

XII.

Ueber den „Coefficient de partage“ und über das Vorkommen von Milchsäure und Leucin im Magen.

Von Prof. C. A. Ewald in Berlin.

In den „Annales de Chimie et de physique“¹⁾ hat Berthelot ein Verfahren angegeben um in einer Säurelösung von unbekannter Zusammensetzung, die darin enthaltene Säure beziehentlich deren mehrere zu bestimmen. Wenn man eine bekannte Säurelösung mit Aether ausschüttelt, so gehen je nach der Natur der vorhandenen Säure verschiedene aber für jede Säure constante Mengen in den Aether über. Bestimmt man also nach dem Ausschütteln einer Säurelösung unbekannter Natur die Verhältnisswerthe der Acidität gleicher Mengen der Säurelösung und des geschüttelten Aethers, so erhält man bestimmte Coefficienten, die für jede Säure dieselben sind und aus denen man im fraglichen Fall die Natur der vorhandenen Säure erkennt. Dies Verfahren ist nicht nur für Lösungen, welche nur eine Säure enthalten, sonder auch — in erweiterter Form — für Gemische verschiedener Säuren anwendbar.

Den oben genannten Verhältnisswerth nennt Berthelot „Coefficient de partage“; er ist niedrig für organische Säuren, weil dieselben verhältnissmässig leicht vom Aether aufgenommen werden, er ist hoch für anorganische Säuren, die nur in Spuren in den Aether übergehen; er ist unabhängig von dem relativen Volumen und innerhalb gewisser Grenzen unabhängig von der Concentration und der Temperatur. Bei schwachen Concentrationsgraden und bei der Temperaturbreite, wie sie im Laboratorium statt hat, findet keine wesentliche Differenz in den Coefficienten einer und derselben Säure statt. Die Temperatur ist daher auch in den bisherigen Arbeiten vernachlässigt worden.

¹⁾ Bd. XXVI. 4 sér. p. 396.

Mit Hülfe dieser Methode hat nun Ch. Richet¹⁾ eine Reihe von Bestimmungen über die freie Säure des Magensaftes resp. ihre Bindung an schwache Basen ausgeführt, die ihn behaupten lassen, dass im frischen reinen Magensaft Salzsäure neben geringen Mengen von Fleischmilchsäure vorhanden sei. Er glaubt sich aber des Weiteren überzeugt zu haben, dass der Magensaft die HCl vollständig oder zu einem Theil an Leucin gebunden in Form eines salzsauren Leucins enthalte, ähnlich wie Schiff schon vor Jahren das Vorkommen einer Verbindung des Pepsins mit Salzsäure, als Chlorpepsinwasserstoffsäure, behauptete.

Richet stützt sich dabei auf folgende Ergebnisse seiner Untersuchungen:

1) Aus ganz frischem Magensaft gehen nur Spuren einer in Aether löslichen Säure in denselben über. Der Theilungscoefficient ist zwar niedriger als der einer reinen wässrigen Salzsäurelösung aber sehr viel höher als der jeder organischen Säure.

2) Der Theilungscoefficient des Magensaftes nimmt ab je länger derselbe an der Luft steht, d. h. es bilden sich Säuren oder saure Producte, die in den Aether übergehen und den Coefficienten verkleinern.

3) Neben der anorganischen Säure (Salzsäure) finden sich Spuren einer organischen Säure, deren Coefficient annähernd dem der Fleischmilchsäure entspricht.

4) Wenn man ein essigsaures Salz z. B. essigsaures Natron mit einer Salzsäurelösung zusammenbringt, so erhält man den Theilungscoefficienten der Essigsäure. Bringt man Magensaft von der gleichen Acidität mit dem essigsauren Salz zusammen, so erhält man einen erheblich höheren Coefficient, denselben wie man ihn aus einem künstlichen Infus der Magenschleimhaut mit Salzsäure und essigsaurem Salz findet. Dieser Coefficient entspricht ungefähr demjenigen, welchen die Verbindung von Leucin oder Glycocol mit Salzsäure auf essigsaures Natron ergiebt.

5) Im Infuse der Magenschleimhaut lässt sich Leucin nachweisen.

6) Reine Salzsäurelösungen invertiren sehr schnell den Rohrzucker. Reiner Magensaft thut dies nicht, wohl aber Magensaft mit Salzsäure.

¹⁾ Charles Richet, Du suc gastrique chez l'homme et les animaux. Paris 1878. — Revue des sciences médicales, t. XII p. 706, revue générale des phénomènes chimiques de la digestion. — De la nutrition, Progrès médical 1881. No. 17 u. 18.

7) Im Dialysator zeigen unvermischte Salzsäurelösungen ein ganz anderes endosmotisches Aequivalent wie Magensaft. Mitten inne steht eine Lösung von Leucin und Salzsäure.

Fragen wir nun zuerst welcher Werth dem von Berthelot angegebenen Verfahren beiwohnt, so können wir nach unseren sehr sorgfältig und in grosser Zahl angestellten Versuchen demselben nur eine bedingte Gültigkeit zusprechen. Allerdings ist der Unterschied im Theilungscoefficienten sowohl für anorganische Säuren einerseits und organische andererseits sehr hoch als auch zwischen einzelnen organischen Säuren genügend gross, um eine Erkennung derselben auf diesem Wege zu ermöglichen. Aber dies ist doch nur für gewisse weit auseinanderstehende Säuren der Fall, während bei anderen die Werthe so nahe zusammenfallen, dass eine Sonderung der einen Säure von der andern nicht mehr möglich ist. Dazu kommt, dass die Coefficienten für eine und dieselbe Säure keineswegs constante sind, sondern auch bei sorgfältigstem Titriren um eine gewisse Mittelzahl schwanken. Denn die Endreaction ist, namentlich wenn es sich um ein Gemisch von Säuren und anderen organischen Körpern — Albuminate, Peptone etc. (s. u.) — handelt, nicht immer scharf zu erkennen und unter verschiedenen Umständen erfolgt der Uebergang der Säure in den Aether in verschiedenem Maasse, so dass die erhaltenen Grenzwerte mit denen derjenigen Säuren zusammenfallen, die bezüglich des Theilungscoefficienten benachbart sind. So habe ich für die Milchsäure in verschiedener Concentration von 0.5 bis 5.0 pCt. Werthe für die Theilungscoefficienten von 7.0 bis zu 9.0 erhalten und zwar ergaben sich in den einzelnen Versuchen folgende Zahlen:

Milchsäure von 0.5 pCt.; Schüttelcoefficient = 8.6¹⁾, 8.8, 6.0(?), 7.8, 7.6, 8.6, 7.3, 7.5, 8.4;

Milchsäure von 1.0 pCt.; Schüttelcoefficient = 7.2, 7.6, 6.9, 7.8, 8.2, 9.0;

¹⁾ d. h. die Acidität der Säurelösung nach dem Ausschütteln mit Aether betrug 20.0 ccm der zur Neutralisation verwandten Kalklösung, die Acidität des Aethers 2.3 ccm. Der Theilungscoefficient $20.0 : 2.3$ ist also 8.6.

Ich führe im Folgenden nur die Coefficienten nicht die gefundenen einzelnen Neutralisationswerthe, die ohne Belang sind, an.

Milchsäure von 1.5 pCt.; Schüttelcoefficient = 7.0, 7.2, 7.2, 7.2;

Milchsäure von 2.0 pCt.; Schüttelcoefficient = 7.6, 8.0, 7.3;

Milchsäure von 5.0 pCt.; Schüttelcoefficient = 8.5, 9.1.

Richet giebt als Schüttelcoefficient (C.) der Milchsäure die Zahl 10.0 an.

Für die Essigsäure erhielt ich folgende Werthe:

Essigsäure von 0.5 pCt.; Schüttelcoefficient = 2.0, 2.0, 2.2, 2.2

von 1.0 pCt.; Schüttelcoefficient = 2.1, 2.0, 2.0

von 2.0 pCt.; Schüttelcoefficient = 2.0, 2.1.

Richet giebt an C. = 1.4.

Für die Oxalsäure in der Concentration

von 0.5 pCt. = 31.0, 29.0

von 1 pCt. = 29.2, 29.2, 29.5.

Richet giebt an C. = 9.5.

Für die Ameisensäure

von 0.5 pCt. = 2.6, 2.7

von 1.0 pCt. = 2.6, 2.5.

Richet giebt an C. = 6.0.

Da ich diese Ermittlungen wesentlich vom practischen Gesichtspunkt aus angestellt habe, so habe ich sie auf andere Mengenverhältnisse als wir sie im Mageninhalt zu erwarten haben, nicht ausgedehnt.

Endlich war für eine anorganische Säure, die Salzsäure, der Schüttelcoefficient grösser als 500, etwa 587—590

für die Phosphorsäure jedenfalls über 500 gelegen.

Mischt man eine organische mit einer anorganischen Säure (Salzsäure), so erhält man durch wiederholtes Ausschütteln des erst geschüttelten Aethers mit successiven Wassermengen und des erst geschüttelten Wassers mit successiven Aethermengen eine absteigende und eine aufsteigende Reihe von Coefficienten, welche zuletzt auf einem niedrigsten resp. höchsten Werth constant werden. Diese Werthe entsprechen dann dem Coefficienten der organischen resp. anorganischen Säure. Es beruht dies darauf, dass beim Ausschütteln des Aethers mit Wasser ein verhältnissmässig grosser Theil der organischen Säure aus dem Aether jedesmal wieder in das Wasser zurückgeht, umgekehrt aus dem Wasser eine immer geringere Menge anorganischer Säure in den Aether übertritt.

Ein Beispiel wird dies veranschaulichen.

Ein Gemisch von 50 ccm Essigsäure von 0.5 pCt. und 50 ccm

Salzsäure von 0.3 pCt. ergibt einen Schüttelcoefficienten von 3.5 (a). Die ausgeschüttelte wässrige Lösung (a) wird auf's Neue mit neuem Aether geschüttelt (b) und ergibt 3.4. Die wässrige Lösung von (b) mit neuem Aether geschüttelt (c) ergibt 4.5. Sodann erhalten wir 11.7, 24.4, 38.5 . . . d. h. der Coefficient steigt mit der Häufigkeit der Ausschüttelung oder mit anderen Worten es geht immer weniger Essigsäure absolut und im Verhältniss zur Salzsäure in den Aether über.

Umgekehrt ergibt die Ausschüttelung des Aethers (a) mit Wasser (α) den Coefficienten 2.2, die des Aethers von (α) mit Wasser den Coefficienten 2.1 d. h. der Coefficient bleibt stabil und entspricht dem der Essigsäure.

Folgendes Beispiel zeigt dies Verhalten noch deutlicher:

Gemisch von Essigsäure von 1.5 pCt. und Salzsäure von 1 pCt.

Coefficienten für die Aetherschüttelungen: 3.9, 4.1, 5.0, 6.5, 8.4, 11.5, 16.4, 21.0, 27.8, 49.6 . . .

Coefficienten für die Wasserausschüttelungen: 2.3, 2.1, 2.1.

Man sieht aber aus dem Obigen, dass die von mir gefundenen wiederholt controllirten Werthe der Schüttelcoefficienten für die verschiedenen geprüften Säuren ganz erhebliche Abweichungen gegenüber den von Richet angegebenen zeigen. Denn während ich für die Milchsäure als Mittel aus 23 Bestimmungen den Coefficienten 7.8 erhielt, giebt Richet 10.0 an; für die Essigsäure erhielt ich 2.3 (Mittel aus 9 Bestimmungen) Richet 1.4, für die Ameisensäure erhielt ich 2.1 (Mittel aus 4 Bestimmungen) Richet 6.0, für die Oxalsäure 29.5 (Mittel aus 5 Bestimmungen) Richet 9.5. Wieviel Bestimmungen Richet für jede einzelne Säure gemacht hat, aus wieviel Einzeltitirungen seine Zahlenangaben also das Mittel bilden, ist nicht angegeben.

Bei so grossen Differenzen erhebt sich zuvörderst der Verdacht, dass von Seiten des Nachprüfenden ein Fehler in der Methode begangen sei. Das Verfahren ist von Berthelot-Richet, wie so häufig in französischen Arbeiten, nur mangelhaft angegeben. Richet trennt den Aether von dem in einem graduirten Glase geschüttelten Aethersäuregemisch durch Filtration und fügt einem abgemessenen zur Titrirung bestimmten Volum Aether einige Tropfen Alkohol und Wasser zu, welche dem Aether die von ihm aufgenommene Säure entziehen und derart leicht zu neutralisiren sind. Als Titirflüssigkeit diente eine Kalklösung von 0.5 pCt., als Indicator Phtalein. Es ist

aber weder gesagt wie lange und intensiv das Aethersäuregemisch geschüttelt wurde, noch wie der Aether von der wässrigen Lösung getrennt wurde, da doch bei dem einfachen Abgiessen und Filtriren stets mehr oder weniger Wasser mit dem Aether übergeht.

Ich habe das Schütteln des Aethersäuregemisches stets im Scheidetrichter vorgenommen und gegen 5 Minuten andauernd stark geschüttelt, nach dem Absetzen des Aethers die untere Wasserschicht ablaufen lassen, was ganz scharf auszuführen ist und dann erst den Aether aus dem Kolben des Trichters durch ein Filter ausgegossen. Von Aether und Säurelösung werden meist 25—50 ccm, bei successiven Bestimmungen auch 100 ccm verwandt. Zur Titrirung dienten 5 resp. 10 ccm mit der Pipette entnommen; als Indicator Rosolsäure. Der Aether war neutral und wasserfrei. Alle angewendeten Messgläser, Pipetten, Trichter etc. wurden jedesmal sorgfältig getrocknet. Ob dem Aether vor der Titrirung einige Tropfen Wasser und Alkohol zugefügt wurden oder nicht, ergab keinen Unterschied in den zur Neutralisation gebrauchten Mengen von Kalkwasser. Wohl aber schien des öfteren die Endreaction schon vorhanden, während sie nach kräftigem Schütteln und Stehenlassen für wenige Secunden wieder verschwand, andere Male war sie überhaupt unsicher und kein Mal trat sie auch bei zwei ganz gleich behandelten und unmittelbar hintereinander verarbeiteten Proben bei ganz genau derselben Anzahl von Cubikcentimetern der Neutralisationsflüssigkeit, Kalkwasser, ein, so dass die Analysen immer in der zweiten, häufig auch schon in der ersten Decimale nicht mehr übereinstimmten, ein Fehler der freilich bei der Berechnung des Theilungswerthes zu meist ausfällt. Diese Differenzen hängen offenbar von der Art des Schüttelns ab. Dass die Länge und Intensität des Schüttelns nicht ohne Einfluss auf die Quantität organischer in den Aether übergehender Säure ist, ergibt sich schon aus der theoretischen Betrachtung, wird aber auch durch das Experiment bewiesen. Denn denken wir uns beide Flüssigkeiten, den Aether und die Säurelösung, unbewegt übereinandergeschichtet, so muss zuerst an der Grenzschicht der Uebergang des gelösten Körpers bis zum Gleichgewicht stattfinden. Diese Schicht bildet dann wieder eine Grenzschicht für die nächsthöhere, es erfolgt wieder eine Ausgleichung für diese, die wiederum einen Ersatz von der nächst tieferen bedingt u. s. f. bis sich das Gleichgewicht durch alle Schichten der Flüssigkeit hergestellt hat. Dies

geschieht natürlich, weil eine sehr viel grössere Menge von Flüssigkeitstheilchen mit einander in Berührung kommen, schneller durch energisches Schütteln als in der Ruhe, und bis zu einer gewissen Grenze vollständiger bei längerem wie bei kürzerem Schütteln des Gemisches. So war der Coefficient der Essigsäure bei heftigem Schütteln im Scheidetrichter (fünf Minuten) gleich 2.1, bei 2 Schüttelstössen dagegen 3.2, während umgekehrt ein längeres Schütteln keine Aenderung mehr hervorbrachte.

Ganz unsichere Werthe ergaben sich aber, wenn den Säurelösungen (Milchsäure und Essigsäure) Serumalbumin und Pepton in wechselnder Menge zugesetzt wurde, ja es wurde bei stärkerer Beimengung des ersteren eine Ausschüttelung überhaupt schwierig, indem dann, wie bekannt, Serum und Aether ein dickes auch durch Alkoholzusatz nur schwer zu klärendes Magma bilden, aus dem sich allerdings ein Theil des Aethers durch Filtriren gewinnen lässt, in dem ein anderer aber zurückbleibt. Es ist nun durch die Titrirung gar nicht zu bestimmen, wieviel von der in den Aether übergegangenen Säure in dem Magma (event. in einer Verbindung mit dem Albuminat resp. Pepton), wieviel in dem abfiltrirten Aether ist. Aehnlich wenn auch nicht so schwierig verhalten sich Peptonsäurelösungen. Von der Salzsäure habe ich bei Gelegenheit meiner Arbeit „über das angebliche Fehlen der freien Salzsäure im Magensaft“¹⁾ gezeigt, dass sie offenbar mit den Albuminaten und Peptonen Verbindungen eingeht, welche ein gewisses Quantum Salzsäure in Beschlag nehmen. Dasselbe hat auch Danilewsky²⁾ in besonders hierauf gerichteten exacten Versuchen erwiesen. Es ist sehr wahrscheinlich, dass sich auch die stärkeren organischen Säuren in dieser Weise verhalten. Auch dieser Umstand muss dazu beitragen, die Bestimmung des Schüttelcoefficienten unsicher zu machen, weil nicht zu bestimmen ist, wieviel von den Eiweissäureverbindungen in den Aether übergeht, wieviel nicht. In der That habe ich für Essigsäure von 2 pCt. mit Pepton (1 pCt.) 4.4 und 4.1 statt 2.2, für Essigsäure von 1 pCt. mit Serumalbumin, soweit sich zufolge des oben erwähnten Verhaltens bestimmen liess 1.7,

¹⁾ C. A. Ewald, Weitere Beiträge zur Lehre von der Verdauung. Zeitschr. f. klin. Medicin, Bd. I. S. 619. (März 1880.)

²⁾ Ueber die Anwendung einiger Azofarbstoffe für physiol.-chemische Zwecke. Centralblatt f. d. med. Wissenschaften. 1880. No. 51.

für Milchsäure von 5 pCt. 11.1 und 8.6
 dagegen für Milchsäure von 0,5 pCt. 6.1
 erhalten.

Wenn man sich freilich mit solcher Leichtigkeit mit den Zahlen abfindet, wie Herr Richet es thut, dann haben solche Differenzen nichts zu bedeuten, dann kann man aber auch Alles, was man nur will damit finden. So bestimmt z. B. Richet auf Seite 47 der oben citirten Monographie den Coefficienten der Fleischmilchsäure als sehr nahe an 4 gelegen, den einer im frischen Magensaft enthaltenen in Aether löslichen Säure, welche neben der Salzsäure vorhanden sein soll, zu 2.6 und erklärt rundweg trotz der Differenz von 1.4 die erstere mit der letzteren identisch d. h. nimmt die Gegenwart von Fleischmilchsäure im Magensaft an. An anderen Stellen aber, so z. B. auf Seite 51 und 52 benutzt er Differenzen bis herab zu 0.1, um daraus Schlüsse auf die Zusammensetzung und das Verhalten der Schüttellösungen d. h. die Natur der in ihnen vorhandenen Säure, zu ziehen. Das ist aber unmöglich. Entweder ist die Methode so wenig genau, dass Differenzen von 1—2 Einheiten nicht von Belang sind — und das ist nach unseren Versuchen der Fall, oder aber das Verfahren arbeitet reinlicher und genauer, dann darf man wieder nicht so grosse Differenzen, wie die oben genannten, als irgend beweisend ansehen.

Es folgt aber aus den obigen Bestimmungen, dass die Methode des Theilungscoefficienten sobald es sich um die Erkennung feinerer Unterschiede handelt nicht anwendbar ist. Man kann wohl — und auch dies bei Säuregemischen nur durch eine umständliche Serie von Bestimmungen — entscheiden, ob man es mit einer organischen oder anorganischen Säure zu thun hat, man kann auch, wenn es sich um reine Säuren handelt, mit annähernder Sicherheit die Qualität der vorhandenen Säuren bestimmen, sobald es sich aber um Gemische organischer Körper — Säuren und Basen — allein oder in Verbindung mit anorganischen Säuren handelt, wie es doch im Magensaft resp. Mageninhalt unter allen Umständen der Fall ist, lässt die Methode im Stich und ist für feinere Ermittlungen nicht mehr brauchbar.

Wenn sonach schon aus diesem Grunde die von Richet gewonnenen Ergebnisse von sehr zweifelhafter Sicherheit sind, so will ich jetzt zeigen, dass selbst unter Anerkennung der Methode der „Coefficients de partage“ Richet zu falschen Resultaten gelangt ist,

und zwar zum Theil deshalb, weil er auf den physiologischen Zustand des Magens keine Rücksicht genommen hat.

1) Richet behauptet, dass neben der Salzsäure eine organische Säure, Fleischmilchsäure, im frischen reinen Magensaft sei. Den Coefficienten dieser fraglichen Säure fand er zu 2.6, den der Fleischmilchsäure zu 4, den der Essigsäure zu 1.4. Die Differenz ist das eine Mal 1.4, das andere Mal 1.2. Man sollte also meinen die fragliche Säure müsste eher Essigsäure als Fleischmilchsäure sein. Dass Richet sich trotz der grösseren Differenz (1.4) für letztere entscheidet, ist leicht verständlich: Er sucht nach einer physiologisch im Organismus vorhandenen Säure und da ist natürlich die Fleischmilchsäure die gegebene. Das ist aber kein Beweis und ich habe schon oben gesagt, dass man auf die Weise alles, was man will, beweisen kann.

Richet arbeitete mit dem Magensaft eines zufolge einer Oesophagusstrictur Gastrotomirten, welcher nach vorgängiger Auswaschung des Magens abgesondert wurde, wenn man den Kranken Kuchen, Zucker, Citronen u. Ä. kauen liess. Menschlicher Magensaft aus einer Fistel stand mir nicht zu Gebote, ich musste mich auf filtrirten ausgepumpten Mageninhalt des Menschen und Magensaft sowie das Infus der Magenschleimhaut des Hundes beschränken. Es ist nicht abzusehen, dass sich reiner Magensaft des Hundes abweichend von menschlichem Magensaft nach der in Frage stehenden Richtung verhalten sollte, während er sonst in allen Punkten mit demselben übereinstimmt. Dabei ergab sich nun Folgendes:

In dem filtrirten Mageninhalt des Menschen, im Magensaft des Hundes und in dem salzsäurehaltigen Infus der Schleimhaut fanden sich in der That Spuren einer organischen Säure, wenn die betreffenden Flüssigkeiten innerhalb der normalen Verdauungsperioden d. h. bei gewöhnlichem Futter der Thiere erhalten waren. Die Coefficienten waren sehr wechselnd. Ich erhielt in einem Versuch mit menschlichem filtrirten Mageninhalt von einem Herrn, dessen Magen in der 5. Stunde nach dem Essen ausgespült wurde (derselbe war stark sauer, blass braun, roch nicht nach Fettsäuren, enthielt wenig Speisereste) 57.3 als ersten Coefficienten und 2.3 als Coefficienten nach Ausschütteln des Aëthers mit Wasser, und nach abermaligem Ausschütteln 2.2. Für Mageninfus des Hundes ergaben sich folgende Werthe, deren erster immer die erste Ausschüttelung,

der 2. resp. 3. die Ausschüttelung des Aethers mit Wasser bedeutet: 19.1 und 1.0, 1.5. 28.0 und 5.0. 14.0 und 0.0. 38.3 und 2.0, 2.3. Für reinen Magensaft des Hundes (erhalten von einem gastrotomirten Hunde mit leerem Magen) 159.0 und 2.0, 2.3. Während nun der erste dieser Werthe immer verhältnissmässig hoch ist und darauf hinweist, dass eine in Aether schwerlösliche Säure vorhanden ist, so dass man bei weiterem Ausschütteln mit Aether eine ansteigende Reihe von Coefficienten erhalten würde, zeigt der 2. resp. 3. allerdings das Vorhandensein einer organischen Säure an, aber keinesfalls in allen Fällen derselben Säure sondern sehr verschiedener, vielleicht selbst eines Gemisches von mehreren. Welches diese Säuren sind, lässt sich, wie oben auseinandergesetzt, nur annähernd sagen, Essigsäure, Milchsäure wohl auch Fettsäuren, immer aber sind sie mit den Ingestis eingeführt resp. Zersetzungsproducte derselben und als solche im Mageninhalt vorhanden und der Schleimhaut mit dem Schleim aufhaftend resp. in dieselbe imbibirt. Denn wenn man den Magensaft eines seit 2—3 Tagen hungernden Hundes oder das Infus seiner Magenschleimhaut ausschüttelt, so findet man keine wahrnehmbaren Mengen einer organischen Säure in demselben.

Mit Wasser vermischten Magensaft eines 3 Tage hungernden Hundes habe ich mir durch Auspumpung seines Magens verschafft, nachdem dem Thiere vorher einige alte, gut abgewaschene Knochenstückchen vorgeworfen waren, die es gierig verschlang. Die Flüssigkeit war fast wasserklar, enthielt viel Schleim (hungernde Hunde verschlucken bekanntlich reichliche Schleimmengen) und etliche Haare. Reaction stark sauer. Der Coefficient de partage des filtrirten Mageninhaltes war 37.0. Der mit Wasser geschüttelte Aether (2. Schüttelung) ergab eine Acidität des Wassers von 0.1 ccm meiner Titreflüssigkeit. Die Acidität des Aethers war so schwach, dass sie sich nicht mehr in einer messbaren Grösse ausdrücken liess. Eine organische Säure war also jedenfalls in dem Aether nicht enthalten.

Dasselbe Resultat ergab ein wässriger salzsäurehaltiger Auszug einer Schleimhaut eines 2 Tage hungernden Thieres. Hier waren die betreffenden Zahlen, beim ersten Anschütteln 45, beim zweiten Anschütteln mit Aether 64. Beim Anschütteln des erst verwendeten Aethers ergab sich dasselbe Resultat wie oben, d. h. der Aether enthielt keine messbaren Säuremengen.

Danach ist es mir sehr wahrscheinlich, dass auch in dem oben angeführten Versuch von Richet der Magen seines Gastrotomirten nicht rein ausgespült war, sondern noch Reste organischer Substanz, vielleicht in den schleimigen Ueberzug desselben imbibirt, zurückhielt, die erst bei der künstlich angeregten Absonderung des Magensaftes entfernt wurden. Wie lange Speisereste selbst bei wiederholter Ausspülung des Magens in demselben zurückgehalten werden können, ist ja sattsam bekannt.

Wenn es sich hier überhaupt um das Vorhandensein einer organischen Säure handeln könnte, so wäre zuerst die Milchsäure in Betracht zu ziehen, deren Gegenwart ja bekanntlich von Lehmann, Leuret und Lassaigne, Maly, Uffelmann u. A. behauptet worden ist. Vor kurzem hat A. Kietz¹⁾ gezeigt, dass in dem ausgeheberten Mageninhalte zahlreicher Patienten die Untersuchung auf Milchsäure in alle den Fällen ein negatives Resultat ergab, wo ein salzsäurehaltiger Magensaft abgesondert wurde und nur in 2 Fällen von chronischem Magenkatarrh, bei denen der Mageninhalt auf Lakmus äusserst schwach sauer reagierte, geringe Mengen von Milchsäure aufwies. Ebenso konnte Hoppe-Seyler in 2 Portionen von zusammen 2.5 Liter Magensaft, von Patienten der Kussmaul'schen Klinik, welche an bedeutender Magendilation litten, keine Milchsäure nachweisen.

Ich selbst habe folgende Versuche angestellt, bei welchen der filtrirte Mageninhalt mit kohlensaurem Natron neutralisirt, zur Vertreibung der fetten Säuren mit wiederholtem Wasserzusatz eingedampft, mit Salzsäure angesäuert, mit Aether ausgeschüttelt, der Aether verdampft und der Rückstand erst in das Blei- und später in das Zinksalz überzuführen gesucht wurde.

1. Mageninhalt eines Hundes, der 2 Stunden vorher 1 Liter Milch erhalten hatte. Der ausgepumpte Mageninhalt war fein griesig geronnen, auf der Oberfläche schwammen kleine Fetttropfchen. Geruch nach Buttersäure. Reaction sauer. Probe mit Methylviolett fällt positiv aus. Keine Milchsäure.

2. Mageninhalt eines Hundes, der 5 Stunden vorher Milch bekommen hatte. Die Auspumpung — es waren vorher 150 ccm Wasser eingespritzt — ergibt eine schwach röthlich gefärbte, ziemlich klare Flüssigkeit von schwach saurer Reaction und unbestimmtem Verhalten gegen die Aniline (Tropaeolin und Methylviolett). Ein Theil derselben mit Fibrin angesetzt verdaut das Fibrin nicht. Keine Milchsäure.

¹⁾ Beiträge zur Lehre von der Verdauung im Magen. Inaug.-Dissert. Erlangen 1881.

3. Magensaft eines Patienten, der an sehr geringen chronischen Verdauungsbeschwerden litt. Seit 4 Stunden nüchtern. Stark saure leicht trübe Flüssigkeit mit wenigen Speiseresten (Frühstück bestand aus Thee mit Milch und Zucker und altbackenem Weissbrod), die Anilinreactionen und die Reaction mit Rhodankalium und Eisenchlorid positiv. Keine Milchsäure.

4. Mageninhalt einer Patientin mit leichter Magendilatation 2 Stunden nach dem Mittagessen. Stark sauer, nach fetten Säuren riechend, viel Speisereste (Brod und Fleischstückchen) keine Sarcine, keine Hefe. Keine Milchsäure.

5. Mageninhalt eines gesunden Mannes, der nach Nicotinintoxication brechen musste. Etwa 5 Stunden nach dem Mittagbrod. Dickliche Massen noch viel unverdaute Speisen enthaltend. Stark sauer. Schwer filtrirbar. Färbt Methylviolett hellblau. Riecht stark nach Buttersäure. Keine Milchsäure.

Nach diesen Ergebnissen kann ich mich den von Kietz gewonnenen durchaus anschliessen. Die Milchsäure ist kein Bestandtheil des normalen Mageninhaltes und fehlt in demselben, selbst wenn man ein Nahrungsmittel, welches so leicht wie die Milch, in Milchsäure übergeht, einführt. Sie ist, wo vorhanden, das Product einer abnormen Gährung, welche durch das Fehlen oder die geringe Quantität der Salzsäure des Magensaftes veranlasst oder begünstigt wird.

2) Ich komme nun zu einem letzten Theil meiner Aufgabe, der Prüfung ob im normalen Magensaft resp. dem Infus der Magenschleimhaut Leucin und zwar in der Verbindung mit Salzsäure, als ein salzsaures Leucin vorhanden ist.

Das Leucin findet sich (meist in Begleitung von Tyrosin) nur dann im menschlichen Körper, wenn Zersetzungsprozesse des Eiweiss auftreten, sei es, dass dies durch fermentative Vorgänge bewirkt wird, sei es, dass die Ursache in einer ungenügenden Sauerstoffzufuhr zu suchen ist. Wenigstens hat man bisher in frischen intacten Organen kein Leucin nachweisen können, sondern es ist (von Frerichs) bei der acuten gelben Leberatrophie, in der Galle von Typhusleichen, im Eiter von Congestionsabscessen (Hoppe-Seyler) in den Organen todtgeborener Kinder (Demant) bei der Trypsinverdauung von Gelatin und Eiweiss (Nencki) gefunden worden. Die Angabe von Radziewski¹⁾, dass Leucin auch in frischen Organen vorkomme, bezieht sich wohl ebenfalls darauf, dass Radziewski entweder die betreffenden Organe nicht frisch genug untersuchte oder von verdauenden Thieren entnahm, bei denen eine Imbibition derselben mit Leucin, welches im Magendarmkanal gebildet war, nicht auszuschliessen ist. Nur das Pankreas soll sich nach den Unter-

¹⁾ Dieses Archiv Bd. 48.

suchungen von Virchow, Frerichs und Städeler, Kühne u. A. durch einen reichen Gehalt an Leucin im frischen Zustande auszeichnen. Indessen ist, wie Hoppe-Seiler mit Recht betont, bei der grossen Zersetzlichkeit dieser Drüse und weil sowohl die Fäulniss als das Secret Leucin und Tyrosin bilden, die unmittelbar nach dem Tode stattfindende Verarbeitung derselben hinsichtlich der Beurtheilung, ob das Leucin der lebenden Drüse angehört, von grösster Wichtigkeit. Andererseits könnten wir es auch wieder nur mit einer Imbibition des Pankreas vom Darminhalt resp. den Drüsengängen aus zu thun haben.

Die Untersuchung des Pankreas eines Hungerthieres (s. u.), dessen Magen und Darm bis auf etwas Schleim ganz leer waren, ergiebt, dass trotz eines 5tägigen Fastens in der Substanz desselben Leucin und zwar in verhältnissmässig reichlichen Mengen vorhanden ist. Da der Darm dieses Thieres ganz leer war, so ist eine Imbibition mit Leucin vom Darminhalt her ausgeschlossen und anzunehmen, dass in der Drüse selbst zufolge ihrer specifischen Thätigkeit die Bildung von Leucin aus dem zerfallenden Drüsengewebe statt hat.

Schon aus den obigen Gründen ist es in hohem Maasse wahrscheinlich, dass sich Leucin oder eine Verbindung desselben mit Salzsäure im frischen Magensaft bezw. in der Magenschleimhaut vorfinden sollte. Die hauptsächlichsten Beweise, welche Richet zur Stütze seiner Ansicht beibringt, liegen, wie oben angegeben, einmal in dem Verhalten des Magensaftes resp. eines Schleimhautinfuses zu leicht zerlegbaren Salzlösungen (essigsauerm Natron) gegenüber dem von reiner Salzsäure, sodann in dem directen Nachweis des Leucins im Infus der Magenschleimhaut.

Sehen wir zuerst zu, wie es sich mit dem letzteren Beweistitel verhält, mit dessen Bestätigung oder Nichtbestätigung die übrigen Versuche a fortiori erledigt sind. Richet hat nur einen Versuch darauf hin gemacht und aus dem salzsauren Schleimhautinfus von 8 Kälbermagen ungefähr 5 g Leucin dargestellt. Gegen die Methode des Nachweises ist nichts zu sagen, dagegen fehlt die Angabe in welcher Phase der Verdauung die Mägen entnommen waren. Nach einer voranstehenden Bemerkung zu schliessen, waren sie mit Fressen gefüllt; es kommt aber auch hier wieder ganz darauf an, ob man den Magen eines hungernden oder in gewöhnlichem Fütterungszustande befindlichen Thieres untersucht. Dies ergiebt sich aus nach-

stehenden Versuchen, bei welchen der Nachweis des Leucins resp. Tyrosins in folgender Weise geführt wurde: Die zerkleinerte Schleimhaut wurde mit Alkohol ausgekocht, das Filtrat verdampft, mit Wasser aufgenommen, mit Bleiessig gefällt, wieder filtrirt, eingedampft, mit Alkohol aufgenommen, der Alkohol verjagt, der Rückstand in Wasser gelöst, mit Silberoxyd gefällt, das vorhandene Silber und Blei durch SH_2 in die Schwefelverbindungen übergeführt, filtrirt, auf ein kleines Volum gebracht und zur Krystallisation über Schwefelsäure angesetzt. Das Leucin konnte, überall wo es vorhanden war, an der typischen Krystallform leicht erkannt werden. Auf das Vorhandensein von Tyrosin wurde, abgesehen davon, dass sich mehrere Male schöne Büschel von Tyrosin vorfanden, dann geschlossen, wenn sich der Krystallbrei in Wasser gelöst und mit Millon'schem Reagens erwärmt, roth färbte. Dies ist bekanntlich kein stringenter, aber unter den vorliegenden Umständen genügender Nachweis.

Auf diese Weise wurden folgende Ergebnisse gewonnen.

1. Schleimhaut eines verdauenden Hundemagens, von der Muscularis abpräparirt, zerkleinert, mit Alkohol ausgezogen etc. ergiebt Leucin und Tyrosin.
2. Dieselbe Schleimhaut vorher eine halbe Stunde bei Körpertemperatur mit 0,5 pCt. Salzsäure infundirt, das Infus neutralisirt, eingedampft, mit Alkohol ausgezogen etc. ergiebt Leucin, 0 Tyrosin.
3. Schleimhaut eines verdauenden Hundes ergiebt Leucin, 0 Tyrosin.
4. Der von der Oberfläche dieser Schleimhaut abgeschabte Schleim
Leucin und Tyrosin.
5. Schleimhaut eines an Phosphorvergiftung gefallenen Hundes, dessen Magen leer war, etwa 10 Stunden p. m. in Arbeit genommen
Leucin und Tyrosin.
6. Schleimhaut eines Schweinemagens in zwei Hälften getheilt
 - a) die zerhackte Schleimhaut geringe Mengen Leucin, Tyrosin zweifelhaft.
 - b) das salzsaure Verdauungsproduct der anderen Hälfte (24 Stunden im Brütöfen) enthält kein Albuminat, nur Spuren von Syntonin, starke Peptonreaction. Die Schleimhaut bis auf einen geringen krümligen Bodensatz vollkommen verdaut. Ergiebt viel Leucin und Tyrosin.
7. Hund 3 Tage gehungert, Tod durch Verbluten. In der Schleimhaut
kein Leucin, kein Tyrosin.
In dem Schleim und Spuren vom Mageninhalt . kein Leucin, kein Tyrosin.
8. Hund 2 Tage gehungert. Magen in 2 Theile getheilt, die eine Portion sofort, die andere nach 24stündigem Liegen im Keller verarbeitet. In beiden Portionen
kein Leucin, kein Tyrosin.
9. Hund seit 5 Tagen hungernd, Magen absolut leer
Im Pancreas reichlich Leucin, kein Tyrosin.
(unmittelbar nach dem Tode verarbeitet).

Aus diesen Versuchen geht deutlich hervor, dass Leucin und Tyrosin nur während der Verdauung der Thiere in der Schleimhaut resp. dem Schleim und Mageninhalt enthalten sind, dass sie sich schnell während der Verdauung bilden, dagegen im Magen des nüchternen Thieres fehlen. Sie diffundiren also in die Schleimhaut hinein resp. imbibiren den ihr aufgelagerten Schleim. Ob sie während der Absonderung des salzsäurehaltigen Magensaftes mit diesem Verbindungen eingehen, wie dies die Salzsäure nachweislich mit den Albuminaten thut, mag dahingestellt bleiben.

Eine „Leucin-Chlorwasserstoffsäure“ als Absonderungsproduct der Magendrüsen giebt es nicht.

Aber selbst wenn sich eine solche Verbindung aus dem Mageninhalt bilden sollte, so kann dieselbe nur ausserordentlich wenig in's Gewicht fallen und es ist mir auch hier nicht gelungen, die Angaben Richet's zu bestätigen.

Essigsäure Salze im Ueberschuss sollen durch eine Salzsäurelösung derart zerlegt werden, dass als Coefficient de Partage der der Essigsäure erscheint. Essigsäure Salze mit Magensaft (dieselbe Acidität von Salzsäure und Magensaft vorausgesetzt) sollen einen erheblich höheren Coefficient geben, d. h. die Salzsäure soll im Magensaft nur zu einem Theil in ungebundenem Zustande sein. So findet Richet für essigsaures Natron und Salzsäurelösung den Coefficienten 1.7, für Magensaft und essigsaures Natron 5, 5.8, 5.4, 5.3. Wenn er Salzsäurelösungen und Leucin (oder was für die Constitution dasselbe ist) Glycocoll im Verhältniss von 1, 2 und 3 Aequivalenten mischte und hiermit auf essigsaures Natron reagirte, erhielt er eine von 2.5—4.8 aufsteigende Reihe, die sich also dem Verhalten des Magensaftes näherte.

Meine Versuche, die ich angestellt hatte, ehe ich mich von der Unzuverlässigkeit der Methode so wie jetzt überzeugt hatte, lassen ein derartiges Verhalten nicht erkennen. Ich erhielt:

Essigsaures Natron und HCl-Lösung ergaben einen Coefficienten von 2.1, 1.4 und 1.9

Essigsaures Natron und künstlicher Magensaft von gleicher Acidität 1.7 und 1.9

Essigsaures Natron und 1 Aequivalent Leucin auf 1 Salzsäurelösung 2.0

Essigsaures Natron und 2 Aequivalente Leucin . . . 1.9

Essigsaures Natron und 3 Äquivalente Glycocol . . .	2.1
Essigsaures Natron und künstlicher Magensaft . . .	2.8
Essigsaures Natron und Salzsäurelösung	2.4.
Die essigsaure Natronlösung war 5 pCt.	

Es ergeben sich also hier Unterschiede, die gar nicht in Betracht kommen und die Annahme, dass der Magensaft merkbare, durch obiges Verfahren nachweisbare Mengen von Säure in gebundenem Zustande enthalte, lässt sich nicht festhalten, geschweige denn, dass sich dies Verhältniss, was von vornherein sehr unwahrscheinlich, nach Äquivalenten ändere.

Man wird es nach diesen Ergebnissen, welche in ihrer Gesamtheit die Angaben des französischen Forschers durchaus bestreiten, verstehen, dass ich von einer Prüfung des Magensaftes gegenüber der reinen Salzsäure in ihrem Verhalten zur Dialyse und zur Inversion von Rohrzuckerlösungen Abstand genommen habe.

Es ist in der That von vornherein begreiflich, dass sich der Magensaft hierbei anders verhält, als eine reine Salzsäurelösung — s. o. — denn selbst vorausgesetzt, dass man mit ganz reinem Magensaft arbeite, so ist sein Gehalt an organischen Substanzen, Pepsin, Labferment, Albuminate, gross genug um hierdurch erhebliche Differenzen gegenüber einer reinen anorganischen Säure zu bewirken. Ebenso ist es a priori klar, dass sich im Mageninhalt, die Beimengung gährungsfähiger Substanzen vorausgesetzt, mit der Zeit organische freie Säure bilden kann, die dann selbstverständlich die Acidität erhöhen, den Schüttelcoefficienten herabsetzen muss.

Für mich kam es nur darauf an, eine Methode und eine Behauptung, welche an und für sich viel Bestechendes hatte und mit einem gewissen Aufwand von Material ausgesprochen war, zu prüfen. Ich glaube dargethan zu haben

1) dass die Methode der Schüttelcoefficienten für die hier in Rede stehenden Fragen und, wie mir scheint, für die biologische Chemie überhaupt unbrauchbar ist und die damit gewonnenen Ergebnisse unrichtig sind,

2) dass im reinen Magensaft neben Salzsäure keine weitere organische Säure vorhanden ist,

3) dass freies Leucin oder eine Verbindung von Leucin und Salzsäure im frischen reinen Magensaft resp. der Schleimhaut oder ihrem wässrigen Auszuge nicht vorkommt.

Dass im Secrete der Magendrüsen eine lockere Verbindung von Salzsäure und Pepsin vorhanden sei, ist eine schon von Schiff und C. Schmidt¹⁾ aufgestellte aber nicht direct erwiesene Behauptung. Auch Hoppe-Seyler²⁾ scheint eine lockere Verbindung des Pepsins mit der Salzsäure anzunehmen, wenn er sagt: „die Hauptwirkung des Pepsins bei der Magenverdauung ist nichts anderes als die Uebertragung von Säure an das Eiweissmolecul“. Indessen ist es, allerdings nur in kleinem Umfange, für den Zweck der Peptonisirung gleichgültig, ob die Salzsäure an das Pepsin oder an das Albuminat (als Acidalbuminat?) gebunden ist, wie aus den folgenden Versuchen hervorgeht, welche zeigen, dass eine deutliche Peptonbildung auch ohne freie Säure statt hat.

Wenn man Fibrin mit Salzsäure (0,5 pCt.) aufquellen macht und so lange mit destillirtem Wasser abwäscht bis das Waschwasser nicht mehr sauer reagirt und eine auf Lakmuspapier gedruckte Fibrin-gallerte keine saure Reaction mehr giebt, solches gequollenes Fibrin in destillirtes Wasser mit käuflichem Pepsin oder Pepsin-Glycerin giebt, so kann man nach 10—12 st ndigem Verbleib im Br toven sehen, dass ein Theil des Fibrins gelöst ist und eine ziemlich starke Peptonreaction (Biuretreaction) constatiren, welche in den Controlproben — Fibrin mit Wasser ohne Pepsin, die wässrige Pepsin-lösung — fehlt. Die Flüssigkeit reagirt auch dann noch neutral und giebt mit den bekannten Proben keine Reaction auf freie Salzsäure. Man muss hierbei die Menge der ursprünglich zum Quellenlassen des Fibrins verwandten Salzsäure richtig abmessen. Setzt man zu viel zu, so hat man überschüssige Salzsäure, die nachher das wässrige Menstruum ansäuert, wenn man auch vorher bis zur neutralen Reaction gewaschen hat, giebt man zu wenig, so findet eine Peptonisirung überhaupt nicht statt. Aus der geschilderten Thatsache ergibt sich aber, dass freie, durch die Reaction nachweisbare Salzsäure für das Zustandekommen einer peptonisirenden Wirkung des Pepsins nicht nöthig ist. Freilich ist hier nicht von einer verdauenden Wirkung im gewöhnlichen Sinne die Rede; es werden nur geringe Mengen Pepton gebildet und zu einer Verflüssigung der ganzen Fibrinmasse ist die aufgenommene Salzsäuremenge offenbar viel zu gering. Es handelt sich aber bei diesem

¹⁾ Annal. d. Chemie u. Pharmacie. Bd. 61. S. 311.

²⁾ Physiologische Chemie. Bd. II. S. 231.

Versuch nicht um die Lösung der practischen Frage, wie man Fibrin am besten und schnellsten verdaut, sondern um die Stütze einer theoretischen Anschauung, nemlich der, dass bis zu einem gewissen Grade die Peptonisirung ohne freie Säure verlaufen kann und der Schluss ist wohl erlaubt, dass, was bis im Kleinen nachgewiesen auch im Grossen in gleicher Weise verlaufen könne.

Vorstehende Arbeit ist in dem unter Prof. Salkowski's Leitung stehendem Laboratorim des patholog.-anatomischen Institutes ausgeführt.

XIII.

Ueber einen Fall von Lymphangiectasie mit Lymphorrhagie.

Von Dr. Paul zur Nieden in Hattingen, Westfalen.

(Hierzu Taf. VI.)

Die krankhaften Veränderungen der Lymphgefässe gehören im Allgemeinen noch zu den wenig erforschten Gebieten der Pathologie, besonders gilt dies von den Prozessen, welche den Erweiterungen von Lymphbahnen zu Grunde liegen. Ausser der relativ bedeutenden Schwierigkeit, welche dieses Gewebssystem vor manchen anderen einer genauer anatomischen Untersuchung entgegensetzt, trägt an der mangelhaften Kenntniss der ätiologischen und pathologischen Verhältnisse dieser Affectionen die verhältnissmässig noch geringe Zahl von Beobachtungen, insbesondere solcher, welche durch eine vollständige Section die Untersuchung des Falles zu einer erschöpfenden machten, die Schuld. So fühlbar der letzt angedeutete Mangel auch bei der vorliegenden Mittheilung eines Falles von Lymphangiectasie verbunden mit Lymphorrhagie sein wird, so wird sie doch immer ein nicht unwillkommener casuistischer Beitrag sein; die daran geknüpften Bemerkungen und Folgerungen wollen demgemäss auch nur einen begrenzten Werth beanspruchen. Welche Schwierigkeiten solche Fälle übrigens einer maassgebenden Beurtheilung bieten, ist ersichtlich aus der erheblichen Divergenz in den Ansichten, welche bei dem einzigen mir in der Literatur bekannten, bezüglich der Localisation analogen