

eintreten, verzweigt sich bisweilen gleichsam das Pigment (Zelle B) oder es vertheilt sich im Protoplasma in Form feiner Linien (Zellen D, E und K). Die Zellen wurden grössfentheils schwach (1—2 Tage in Kali bichromicum) gehärteten und theilweise mit Picrocarmin oder Eosin gefärbten Präparaten entnommen. Glycerin. Vergr. 3:8 H., Rohr ausgezogen.

Fig. 8. Mit Gold behandelter Schnitt aus der frischen Leber eines 1 Monat und 8 Tage nach Unterbindung des D. choledochus gestorbenen Hundes. A Netz der durch Gold schwarz gefärbten Fasergänge. Das Präparat wurde bei verschiedener Stellung des Focus abgezeichnet. Am deutlichsten wird die Abbildung, wenn man sie durch die Loupe betrachtet. Vergr. 3:7 H. In B sind die durch Gold schwarz gefärbten Fasergebilde theilweise isolirt, und hier kann man klar die Beziehungen derselben zu den Leberzellen sehen. Die Fasern umgeben entweder die Zellen in Form von Schlingen (b) oder dringen in sie ein und endigen gleichsam am Zellkern (a). Glycerin. Vergr. 3:8 H.

XXIII.

Ueber die Wirksamkeit erhitzter Fermente, den Begriff des Peptons und die Hemialbumose Kühne's.

(Aus dem chem. Laboratorium des patholog. Institutes zu Berlin.)

Von Prof. E. Salkowski.

Hüfner¹⁾) hat vor einigen Jahren nachgewiesen, dass das eiweissspaltende Ferment des Pankreas, das wir jetzt zweckmässig mit Kühne Trypsin nennen, im lufttrocknen Zustand eine Erhitzung über 100° verträgt, ohne an Wirksamkeit einzubüssen. Kühne²⁾) hat auf dieses Verhalten, das ihm gleichfalls bekannt war, ein Verfahren zum Nachweis der Thatsache gegründet, dass Indol bei der reinen Trypsinverdauung nicht auftritt, sondern nur unter Mitwirkung von Bakterien. Unabhängig von Kühne habe ich mich durch gemeinschaftlich mit Alex. Schmidt³⁾) ausgeführte Versuche von der Richtigkeit der Angaben von Hüfner überzeugt. Später

¹⁾ Journ. f. pract. Chem. N. F. Bd. 5. S. 372.

²⁾ Untersuch. des physiol. Instit. zu Heidelberg. Bd. I. Hft. 3.

³⁾ Centralbl. f. d. med. W. 1876. S. 511.

habe ich dann noch nachgewiesen¹⁾), dass erhitztes Pankreasferment dieselben Producte aus Fibrin bildet, wie nicht erhitztes, und dass die Temperaturgrenze, bei welcher das Trypsin Schaden leidet, zwischen 160 und 170° C. liegt. Ich habe besonders hervorgehoben, dass das Ferment staubtrocken sein müsse, ein Zustand, den man durch längeres Trocknen über Schwefelsäure oder durch längeres gelindes Erwärmen bei 50° erreicht.

Dieser Punkt ist von verschiedenen Seiten, u. A. von dem Referenten in Schmidt's Jahrbüchern, Herrn Rudolf Müller in Dresden, übersehen worden. Herr Müller berichtet²⁾), dass Engesser eine sehr wirksame Verdauungsflüssigkeit erhielt, als er Pankreasdrüse mit Essigsäure bei 40° 4 bis 5 Stunden digerirte, dass das Infus dagegen unwirksam war, sobald bei der Herstellung desselben die Temperatur 50° überschritten hatte. Müller findet diese interessante Beobachtung im Widerspruch mit meiner l. c. S. 76 berichteten Angabe über die Wirksamkeit erhitzten Pankreasfermentes. Es bedarf nur des Hinweises auf meine Angabe „staubtrocken“ um diese Schwierigkeit zu heben. Ein auch nur wenig wasserhaltiges Ferment wird bei schnellem Erhitzen auf 100° unwirksam.

Die Beobachtung über die Wirksamkeit des erhitzten Pankreasfermentes steht nicht vereinzelt da. Sie schliesst sich vielmehr an die gleiche Beobachtung für das Emulsin von Hüfner, das Pepsin und das fibrinbildende Ferment von Alex Schmidt³⁾), das invertirende Ferment der Hefe von mir an. In einem gewissen Zusammenhang damit steht auch die von Gautier⁴⁾ constatierte Erhaltung der Gerinnbarkeit von salzhaltigem, bei 110° getrocknetem Blutplasma. Man durfte danach wohl annehmen, dass es eine allgemeine Eigenschaft der Fermente sei, Erhitzung über 100° im trocknen Zustand zu vertragen.

Mit dieser Anschauung stehen nun aber Beobachtungen von D. Finkler⁵⁾ in Widerspruch. Finkler fand, dass trocknes Pepsin durch gelindes Erwärmen, selbst schon bei 40° in eigenthümlicher

¹⁾ Dieses Archiv Bd. 70. S. 158.

²⁾ Schmidt's Jahrbücher Bd. 179. Jahrgang 178. No. 2. S. 139.

³⁾ Centralbl. f. d. med. W. 1876. No. 29.

⁴⁾ Maly's Jahresber. f. Thierchem. 1875. S. 317.

⁵⁾ Pflüger's Archiv Bd. 10. S. 372 und Bd. 14. S. 128.

Weise verändert wird, derart, dass es zwar noch Eiweiss löst, aber kein Pepton bildet, sondern ausschliesslich Syntonin (Parapepton), so lange man auch die Verdauung fortsetzen mag. Finkler nannte diese Modification des Pepsins „Isopepsin“.

Der Gegenstand ist von principieller Bedeutung für unsere Anschauungen über die Natur der Fermente und schien mir wichtig genug, um ihn gelegentlich wieder aufzunehmen. Ich bediente mich zu den meisten Versuchen eines käuflichen Präparates von Finzelberg zu Andernach a. Rh., das sich, wie aus dem Folgenden hervorgehen wird, als sehr wirksam erwies. Dasselbe besteht zum grossen Theil aus Milchzucker, welcher als Excipiens dient. Der filtrirte wässrige Auszug des Präparates ist unwirksam, der mit Salzsäure von 3 p. M. angestellte dagegen sehr wirksam. Ebenso wirkt das Pulver selbst, dem Verdauungsgemisch hinzugesetzt, und der filtrirte salzsäure Infus des vom Wasser ungelöst Zurückgelassenen. Durch Ausziehen und Auswaschen des Präparates mit Wasser und Trocknen des Rückstandes im Vacuum lässt sich leicht ein reineres Präparat herstellen. Die Versuche sind theils mit dem käuflichen Präparat direct, theils mit gereinigtem angestellt. Als Material benutzte ich vorwiegend Blutfibrin und verdünnte Salzsäure, die 10 Cem. officielle Salzsäure im Liter enthält.

Der Erfolg dieser Versuche, um das Resultat gleich zu präzisiren, war der, dass zwischen der Wirkung des genuinen und des 3 bis 4 Stunden auf 100° erhitzten Fermentes keinerlei Unterschied wahrgenommen werden konnte.

Ich führe einige Versuche an. Einige Gramme des Präparates wurden langsam auf 80 erhitzt, dann 3 Stunden bei 80°, weiterhin 1 Stunde bei 100—105° gehalten. Je 1 Grm. des genuinen Präparates (a) und 1 Grm. des erhitzten (milchzuckerhaltigen) Präparates wurde mit verdünnter Salzsäure übergossen, im Kolben gut durchgeschüttelt, dann filtrirt und noch soviel Verdauungssalzsäure hinzugefügt, dass das Volumen 500 Cem. betrug. Jede der Flüssigkeiten wurde mit je 50 Grm. feuchtem Fibrin 39 Stunden bei 40° digerirt. Das Fibrin war nach dieser Zeit völlig aufgelöst. Die Lösung wurde mit kohlensaurem Natron fast neutralisiert (ganz schwach saure Reaction), gelinde erwärmt, dann durch Zusatz von Wasser auf 600 Cem. gebracht. Beide Flüssigkeiten waren nach

dem Alkalizusatz nur leicht getrübt (durch Syntonin = Parapepton), also nur ein verschwindender Theil des Eiweiss unverändert. Beide Flüssigkeiten durch trockne Filter filtrirt, je 500 Ccm. des völlig farblosen und wasserhellen Filtrates = $\frac{1}{5}$ des Ganzen auf dem Wasserbad zum Syrup eingedampft und wiederum in Wasser gelöst zum Volumen von 500 Ccm.: es blieb dabei noch eine sehr geringe Menge Syntonin ungelöst, von dem abfiltrirt wurde. Das jetzt erhaltene Filtrat gab intensive Peptonreaction, blieb auf Zusatz von $\frac{1}{2}$ Volumen Salpetersäure klar, ebenso beim Zusatz von Essigsäure + Kochsalzlösung (etwa $\frac{1}{2}$ Volumen concentrirte Kochsalzlösung). Die Lösungen a und b verhielten sich ganz gleich.

Weiterhiu wurden 100 Ccm. von a eingedampft und längere Zeit bei 120° getrocknet, bis keine merkliche Gewichtsabnahme mehr stattfand, ebenso wurde mit b verfahren. Der Rückstand von a wog 2,048 Grm., von b 2,024 Grm. Die Differenz ist so geringfügig, dass sie nicht in Betracht kommt. Das erhitze Ferment hat dieselben Producte gebildet, wie das nicht erhitze und in derselben Menge und zwar ist anscheinend, abgesehen von Spuren unveränderten Eiweiss, nur wahres Pepton gebildet, welches mit Essigsäure und Ferrocyanikalium keinen Niederschlag giebt. Das Ausbleiben dieser Reaction, sowie der Salpetersäure- und Kochsalz-reaction hängt zum Theil von der Verdünnung der Flüssigkeit ab: nach einigem Eindampfen gaben die Lösungen die angegebenen Reactionen, wiewohl schwach.

Dasselbe Ergebniss hatten Versuche, bei denen die Verdauung nur kurze Zeit fortgesetzt wurde: das erhitze Ferment löste das Fibrin ebenso schnell auf, wie das nicht erhitze. In einem derartigen Versuch wurde die Verdauung 3 Stunden unterhalten; es war ausser der Mischung mit genuinem Ferment (a) und erhitztem Pepsin (b), noch eine solche mit in Lösung gekochtem Pepsin angestellt. Nach Ablauf von 3 Stunden war das Fibrin in a und b gelöst, in c nicht. a und b wurden nun ebenso behandelt, wie im obigen Versuch, die zur Syrupsdicke eingedampfte Peptonlösung jedoch nicht wieder in Wasser aufgenommen, sondern mit 200 Ccm. Alcohol absolut. gefällt, nach 24ständigem Stehen abfiltrirt, mit absolutem Alcohol nachgewaschen und über Schwefelsäure getrocknet. Es wurden so schneeweisse, lockere, dem Glycogen äusserlich sehr ähnliche Präparate erhalten. Das Gewicht derselben

nahm lange Zeit hindurch fortlaufend ab, nach etwa 14 Tagen wurde es annähernd constant und zwar betrug es bei a 6,533 Grm., bei b 6,816 Grm. Beide Präparate lösten sich in Wasser mit geringer Trübung und neutraler Reaction auf, bestanden jedoch nur zum Theil aus Pepton, zum Theil aus dem Zwischenproduct zwischen Eiweiss und Pepton, welches meiner Ansicht nach nicht mehr zu den Eiweisskörpern gerechnet werden kann.

Es scheint mir nothwendig, hier etwas näher auf die Frage nach dem Zwischenproduct einzugehen, das sich noch nicht volles Bürgerrecht erworben hat. Wenn man Fibrin durch mehrstündige Digestion in künstlichem Magensaft löst, das Syntonin durch genaues Neutralisiren und Filtriren entfernt, so erhält man eine Lösung, welche nach einigem Concentriren nach Adamkiewicz folgende Eigenschaften zeigt: Essigsäure + Ferrocyanikalium bewirkt starken Niederschlag, ebenso Salpetersäure und Essigsäure + Kochsalz. Diese Niederschläge persistieren jedoch nicht wie die des Eiweiss beim Erhitzen, sondern lösen sich auf und erscheinen beim Erkalten wieder. Man hat versucht, dieses leicht zu bestätigende Verhalten der Lösung auf Eiweisskörper zurückzuführen; gewiss nicht mit Recht. Es ist eine fundamentale Eigenschaft des Eiweiss beim Erhitzen zu gerinnen, in einen unlöslichen Zustand überzugehen. Die Ausnahmen davon sind nur scheinbar: in sehr salzarmen Flüssigkeiten kann allerdings die Gerinnung beim Erhitzen ausbleiben, wenn die Reaction sich zu weit von der neutralen resp. spurweise sauern entfernt; so ist es bekannt, dass auf $\frac{1}{20}$ verdünntes genuines Blutserum beim Kochen nicht gerinnt; ein geringer Salzgehalt der Flüssigkeit — 1 bis 2 pCt. — stellt jedoch in diesem Fall die Gerinnungsfähigkeit her. Die Reaction kann dann sogar ohne Schaden ziemlich stark sauer sein.

Die erwähnte Verdauungslösung gerinnt nun bei saurer Reaction und mässigem Kochsalzzusatz beim Erhitzen nicht, sie enthält folglich kein Eiweiss. Ich glaube, der Begriff des Eiweiss geräth vollständig in's Schwanken, wenn man nicht an der Gerinnbarkeit desselben festhält. Darin hat Adamkiewicz vollständig Recht: der Versuch, die Reactionen auf Beimischung von Eiweiss zurückzuführen, muss als verfehlt angesehen werden. Adamkiewicz schreibt nun die angegebenen Eigenschaften dem Pepton zu, es fragt sich, wie weit diese Ansicht berechtigt ist. Wenn man die

Digestion mit Verdauungssalzsäure längere Zeit, 1 bis 2 Tage oder selbst noch länger fortsetzt, so beobachtet man, dass die Flüssigkeit nunmehr die erwähnten Reactionen, die Fällbarkeit durch Salpetersäure in der Kälte und Auflösung des Niederschlages beim Erhitzen, Fällbarkeit durch Essigsäure + Kochsalz etc. nicht mehr zeigt. Die Mehrzahl der Autoren nennt die in diesem Zeitpunkt in der Flüssigkeit enthaltene und durch Alkohol fällbare Substanz Pepton. Adamkiewicz wendet dagegen ein, dass es zweckmässiger ist, diesen Namen demjenigen Product zu geben, welches sich in kürzerer Zeit bildet, nicht aber dem Endproduct, zu dessen Bildung es unter physiologischen Verhältnissen nach Adamkiewicz überhaupt nicht komme. Wenn man von der historischen Berechtigung eines lange eingeführten Namens absehen will, so könnte man Adamkiewicz Recht geben, aber nur für den Fall, dass die Verdauungsflüssigkeit in dem Stadium in dem sie die angegebenen Reactionen zeigt, nur eine Substanz enthält, man kann es jedoch nicht mehr thun, wenn es feststeht, dass die Verdauungsflüssigkeit in diesem Zeitpunkt ein Gemisch verschiedener Substanzen enthält. Adamkiewicz fasst freilich den Begriff des Peptons, wie er sagt, „physiologisch“ auf, als das, was eine Verdauungsflüssigkeit enthält, wenn man das unveränderte Eiweiss daraus durch Neutralisiren ausgefällt hat. Adamkiewicz entfernt sich aber damit ganz von dem allgemeinen Sprachgebrauch: niemals hat Jemand unter „Pepton“ das im Magen sich vorfindende Product der Verdauung von Eiweisskörpern verstanden, etwa wie unter Galle das Product der Leber.

Nun enthält tatsächlich eine Verdauungsflüssigkeit, welche die oben angegebenen Reactionen zeigt, stets mindestens zwei Substanzen, nehmlich wahres Pepton und ein Zwischenproduct. Das Endproduct giebt die angeführten Fällungs- Reactionen nicht, es ist aber stets schon neben dem Zwischenproduct vorhanden.

Nachdem schon Meissner die angegebenen Reactionen auf ein besonderes Verdauungsproduct bezogen hatte, welches er A-Pepton nannte, hat Kühne¹⁾ diese Substanz isolirt und sie Hemialbumose genannt. Als charakteristische Reactionen führt Kühne noch an:

¹⁾ Verhandlung. des naturhistor.-med. Vereins zu Heidelberg. Bd. I. Hft. 4.

Fällung durch Salpetersäure in der Kälte, Löslichkeit des Niederschlages in einem Ueberschuss von Salpetersäure unter intensiver Gelbfärbung. Die Substanz giebt die dem Pepton zukommende Rothfärbung mit Natronhydrat und Kupfersulfat in wässriger Lösung. Unabhängig von Kühne und, wie es scheint, ohne Kenntniss seiner Beobachtungen, hat sich auch Schmidt-Mülheim¹⁾ mit der Frage beschäftigt. Schmidt kam es nicht sowohl darauf an, das Zwischenproduct zu isoliren, als vielmehr darauf, ein Pepton zu erhalten, welches die angegebenen Fällungsreactionen nicht mehr zeigt. Schmidt fand ein Mittel hierzu in dem essigsauren Eisenoxyd. Als Material benutzte Schmidt das nach der Angabe von Adamkiewicz dargestellte käufliche Witte'sche Pepton. Die wässrige Lösung wurde nach Zusatz von essigsaurem Eisenoxyd aufgekocht²⁾, das Filtrat gab intensive Peptonreaction, zeigte dagegen nicht mehr das oben angegebene Verhalten zu Salpetersäure etc. Schmidt nennt diese durch das essigsaurer Eisenoxyd entfernte Substanz — die er nicht dargestellt hat, da es ihm darauf nicht ankam — „Propepton“. Der Name ist in der That nicht unzweckmässig gewählt, doch sehe ich keine Veranlassung, von der Bezeichnung Hemialbumose abzugehen. In der That gelingt es oft, das Zwischenproduct wenigstens bis auf Spuren auf diesem Wege zu entfernen, aber ich bin doch nicht regelmässig damit zum Ziel gelangt; ich will übrigens damit nicht bestreiten, dass ein solches Resultat erreichbar ist. Das Verfahren ist offenbar ein subtiles und verlangt specielle Einübung.

Schmidt-Mülheim nennt sein Propepton einen Eiweisskörper. Ich halte die Eigenschaften der Eiweisskörper bei einem gewissen Salzgehalt der Flüssigkeit, beispielsweise 1 bis 2 pCt. und nicht zu starker Abweichung der Reaction von der neutralen, zu gerinnen, für eine fundamentale, und ziehe es vor, eine Substanz, welche diese Eigenschaften nicht zeigt, auch nicht Eiweiss zu nennen.

Ich habe nun schon lange beobachtet, dass das Verhalten solcher, nicht bis zum Ausbleiben der Reaction mit Essigsäure + Ferrocyankalium digerirten, Verdauungsflüssigkeiten gegen Essigsäure + Kochsalz ein etwas anderes ist als Adamkiewicz angibt,

¹⁾ Archiv f. Anat. u. Physiol. Physiolog. Abth. Jahrg. 1880. S. 33.

²⁾ Ein Verfahren, das übrigens Hoppe-Seyler in seinem Handbuch der physiol.-chem. Analyse zur Entfernung kleiner Mengen Eiweiss empfiehlt. 4. Aufl. S. 226.

wenn man die Menge des Kochsalzes sehr steigert: auch dann entsteht ein Niederschlag, aber er löst sich beim Erwärmen nicht mehr auf und je reichlicher der Kochsalzzusatz ist, desto reichlicher wird auch die Menge des Niederschlagens. Dagegen wird eine Lösung von wahren Pepton, d. h. solchem, welches die Reaction mit Essigsäure + Ferrocyanikalium nicht zeigt, auch durch noch so reichen Zusatz von Kochsalz nach dem Ansäuren mit Essigsäure nicht gefällt und ebenso wenig durch Kochsalz in Substanz. Darauf lässt sich ein sehr einfaches Verfahren zur Darstellung der Hemialbumose gründen.

Nachdem man das Syntonin aus der Verdauungsflüssigkeit durch Neutralisiren und Filtriren entfernt und etwa auf $\frac{1}{4}$ eingeengt hat, versetzt man die Lösung mit soviel Kochsalz, dass der Gehalt etwa 2 pCt. beträgt, säuert mit Essigsäure an und erhitzt nochmals zum Kochen. Dabei scheidet sich oft noch etwas Eiweiss ab, von dem abfiltrirt wird. Nunmehr säuert man das Filtrat stark mit Essigsäure an und trägt soviel gepulvertes Kochsalz in Substanz, dass noch ein Theil ungelöst bleibt. Man befördert die Auflösung durch heftiges Schütteln. Es entsteht ein reichlicher, zähflockiger Niederschlag, den man auf ein Filter bringt und mit concentrirter Kochsalzlösung auswäscht. — Man kann auch zweckmässig von dem Witte'schen Pepton ausgehen:

50 Grm. Pepton, siccum werden allmählich in 500 Ccm. 1 prozentiger Kochsalzlösung eingetragen, welche im Wasserbad erhitzt wird: es löst sich fast vollständig auf. Die leicht trübe Lösung wird mit Essigsäure angesäuert und aufgekocht, wobei etwas Eiweiss ausfällt. Die Filtration der Flüssigkeit erfolgt etwas schwierig und es ist auch nicht gerade nicht nöthig, das Eiweiss zu entfernen. Die Lösung wird nunmehr nach dem Erkalten mit soviel pulverförmigem Kochsalz in unberechneter Menge (etwa 37,5 Grm. pro 100 Ccm.) versetzt bei stark saurer Reaction durch Essigsäure, dass ein Theil ungelöst bleibt und im Kolben heftig geschüttelt: es scheidet sich sehr schnell ein krümliger leicht klebriger, zum Theil am Glase haftender Niederschlag aus, der auf's Filter gebracht und mit Kochsalz gewaschen wird. (Das sauer reagirende Filtrat giebt Peptonreaction; es bleibt bei Zusatz von Ferrocyanikalium klar, giebt aber oft noch einen Niederschlag bei weiterem Zusatz von Essigsäure. Dieser Niederschlag ist mitunter so reichlich, dass man ihn

abfiltriren kann; er löst sich in Wasser auf, die Lösung giebt mit Essigsäure + Ferrocyanium einen dicken Niederschlag. Daraus geht hervor, dass die sonst so überaus empfindliche Reaction mit Essigsäure + Ferrocyanium bei Gegenwart von sehr viel Kochsalz ausbleibt, unter diesen bestimmten Umständen also nicht zu brauchen ist.)

Der abgepresste Niederschlag, der einen harten Kuchen darstellt, wird in ungefähr 300 Ccm. Wasser auf dem Wasserbad gelöst, die trübe Lösung filtrirt und nochmals durch grossen Ueberschuss von Kochsalz bei stark saurer Reaction durch Essigsäure gefällt, mit concentrirter Kochsalzlösung bis zum Verschwinden der Biuretreaction gewaschen. Alsdann bringt man den Brei von Kochsalz und Hemialbumose in den Dialysator und dialysirt so lange, bis das Aussenwasser nur noch ganz schwache Trübung mit Salpetersäure und Silberlösung giebt. Die bis auf einige Papierfasern vollständig klare Lösung im Dialysator wurde, nachdem sie filtrirt, auf dem Wasserbad eingeengt und mit dem mehrfachen Volumen absoluten Alkohol gefällt, der Niederschlag abfiltrirt mit absolutem Alkohol gewaschen und im Vacuum über Schwefelsäure getrocknet.

Die so dargestellte Substanz bildet ein schneeweisces in Wasser beim Erwärmen unter geringer Trübung lösliches Pulver, das so gut wie völlig aschefrei ist. 0,4376 Grm. hinterliessen kaum 1 Milligram Asche, die durch Eisenoxyd roth gefärbt war. Eine 5prozentige, von der geringen Trübung abfiltrirte Lösung von fast neutraler, spurenhaft sauren Reaction zeigt folgendes Verhalten:

- 1) Sie lässt sich mit destillirtem Wasser verdünnen, ohne dass Trübung eintritt, gewöhnliches Wasser bewirkt Trübung.
- 2) Beim Erhitzen zum Sieden bleibt die Lösung klar.
- 3) Säuert man die Lösung mit Essigsäure an bis zur stark sauren Reaction und fügt concentrirte Kochsalzlösung zu, so entsteht Trübung und Niederschlag; erhitzt man die trübe Lösung, so wird sie klar, beim Erkalten wieder trüb. Ist der Kochsalzzusatz grösser, so hellt sich die Lösung beim Kochen nicht mehr auf. Betrug der Zusatz von concentrirter Kochsalzlösung zu der Essigsäure enthaltenden Lösung das 5fache Volumen, so bewirkte im Filtrat weder Essigsäure noch Kochsalz eine weitere Trübung, die Fällung war also vollständig.
- 4) Auch Kochsalzlösung allein bewirkt Fällung, doch ist die-

selbe bei dem 5fachen Volumen Kochsalzlösung und auch, wenn man noch Kochsalz in Substanz einträgt, unvollständig: Das Filtrat giebt auf Zusatz von Essigsäure eine neue Fällung.^{1b}

5) Bei Zusatz von reiner Salpetersäure entsteht Niederschlag, der sich beim Erwärmen unter intensiver Gelbfärbung löst, beim Erkalten wiedererscheint. In einem Ueberschuss von Salpetersäure löst sich der anfangs entstehende Niederschlag auch in der Kälte wieder auf, gleichfalls unter Auftreten citronen- bis orangegelber Färbung, die durch Alkalizusatz verstärkt wird. Auf diese Erscheinung, die leichte Zersetbarkeit durch Salpetersäure macht Kühne für sein Product aufmerksam und ich finde sie gleichfalls sehr charakteristisch.

6) Auch noch bei ziemlich starker Verdünnung giebt die Lösung Niederschläge mit Tannin, Essigsäure + Ferrocyanikalium, intensive Peptonreaction mit Natronlauge und Kupfersulfat (Rothfärbung), Fällung mit Millon'schem Reagens und dunkelrothe Färbung dieses Niederschlagess beim Kochen mit dem Reagens (ich mache dabei darauf aufmerksam, dass die Rothfärbungen mit Millon'schem Reagens ganz allgemein bei Gehalt der untersuchten Flüssigkeiten an Kochsalz ausbleiben können, da sich das salpetersaure Quecksilberoxyd mit Kochsalz bekanntlich zu salpetersaurem Natron und Quecksilberchlorid umsetzt).

Nach dem ganzen Verhalten ist nicht daran zu zweifeln, dass wir es mit einem Körper sui generis zu thun haben, der weder Eiweiss noch Pepton ist, sondern ein Zwischenproduct. Die Ueber-einstimmung mit der Hemialbumose Kühne's ist eine so grosse, dass ich nicht Bedenken trage, die beiden Körper für identisch zu halten: es ist nur ein Punkt, in dem sich eine Abweichung herausstellt. Kühne giebt von seiner Hemialbumose an, dass sie in 10 procentiger Kochsalzlösung eine Gallerte bildet, die durch Einlegen in Wasser weiss und opak wird. Diese Erscheinung habe ich an meiner Substanz nicht beobachten können. Da das Pepton von Adamkiewicz dieses Zwischenproduct in reichlicher Menge enthält, so stimmen die von Adamkiewicz für sein Pepton angegebenen Reactionen¹⁾ in den meisten Punkten mit dem beschriebenen Verhalten überein, nur hat Adamkiewicz über die Wirkung

¹⁾ Vgl. besonders dieses Archiv Bd. 72, S. 431.

grösserer Mengen von Kochsalz und Salpetersäure keine Angaben gemacht.

Ein Punkt verdient noch besonders erörtert zu werden. Adamkiewicz giebt an, dass seine concentrirte Peptonlösung durch Wasser gefällt werde. Die 5 procentige Lösung lässt sich, wie angegeben, mit Wasser beliebig verdünnen; dagegen giebt allerdings die bis zur Syrupsdicke eingedampfte klare Lösung mit destillirtem Wasser eine Trübung, die beim Erwärmen verschwindet, beim Erkalten wiederkehrt. Auffallender Weise ist eine so hergestellte etwa 5 procentige Lösung in der Kälte nicht ganz klar.

Die Hemialbumose dreht, wie vorauszusehen, die Polarisationsebene nach links. Eine quantitative Bestimmung der Linksdrehung mit dem Laurent'schen Halbschattenapparat war bei homogenem (Natrium-) Licht nicht ausführbar, bei weissem Licht ergab sich die specifische Drehung für 5 procentige Lösung annähernd zu 78 bis 80°.

Beim Erhitzen wird die Hemialbumose unlöslich. Eine Quantität des Präparates gab nach 14stündigem Erhitzen bei 140°, wo bei es sich nur ganz leicht gelb gefärbt hatte, an kaltes und siedendes Wasser fast nichts mehr ab, im Auszug liess sich noch etwas Hemialbumose durch Essigsäure + Kochsalz nachweisen. Der Rückstand war selbst in siedendem Eisessig so gut wie ganz unlöslich geworden, kohlensaures Natron nahm auch äusserst wenig auf, das Filtrat trübte sich bei vorsichtigem Essigsäurezusatz.

Die Substanz zeigt nun auch, wie aus den angegebenen Reaktionen hervorgeht, grosse Aehnlichkeit mit dem sogenannten Bence Jones'schen Eiweisskörper, den Virchow in osteomalacischem Knochenmark aufgefunden hat¹). Dieselbe Substanz fand Lassar²) in dem nach Petroleumeinreibung bei Thieren entleerten Harn und Lassar macht gleichfalls auf die nahe Uebereinstimmung mit dem Pepton von Adamkiewicz aufmerksam. Die Aehnlichkeit mit dem Bence Jones'schen Eiweisskörper ist auch Schmidt-Mülheim nicht entgangen (l. c. S. 36). Wahrscheinlich ist dieser Bence Jones'sche Eiweisskörper in der That mit der Hemialbumose identisch und diese Uebereinstimmung gäbe wohl Veranlassung nach Verdauungsfermenten in osteomalacischen Knochen zu suchen. —

¹) Dieses Archiv Bd. 4. S. 309.

²) Dieses Archiv Bd. 77. S. 164. Siehe daselbst auch die übrige Litteratur.

Das charakteristische Verhalten der Hemialbumose zu Kochsalz + Essigsäure giebt einen allgemeinen Weg zur Aufsuchung derselben in den Organen an die Hand. Man würde die Organe, fein zerhackt, mit 1 procentiger Kochsalzlösung in der Kälte extrahiren, den filtrirten Auszug mit Essigsäure ansäuern und zum Sieden erhitzen zur Ausfällung des Eiweiss. In dem Filtrat wäre durch concentrirte Kochsalzlösung die Hemialbumose leicht zu entdecken. Es sollen nach diesem Gange Untersuchungen über das Vorkommen von Hemialbumose in lebensfrischen Organen und Leichentheilen angestellt und dabei namentlich auch die pathologischen Verhältnisse berücksichtigt werden.

Ich kehre nunmehr zu der Frage zurück, ob sich Unterschiede in der Wirkung des erhitzen und nicht erhitzen peptischen Fermentes nachweisen lassen. Wenn es feststeht, dass sich bei der Verdauung Zwischenproducte bilden, welche nicht als Eiweiss durch Erhitzen entfernt werden können und durch Alkohol so gut wie Pepton gefällt werden, so ist sehr wohl denkbar, dass das erhitzte Ferment mehr Zwischenproduct und weniger wahres Pepton bildet, als das nicht erhitzte³). Auch diese Möglichkeit könnte indessen widerlegt werden durch die Einwirkung des erhitzen Fermentes auf Hemialbumoselösung. Dieselbe geht dabei in nicht fällbares Pepton über und der Verlauf dieser Umwandlung ist bei erhitzen und nicht erhitzen Ferment ganz gleich: in jedem Fall dauert es übrigens sehr lange, 48 bis 72 Stunden, ehe die Verdauungsflüssigkeit ganz frei ist von Spuren rückständiger Hemialbumose.

Die Abweichung der Ergebnisse von denen Finkler's konnte nun vielleicht noch in dem zur Verdauung benutzten Material liegen: ich habe meine Versuche mit Fibrin, Finkler mit hartgekochtem Hühnereiweiss angestellt. Allein die Versuche, die ich daraufhin mit Hühnereiweiss anstellte, änderten nichts an dem Resultat.

Je 30 Grm. feuchtes hartgekochtes Hühnereiweiss wurden mit 250 Ccm. verdünnter Salzsäure (10 Ccm. auf 1 Liter) übergossen, die vorher mit Ferment macerirt und dann filtrirt war, und zwar war bei a 0,5 Grm. des käuflichen genuinen Präparates, bei b ebensoviel über 100° erhitzen angewendet worden. Die Kolben

¹⁾ Für die Vergleichung mit den Angaben Finkler's ist dies übrigens gleichgültig, da F. sich nach der Biuretreaction (und dem Syntoninniederschlag) gerichtet hat, die Hemialbumose aber auch Biuretreaction zeigt.

wurden 24 Stunden bei 38 bis 40° digerirt. Nach dieser Zeit war in a fast Alles gelöst, in b etwas mehr ungelöst. Beide Mischungen wurden mit kohlensaurem Natron genau neutralisiert, etwas erwärmt, dann auf 300 Ccm. gebracht, durch trockene Filter filtrirt.

Je 50 Ccm. wurden eingedampft und längere Zeit bei 115° getrocknet. a gab 0,798 Grm., b 0,716. Es ist hier also allerdings eine kleine Differenz, aber sie ist viel zu unbedeutend, als dass sie in Betracht käme. Die Flüssigkeiten enthielten übrigens auch in diesem Fall Hemialbumose.

Nach dem Abschluss der Versuche, welche der vorliegenden Mittheilung zu Grunde liegen, sind noch einige Arbeiten erschienen, die mit dem vorliegenden Gegenstand in naher Beziehung stehen. Zwei derselben sind besonders bemerkenswerth.

1) Die Arbeit von Pekelharing in Pflüger's Archiv für Physiologie XXII. S. 185: Beiträge zur Kenntniss des Peptons. Pekelharing stellt das „Pepton“ auf demselben Wege dar, den ich für die Hemialbumose angegeben habe; gleichfalls durch Fällung mittelst Ueberschuss von Kochsalz in angesäuerter Lösung und Reinigung durch Dialyse. Die Eigenschaften seiner Substanz giebt Pekelharing vollständig übereinstimmend mit dem an, was ich gleichfalls an derselben beobachtet. Abweichend ist nur, dass die Substanz von Pekelharing etwas weniger leicht in Wasser löslich gewesen zu sein scheint, wie die meinige. Die Fällungsreactionen werden ganz übereinstimmend angegeben, Pekelharing hat noch die Grenze genauer festgestellt für den Kochsalzgehalt der Flüssigkeit, der es bewirkt, dass der Niederschlag auch beim Erhitzen unlöslich bleibt. Auch Pekelharing spricht sich dahin aus, dass dieses Product vom Eiweiss ganz verschieden sei und man Adamkiewicz den Vorwurf nicht machen dürfe, sein Pepton sei mit Eiweiss verunreinigt. Der einzige Unterschied besteht darin, dass Pekelharing die so isolirte Substanz Pepton nennt. Wenn Pekelharing aber seine Versuche noch einmal wiederholen wollte, würde er sich leicht überzeugen können, dass die Verdauungsflüssigkeit nach Ausfällung durch Essigsäure und Kochsalz im Filtrat immer noch die Biuretreaction giebt, während seine Substanz vollständig fällbar ist, dass also eine solche Verdauungsflüssigkeit immer noch mindestens 2 Substanzen enthält. Jedenfalls gewinnen die Beobachtungen dadurch, dass sie von zwei Seiten ganz übereinstimmend gemacht sind, sehr wesentlich an Gewicht.

2) Eine Arbeit von R. Fleischer¹⁾ in Erlangen über das Vorkommen des sogenannten Bence Jones'schen Eiweisskörpers im normalen Knochenmark. Die Angaben von Fleischer stimmen im Allgemeinen auch mit dem Verhalten der Hemialbumose überein, enthalten indessen doch Einiges davon Abweichende. So betont Fleischer, dass die Lösungen seiner Substanz sich mit Kupfersulfat und Kalilauge stets blauviolett färben, niemals roth, wie Pepton. (Auffallender Weise nennt Fleischer diese blauviolette Färbung „Biuretreaction“, während Biuret in der That eine intensive Rothfärbung giebt, die nur bei zu grossem Ueberschuss und Kupfersulfat bläulich werden kann und man allgemein sagt: „Das Pepton giebt die Biuretreaction“). Auf diesen kleinen Unterschied in der Farbennüance würde ich wenig Werth legen, einmal weil das Urtheil in diesem Punkt bekanntermaassen etwas schwankend ist, andererseits die Farbennüance in hohem Grade von der Menge des Kupfersulfat abhängt. Der gewählte Weg zur Darstellung schliesst eine Verunreinigung des Präparates mit schwefelsaurem Natron in sich; bei der starken Einwirkung der Salpetersäure auf diese Substanz ist auch die Vermuthung nicht ganz auszuschliessen, dass der aus dem Knochenmark dargestellte Körper Zersetzungspoducte enthalten habe. Auch Fleischer selbst macht auf die Uebereinstimmung seines Productes mit dem Pepton von Adamkiewicz aufmerksam. Beiden Autoren ist dagegen die Mittheilung von Kühne entgangen.

Schliesslich ist noch eine Mittheilung von Adamkiewicz über „Schmidt-Mülheim's Propepton“²⁾ zu erwähnen.

Adamkiewicz sagt in derselben u. A.: 1) es sei nicht nachgewiesen, dass jene „unfallbare“ Substanz (das wahre Pepton) bei der physiologischen Verdauung im Magen entsteht, und 2) man habe zur Trennung verschiedener Zwischenprodukte „complicirte und jedenfalls nicht indifferentie chemische Proceduren angewendet“. Was den ersten Punkt betrifft, so hat sich Adamkiewicz der Arbeit von Schmidt-Mülheim „über die Verdauung der Eiweisskörper“³⁾ nicht erinnert, durch welche u. A. auf eine schlechthin unanfechtbare Weise nachgewiesen ist, dass im Magen wirkliches Pepton

¹⁾ Dieses Archiv Bd. 80. S. 482.

²⁾ Dieses Archiv Bd. 81. S. 188.

³⁾ Arch. f. Anatom. u. Physiol. Physiol. Abth. 1879. S. 40.

entsteht. Bezuglich des zweiten Punktes kann man Adamkiewicz zugeben, dass in demselben von den Autoren hin und wieder gesündigt ist, dass die angewendeten Agentien in der That verändernd auf die darzustellenden Substanzen wirken konnten. Davon kann bei der Kühne'schen Hemialbumose und der Fällung durch Kochsalz natürlich nicht die Rede sein.

Die Sachlage ist also factisch die, dass sowohl bei der künstlichen Verdauung, wie bei der „physiologischen“ eine Reihe von Producten entsteht, von denen man bisher drei bestimmt hat unterscheiden können: 1) der Neutralisationsniederschlag, sog. Syntonin, das Kühne für eine zusammengesetzte Substanz hält, 2) die durch Kochsalz fällbare Substanz „Hemialbumose“, 3) die durch Kochsalz nicht fällbare Substanz „Pepton“. Gegenüber dieser Sachlage kann Adamkiewicz nicht länger den Namen Pepton für das Gemisch reklamiren, das sich nach Entfernung des „Sytonins“ in der Lösung befindet. Adamkiwicz kommt nicht aus dem Dilemma heraus, wenn er den Begriff Pepton „physiologisch“ definiren will. Hält Adamkiewicz es für zweckmässig, das Product der physiologischen Einwirkung des Magens auf Eiweiss mit einem Gesamtnamen zu belegen, wie man das Secret der Leber „Galle“ nennt, so kann man sich das allenfalls gefallen lassen, aber dann muss consequenterweise auch das Syntonin, das Neutralisationspräcipital mit unter den Begriff fallen — denn es ist ein regelmässiges Product der physiologischen Verdauung — und man darf dieses Gemisch dann nicht Pepton nennen, denn der Name ist schon vergeben. Das physiologische Product der Verdauung exclusive Syntonin mit einem besonderen Namen zu belegen, dazu liegt, meiner Ansicht nach, gar kein Bedürfniss vor.

Adamkiewicz verwahrt sich ferner dagegen, dass der Magen die complicirten Trennungen vornähme, die wir an Verdauungslösungen anwenden, um einzelne Substanzen zu isoliren. Natürlich ist das nicht der Fall. Folgt daraus, dass diese Trennungen werthlos oder nur entbehrlich seien? Adamkiewicz müsste dann beispielsweise die Trennung der Galle in einzelne Bestandtheile für werthlos halten, da die Leber sich auch nicht damit aufhält, Gallensäuren, Gallenfarbstoff, Cholesterin etc. sauber von einander getrennt, in einzelnen Fractionen zu liefern, sondern alle durcheinander secernirt.

Bei der Verdauung von Eiweisskörpern durch Magensaft bildet sich also ausser sog. Syntonin und Pepton constant noch ein Zwischenproduct zwischen Eiweiss und Pepton, welches im Laufe der Verdauung mehr und mehr schwindet. Dasselbe ist charakterisiert durch sein Verhalten zu Salpetersäure und Essigsäure + Kochsalz, und durch ein auf die Fällbarkeit mit Essigsäure + Kochsalz gegründetes Verfahren rein darstellbar. Dieses Zwischenproduct der Verdauung, das zuerst von Kühne isolirt und Hemialbumose genannt ist, kann nicht den Eiweisskörpern zugerechnet werden; es ist höchstwahrscheinlich identisch mit dem sogenannten Bence Jones'schen Eiweisskörper.

Auf 100° erhitztes Pepsin ist in seiner Wirkung von nicht erhitztem nicht verschieden, es bildet dieselben Producte, wie dieses, nehmlich Syntonin, Hemialbumose, Pepton und in derselben Menge. Eine Erklärung für die abweichenden Resultate Finkler's, dessen Beobachtungen ich natürlich nicht anfechte, vermag ich nicht zu geben.

XXIV.

Kleinere Mittheilungen.

1.

Weitere Mittheilungen über Hypertrichosis.

Von Dr. Wilhelm Stricker,

pract. Arzte in Frankfurt a. M.

(Vergl. dieses Archiv Bd. 71 S. 111; Bd. 73 S. 310, 622; Bd. 76 S. 541.)

In dem elften Band der „Zeitschrift für Ethnologie“ (1879) S. 145 ist der zweite Aufsatz des Herrn Dr. Max Bartels in Berlin „Über abnorme Behaarung beim Menschen“ enthalten, welcher mich zu einigen Zusätzen und Bemerkungen veranlasst. Der Verf. hat Rücksicht auf meine einschlägigen Arbeiten genommen und legt besonders Gewicht auf die von mir in dem „Bericht über die Senckenbergische naturforschende Gesellschaft“ 1876—1877, S. 94 aus dem Hamburger Correspondenten 1803 mitgetheilte neue Beobachtung. Ich habe diesen Fall nicht direct aus der genannten Zeitung entnommen, sondern aus dem Buche: G. Müller und E. Schulz, Heimlichkeiten oder Fortpflanzung am Himmel und auf Erden. Berlin, Matzendorff, 1804. S. 279. Vergebens habe ich in den französischen und