sche Reaction mit der unreinen Masse nicht gelingt, ist desshalb klar, weil selbst an einem mit wenig Eiweiss oder Pepton absichtlich versetzten Tyrosin die Probe immer fehlschlägt.

Anders liegt die Sache für die Pankreasverdauung, die sofort, wenn überhaupt bereits Pepton in Lösung gegangen ist, Zersetzung hervorruft, unweigerlich nachweisbar durch das entstandene Tyrosin und Leucin. Ueber die Grösse dieser Zersetzung im Darmkanale unter normalen Verhältnissen kann man sich vor der Hand noch keine Vorstellung machen, denn es ist möglich, ja sehr wahrscheinlich, dass die leicht diffusiblen Peptone zum überwiegenden Theile durch die Resorption den weiteren zerstörenden Einflüssen des Pankreassaftes entzogen werden.

Nachdem wir in der Pankreasverdauung ein neues Mittel zur Spaltung des Eiweisses kennen gelernt, dürfte es lohnend sein zu untersuchen, ob bei den übrigen bekannten Methoden, durch welche ebenfalls Leucin und Tyrosin aus Eiweiss entstehen, wie beim Schmelzen mit Kali, beim Kochen mit Schwefelsäure und bei wahrer Fäulniss neben diesen Stoffen auch das Pepton entstehe. Hinsichtlich der Fäulniss habe ich keine Erfahrungen, denn diese Methode schien von Allen die schwierigste, weil ja die tägliche Erfahrung lehrt, wie verschiedene Produkte nach Ansehen, Geschmack und Geruch gefaultes Eiweiss enthält, je nach der Beschaffenheit der zerstörenden organisirten Fermente. Man braucht dazu nur an die so verschiedenen Käsesorten zu erinnern, in welchen nachweislich die für den Handel gewünschte Art der allmählichen Zersetzung vornehmlich von den Species der darin wuchernden niederen Organismen und von deren Entwickelungsweise abhängig ist. Dass durch Fäulniss aus Eiweiss Tyrosin und Leucin entstehen, ist seit Bopp's, Iljenko's und A. Müller's

Arbeiten bekannt, die gleichzeitige Bildung von Pepton ist ebenfalls schon behauptet, aber nicht bewiesen worden.

Kocht man coagulirtes Eiweiss oder Fibrin zur Tyrosingewinnung mit verdünnter Schwefelsäure, so löst sich bekanntlich noch lange vor der Entstehung grösserer Tyrosin- und Leucinmengen Alles auf, also schon zu einer Zeit, wo das Eiweiss noch kaum erheblich zersetzt sein kann. Als ich 10 Grms. trocknes und fein gepulvertes Fibrin nach der Vorschrift von Erlenmeyer und Schöffer mit 20 Grms. Schwefelsäure und 30 Grms. Wasser unter Erhitzen des verdampfenden Wassers eine Stunde im Sieden erhalten hatte, war die Flüssigkeit nach dem Verdünnen wohl tief gefärbt aber fast klar. Mit kohlensaurem Baryt zur Entfernung der Schwefelsäure gekocht und filtrirt, gab sie ein stark alkalisches, viel Baryt enthaltendes, gelblich gefärbtes Filtrat. Dasselbe wurde mit Essigsäure angesäuert und zur Ausfällung des Baryts mit wenig schwefelsaurem Natron versetzt, wiederfiltrirt, mit Soda neutralisiert, und zur dünnen Syrupconsistenz abgedampft. Alkohol fällte hieraus einen Niederschlag ganz von dem Verhalten des Peptons. Derselbe gab in Wasser gelöst sämmtliche Reactionen des Peptons, wie es bei der Magenverdauung erhalten wird, d. h. es wich von dem Pankreaspepton ab durch seine Reinheit, da sich die Fällungen der Bleisalze im Ueberschusse derselben vollkommen wieder auflösten. Auch mit Essigsäure und saurem chromsaurem Kali entstand eine leichte Trübung. Obwohl die vom ausgefällten Pepton abfiltrirte alkoholische Lösung Spuren von Tyrosin enthielt und bei der Hoffman'schen Reaction eine schön rothe Flüssigkeit gab, zeigte das Pepton bei derselben Probe nur den schmutzig rothen, flockigen Niederschlag. Es war also frei von den Stoffen des Extractes. Dagegen enthielt es einen Körper, dem es wahrscheinlich die nicht zu beseitigende dunkle Färbung verdankte, und der eine höchst auffallende Farbenerscheinung beim Kochen mit Salpetersäure bedingte. Mit wenig Salpetersäure gekocht wurde die Lösung blau wie Indigo, eine Farbe, die beim weiteren Kochen oder mit überschüssiger Salpetersäure (auch mit Cl) wieder verschwand und dem Gelb der sogenannten Xanthoproteinsäure wich. Auch beim Kochen mit mässig concentrirter Salzsäure war das schnelle Auftreten der intensiv blauen (nicht violetten) Farbe auffallend.

Beim Kochen des Fibrins mit Schwefelsäure bildet sich also wahres Fibrinpepton, und auch bei diesem Verfahren scheint es immer nur das Pepton zu sein, welches dann schliesslich ganz zerfällt, Leucin, Tyrosin etc. liefert. Alle Peptone, das durch Schwefelsäure erhaltene sowohl, wie die mit Pepsin oder Pankreatin erzeugten enthalten, wie hier schliesslich noch bemerkt werden mag, Schwefel, der ganz so wie vom Eiweiss durch Kochen mit Kali theilweise abspaltbar ist. Auch lösen alle Peptone, wie Thiry gefunden, kohlensauren Baryt auf, worin zum Theil die Ursache liegt, dass bei der Darstellung des Tyrosins mit Schwefelsäure, immer Baryt nach der Neutralisation in Lösung bleibt.

Um endlich zu sehen, ob das Pepton durch weitere Einwirkung der Schwefelsäure zersetzt werde, untersuchte ich in derselben Weise, wie oben angegeben, eine Probe, welche drei Stunden gekocht hatte, ich verfuhr also ganz so, wie es nach Erlenmeyer und Schöffer zweckmässig ist für die Maximalausbeute an Tyrosin. Die mit Alkohol zu erzielende Fällung war unbedeutend und die Masse auch nicht vollkommen wieder in heissem Wasser löslich. Mit der klar filtrirten Lösung traten einige der wesentlichsten Peptonreactionen nicht ein: die Masse lieferte erstens beim Kochen mit Kali und Bleioxydhydrat kein Schwefelblei, ferner wollte die Millon'sche Probe nicht gelingen, mit Platinchlorid entstand kein Niederschlag, und der Niederschlag mit Tannin löste sich im Ueberschusse des Reagens vollkommen wieder auf. Mit Natron und etwas Kupferlösung behandelt bildete sich keine rothe Lösung, ja mit überschüssigem Kupfer nicht einmal die für alle Eiweissstoffe so charakteristische Violettfärbung. Nach so langer Einwirkung der Schwefelsäure existirt also kein Pepton und kein wirklicher Eiweissstoff mehr in der Masse.

Oft hat man gezweifelt, ob Zersetzung, welche die Chemie mit anscheinend gewaltsamen Mitteln an den Bestandtheilen der Nahrung erreichte, im allmählichen Gange des thierischen Stoffwechsels ihr Ebenbild fänden. Jetzt ist es Thatsache, dass im Dünndarme das Eiweiss zerfällt, wie wenn wir es stundenlang mit Schwefelsäure kochen.

## Literatur.

Ueber Eiweissverdauung durch den Pankreassafte.

Cl. Bernard, Mémoire sur le Pancréas. Paris 1856 chez J. B. Bailliére. Leçons de physiol. expériment. faites en 1855. T. II. p. 333. — L. Corvisart, Sur une fonction peu connue du pancréas; la digestion des aliments asotés. Paris, chez Victor Masson. 1857—1858. Gaz. hebdom. 1857. T. IV. p. 260. No. 15, 16, 19, 24. 1858. T. V. p. 328. L'Union méd. 1859. No. 87. Compt. rend. 1859. T. XLIX. p. 43. Journ. de Physiol. p. Brown-Séquard T. III. p. 473. Ueber die Function des Pankreatischen Saftes. Zeitschr. f. rat. Med. Bd. VII. S. 119. Sur une fonction puissante et méconnue du Pancréas de l'homme. Gaz. hebdom. 1864. No. 14. L. Corvisart et M. Schiff, Étude de nutritions locales. Gaz. hebdom. 1865. No. 21. — Keferstein und Hallwachs, Ueber die Einwirkung des pankreatischen Saftes auf Eiweiss. Nachr. v. d. kl. Ges. d. Wiss. zu Göttingen. 1858. No. 14. — G. Meissner, Unters. über d. Verdauung d. Eiweisskörper. Ztschr. f. rat. Med. Bd. VII. S. 17. — Brinton, Observ. on the act of the pancr. juice on alb. the Dublin quart. Journ. of sc. 1859. Aug. p. 194. Expériences et remarques sur l'action du suc pancréat. sur l'Albumine. Journ. de Physiol. p. Brown-Séquard. 1859. T. II. p. 672. — M. Schiff, Ueber d. Pankr. Schmidt's Jahrbücher. 1860. Bd. CV. No. 2. S. 269. Ueber die Rolle des Pankreat. Saftes. Moleschott's Unters. Bd. II. S. 345. — O. Funke, Schmidt's Jahrb. Bd. XCVII. S. 21. Bd. CI. S. 153. — Skrebitzki, De succi pancreatici ad adipis et albuminatis vi atque effectu. Dorpati, 1859. referirt in Schmidt's Jahrb. Bd. 105. S. 153—156. Canstatt's Jahresber. 1860. S. 120 und Zeitschr. f. rat. Med. Jahresber. f. 1859. S. 238. — G. Harley, Contrib. to our knowledge of digest. British and foreign med.-chir. review. 1860. Vol. XXV. p. 206. — Danilewsky, Dieses Arch. Bd. XXV. S. 279. Ueber specifisch wirkende Körper des Pankreas-saftes. — Th. Lossnitzer, Einige Vers. über d. Verd. d. Eiweisskörper. Archiv d. Heilkunde. Bd. V. S. 550. — G. Albini, Ricerche sul pancreas. Sunta della memoria letta all'acad. d. sc. fis. e mat. 14 Nov. 1865. Continuazione della ricerche sul pancreas e sull'umore panc. Rendic. d. R. Acad. d. sc. fis. e mat. di Napoli. Fasc. 3. Marzo 1866. — W. Kübne, Lehrb. d. physiol. Chemie. S. 118 u. 119.

Ueber Färbung des Pankreas-saftes durch Chlor.

Tiedemann und Gmelin, Die Verdauung nach Versuchen. Heidelberg und Leipzig. 1826. Bd. I. S. 28. Frerichs, Artikel Verdauung im Handwörterbuch d. Physiol. Bd. III. S. 844. Cl. Bernard, l. c.

Ueber Pankreaspeptone.

Corvisart, Meissner, Funke, l. c. E. Brücke, Beiträge zur Lehre von der Verdauung. Sitzungsber. d. Wiener Acad. Bd. XXXVII. 1859. S. 174 u. 175.

Ueber Peptone und Magenverdauung.

E. Brücke, l. c. — G. Meissner, Zeitschr. f. rat. Med. Bd. VII. S. 1. Bd. VIII. S. 280. Bd. X. S. 1. G. Meissner und C. Büttner, ebendas. Bd. X. S. 46. L. Thiry, ebendas. Bd. XIV. S. 78. G. Meissner. Bd. XIV. S. 271.

## Ueber Leucin im normalen Organismus.

Liebig, Chem. Briefe. 3. Aufl. 1851. S. 354. Virchow, Dieses Archiv. Bd. VII. S. 580. Frerichs und Städeler, Deutsche Klinik. Bd. VII. No. 31. J. Müller's Archiv. 1856. Mittb. d. nat. Ges. in Zürich. Bd. IV. No. 124. S. 87. — Scherer. Witte, Ann. d. Chem. u. Pharm. Bd. CXII. S. 257, 281. Kölliker und H. Müller, Verhandl. d. phys.-med. Gesells. in Würzburg. Bd. VI. S. 499, 506, 507 u. 508.

## Ueber Leucin im lebenden normalen Organismus.

Radziejewski, Dieses Arch. Bd. XXXVI. S. 1—14.

## Ueber Tyrosin im normalen Organismus.

Kölliker und H. Müller, l. c.

## Ueber Leucin und Tyrosin in Darmentleerungen bei Cholera nostras.

Levier, Zeitschr. f. Heilkunde. Bd. III. S. 140—153.

## Ueber Entstehung von Leucin und Tyrosin aus Eiweiss.

Liebig, Annal. der Chem. und Pharm. Bd. LVII. S. 127. Iljenko, ibid. Bd. LXIII. S. 264. Mulder, Journ. f. pract. Chem. N. F. Bd. XVI. S. 290. Bopp, Ann. d. Chem. u. Pharm. Bd. LXIX. S. 26. A. Müller, Journ. f. pract. Chem. Bd. LVII. S. 162, 447. Erlenmeyer und Schöffer, Jahresber. d. Chem. etc. 1859. S. 596, Zeitschrift f. Chem. u. Pharm. II. Jahrg. S. 1. Journ. f. pract. Chem. Bd. LXXX. S. 357.

## X.

## Kleinere Mittheilungen.

## 1.

## Nachtrag zu der Abhandlung S. I.

Von Prof. Dr. S. Rosenstein in Groningen

In dem Aufsatze „Ueber Epilepsia saturnina u. s. w.“ habe ich mich bemüht zweierlei darzuthun, einmal als anatomisches Substrat der Epilepsia saturnina die Anämie des Gehirns nachzuweisen, hervorgerufen wahrscheinlich durch die Wirkung des resorbirten Bleisalzes auf die Muskulatur der kleineren Hirngefässse, und zweitens trotz der täuschenden Aehnlichkeit des Symptomencomplexes mit der Urämie, und trotz der Gleichzeitigkeit des Ausbruches der nervösen Symptome mit einer beträchtlichen Verringerung der Diurese doch ihre Unabhängigkeit von einer Vergiftung des Blutes mit Bestandtheilen von Harn oder Zersetzungprodukten desselben zu zeigen. Die Verringerung der Diurese selbst habe ich nur nach einer Seite beleuchtet, nämlich ihre Unabhängigkeit von anatomischen Veränderungen der Nieren, von palpablen Erkrankungen derselben. Dagegen habe ich nicht hervorgehoben, dass in dieser plötzlichen Verringerung der Diurese, welche