

Natur gewesen sein mögen) innerhalb der Tumoren und namentlich wegen der Nachbarschaft der Endapparate der sensiblen Hautnerven, welche doch, ebenso wie der Papillarkörper, die Drüsen und Haare, einem beständigen Druck ausgesetzt gewesen sein mussten.

Als gutartig kann die vorliegende Geschwulstbildung wohl bezeichnet werden. Ob es freilich gelang, durch die Operation alle kleine Knötchen, welche später zu entstellenden Warzen heranwachsen können, von den Gefäßen zu entfernen, dürfte nach dem anatomischen Befund zweifelhaft erscheinen.

---

## XX.

### Ueber die Zusammensetzung und Anwendbarkeit des käuflichen Saccharins.

(Aus dem chemischen Laboratorium des Pathologischen Instituts.)

Von Prof. E. Salkowski in Berlin.

---

#### I. Die chemische Beschaffenheit des käuflichen Saccharins.

Bei Fütterungsversuchen, die ich vor einiger Zeit mit dem Saccharin Fahlberg's an Hunden anstellte, hatte ich gefunden, wie bereits in diesem Archiv Bd. 105, S. 60, mitgetheilt ist, dass das aus dem Harn der Versuchstiere wieder dargestellte „Saccharin“ beim Umkrystallisiren aus Wasser einen schwerlöslichen Antheil lieferte, welcher keinen süßen Geschmack mehr zeigte und nach seinem Gehalt an Schwefel und Stickstoff nicht das Anhydrid der Sulfaminbenzoësäure zu sein schien, als welches das Saccharin angesehen werden muss, sondern die Säure selbst.

Diese Vermuthung, welche damals wegen Mangel an Material nicht zur Gewissheit erhoben werden konnte, bestätigte sich in den erneut ausgeführten Fütterungsversuchen, deren Resultat schon in einer Notiz in diesem Archiv Bd. 110 kurz mitgetheilt worden ist.

Wie in den früheren Versuchen wurde der Harn von Hunden, welche mit der Nahrung einige Gramme Saccharin pro Tag erhalten hatten, eingedampft, mit Alkohol ausgezogen, der Alkohol auszug verdunstet, mit Salzsäure angesäuert und mit Aether ausgeschüttelt. Durch Abdestilliren und Verdunsten des Aetherauszuges, Absaugen des grösstentheils krystallinischen Rückstandes auf Thonplatten, Lösen in Wasser unter Zusatz von Natriumcarbonat, Entfärben mit Kohle, Ausfällen mit Salzsäure, gelang es leicht, ein schneeweisses krystallinisches Präparat von intensiv süßem Geschmack zu erhalten. Beim Umkristallisiren aus heissem Wasser lieferte dasselbe, wie in den früheren Versuchen, in beträchtlicher Menge einen schwerlöslichen, gut kristallirten Antheil, welcher, ausgewaschen und einmal aus Wasser umkristallisiert, keine Spur von süßem Geschmack mehr zeigte. 0,574 g dieses Präparates gab beim Veraschen keine sichtbare bezw. wägbare Quantität Asche.

Die Analyse dieses Körpers zeigte, dass derselbe, wie ich früher bereits vermutet hatte, eine Sulfaminbenzoësäure ist.

I. 0,1990 g desselben über Schwefelsäure getrocknet, mit chromsaurem Blei und vorgelegtem metallischen Kupfer verbrannt, gaben 0,0708 H<sub>2</sub>O und 0,3068 CO<sub>2</sub>.

II. 0,1857 g gaben 0,0671 H<sub>2</sub>O und 0,2843 CO<sub>2</sub>, daraus berechnet sich:

	I.	II.
C	42,04	41,74
H	3,95	4,01.

In einem Präparat früherer Darstellung (dieses Archiv Bd. 105 S. 61) war der N-Gehalt zu 7,44 pCt. gefunden worden, der S-Gehalt zu 15,80 bezw. 15,87 pCt.

Die Substanzen, zwischen denen die Entscheidung zu treffen ist, zeigen folgende Zusammensetzung in Procenten.

Sulfaminbenzoë- Anhydrosulfaminbenzoë-  
säure. säure (Saccharin).

C	41,79	45,90
H	3,48	2,73
N	6,97	7,65
S	15,92	17,48
O	31,84	26,32

Vergleicht man damit die für das obige Präparat gefundene Zusammensetzung, nehmlich im Mittel: C = 41,89; H = 3,98;

$N = 7,44$ ;  $S = 15,84$ ; so kann es keinem Zweifel unterliegen, dass die in Rede stehende Substanz in der That eine Sulfaminbenzoësäure ist, und nicht das Anhydrid.

Es lag nun sehr nahe, anzunehmen, dass das Anhydrid im Thierkörper zum Theil in das Hydrat übergegangen sei. Ein solcher Vorgang gehört zu den im Organismus ganz gewöhnlich stattfindenden, beruht doch die Verdauung der Nährstoffe zum guten Theil auf der Bildung von Hydraten aus Anhydriden und liegt doch ausserdem ein Analogon vor in dem Verhalten des Benzoësäureanhydrid im Organismus, welches, wie ich<sup>1)</sup> gefunden habe, vollständig in Benzoësäure umgewandelt wird. Allein diese Analogie ist keine vollkommene: das Saccharin ist ein sog. inneres Anhydrid, das Benzoësäureanhydrid nicht und von den Nährstoffen sind einige sicher nicht innere Anhydride, andere wahrscheinlich nicht. Jedenfalls waren noch andere Möglichkeiten in Betracht zu ziehen, vor Allem schien es mir geboten, das zur Fütterung angewendete Präparat bezw. käufliche Präparate überhaupt derselben Behandlung zu unterziehen, welche ich mit dem aus dem Harn dargestellten Präparat vorgenommen hatte. Der Erfolg war ein sehr überraschender.

Beim einmaligen Umkristallisiren aus heissem Wasser ging der grössere Theil des Saccharins in eine nicht süß schmeckende Säure über, welche augenscheinlich mit der aus dem Harn der Versuchshunde erhaltenen Säure identisch war. Es sei mir gestattet, einige Einzelheiten anzuführen.

1. Zum ersten Versuch diente dasselbe Saccharin, welches zu der zweiten Reihe der Fütterungsversuche benutzt worden war (durch private Vermittlung aus der Fabrik bezogen); der Aschengehalt desselben betrug 2,52 pCt. (0,7704 g gaben 0,0194 Asche. — 0,6570 g gaben 0,0165 Asche).

a) 9 g wurden unter Erwärmen in etwa 800 ccm Wasser gelöst, der Kolben, welcher die Lösung enthielt, mit Watte verstopt und ruhig stehen gelassen; nach 24 Stunden die reichlich entstandene Krystallisation abfiltrirt und mit Wasser gut gewaschen; sie zeigte keine Spur von süßem Geschmack. Ihr Gewicht betrug nach völligem Trocknen 5,32 g = 59 pCt. des angewendeten Saccharins. Die eingedampfte Mutterlauge lieferte ersichtlich ein Gemisch verschiedener Substanzen.

b) 5 g desselben Präparates unter Erwärmen in 500 ccm Wasser gelöst, sonst ebenso behandelt, lieferten 3,028 g absolut geschmackfreie Krystallisation = 60,50 pCt.

<sup>1)</sup> Centralbl. f. d. med. Wiss. 1887. No. 51.

2. Käufliches Saccharin von Schuchardt in Görlitz bezogen. Aschengehalt 2,35 pCt. (0,616 g hinterliessen 0,0176 Asche).

a) 10 g wurden unter Erwärmung in 1 Liter Wasser gelöst, die nach 24 Stunden abgeschiedenen Krystalle zeigten eine Spur süßen Geschmacks. Nach dem Abfiltriren, Auswaschen, und einmaligem Umkristallisiren aus heissem Wasser war jede Spur von süßem Geschmack verschwunden. Die erhaltene Substanz wog 2,87 g = 28,73 pCt. Die Mutterlauge lieferte 4,30 g einer süß schmeckenden Fraction. Die Süßigkeit derselben erschien geringer (in verdünnten Lösungen) wie die des Saccharins selbst.

b) 10 g desselben Präparates ebenso behandelt. Erste Fraction 3,34 g = 33,4 pCt. vollkommen geschmackfrei; zweite Fraction 3,803 g.

c) 10 g desselben Präparates ebenso behandelt. Erste geschmackfreie Fraction 3,403 g = 34,03 pCt., zweite Fraction 4,137 g.

Die vereinigten Mutterlaugen der zweiten Fractionen schmeckten intensiv süß und gaben beim Eindampfen Gemische von ausgebildeten Krystallen mit kreidigen Massen, in etwas nicht krystallisirende sirupöse Substanz eingebettet.

3. Käufliches Saccharin von Brückner, Lampe u. Co. in Berlin bezogen. Aschengehalt 6,65 pCt. (1,1364 g gab 0,0756 g Asche).

a) 5 g gaben 1,69 g nicht süß schmeckende erste Fraction = 33,8 pCt.

b) 5 g gaben 1,64 g nicht süß schmeckende erste Fraction = 32,8 pCt.

Die augenscheinlich identischen ersten Fractionen aus den verschiedenen Saccharin sorten wurden vereinigt. Sie waren fast aschefrei (0,604 g gab 0,001 Asche). Die Analyse dieser Substanz ergab, dass eine Sulfaminbenzoësäure vorlag.

I. 0,1950 g durch längeres Aufbewahren über Schwefelsäure getrocknet (bei 80—90° tritt bereits Sublimation ein, Gewichtsconstanz ist also durch Trocknen bei höherer Temperatur nicht zu erreichen) gaben 0,0644 H<sub>2</sub>O und 0,2984 CO<sub>2</sub>.

II. 0,1931 g gaben 0,0650 g H<sub>2</sub>O und 0,2982 CO<sub>2</sub>.

III. 0,2344 g gaben nach dem Schmelzen mit Soda + Salpeter nach 3 maligem Abdampfen mit Salzsäure u. s. w. 0,265 g BaSO<sub>4</sub>.

Hieraus ergiebt sich

	berechnet für Sulfaminbenzoësäure.	gefunden		
		I.	II.	III.
C	41,79	41,73	42,12	—
H	3,48	3,67	3,74	—
N	6,97	—	—	—
S	15,92	—	—	15,54

Somit war die durch Einwirkung von Wasser auf das käufliche Saccharin erhaltene Säure eine Sulfaminbenzoësäure, es lag also kein Grund mehr vor, eine Einwirkung des Organismus auf das Anhydrid, das eigentliche Saccharin, anzunehmen, sondern es handelt sich entweder um eine Beimischung in dem käuflichen Präparat oder um eine Umwandlung des Anhydrids in die Säure beim Umkristallisiren aus heissem Wasser.

Es war zu erwarten, dass die Entscheidung dieser Frage durch die Feststellung der Natur der Sulfaminbenzoësäure erleichtert werden würde. Die Sulfaminbenzoësäure ist als Meta-, Para- und Orthosäure<sup>1)</sup> bekannt. Die Metasäure konnte füglich ausser Betracht gelassen werden, ein Uebergang des Orthoanhydrid in die Metasäure liegt ganz ausser dem Bereich der Wahrscheinlichkeit, und ebensowenig ist diese Säure als Verunreinigung zu erwarten, da sie sich bei der Darstellung des Ausgangsmaterials des Saccharins (der Toluolsulfosäure) nur in Spuren bildet. Es handelt sich also nur um die Entscheidung zwischen der Ortho- und der Parasäure. Diese Entscheidung wurde gegeben durch die Kalischmelze. Beim Schmelzen der Säure mit Kalhydrat bildete sich keine Spur von Salicylsäure, sondern ausschliesslich Paraoxybenzoësäure vom Schmelzpunkt 210°. Die erhaltene Säure war somit Parasulfaminbenzoësäure.

Die nächste Deutung für die Auffindung der Parasulfaminbenzoësäure ist offenbar die, dass das käufliche Saccharin mit Parasulfaminbenzoësäure verunreinigt ist, was bei der Schwierigkeit der Darstellung des Ausgangsmaterials für das Saccharin, des Orthotoluolsulfamid, nicht eben Wunder nehmen kann. Allein es war doch auch die Möglichkeit in Betracht zu ziehen, dass beim Umkristallisiren ein Uebergang der Orthoverbindung in die Paraverbindung stattfinden könnte, da dergleichen Atomwanderungen bei den Sulfosäuren bekannt sind; so wird beispielsweise von der Orthophenolsulfosäure (dem sog. Aseptol) ein Uebergang in die Parasäure schon beim einfachen Stehen der wässerigen Lösung angegeben. Diese Möglichkeit war umso mehr in Betracht

<sup>1)</sup> Nach älteren Angaben existiert allerdings eine Orthosulfaminbenzoësäure nicht. Fahlberg und Remsen haben bei der Oxydation von Toluolsulfamid mit Kaliumpermanganat nicht diese Säure erhalten, sondern stets sofort das Anhydrid, das Saccharin (Ber. d. chem. G. XII. S. 409). In neuerer Zeit hat aber Noyes (Chem. techn. Centralanzeiger, 1886, No. 52 und Ber. d. chem. G. 1886. Referatbd. S. 689) gezeigt, dass man die Säure aus dem Toluolsulfamid erhält, wenn man zur Oxydation nicht Kaliumpermanganat wählt, sondern Ferricyankalium.

zu ziehen, als die Quantität der erhaltenen Parasäure für eine Verunreinigung denn doch etwas hoch erschien, namentlich in Erwägung des Umstandes, dass sich in der zweiten Fraction ohne Zweifel noch ansehnliche Quantitäten Parasäure verbargen.

Gegen die Annahme einer Entstehung der Parasäure beim Umkristallisiren lässt sich nun aber Folgendes anführen:

1) Das käufliche Saccharin liefert, mit Kalihydrat bei niedriger Temperatur geschmolzen, nicht allein Salicylsäure, sondern auch eine grosse Quantität Paraoxybenzoësäure, während das Saccharin selbst beim Schmelzen mit Kalihydrat nach Fahlberg und Remsen „vollständig in reine Salicylsäure übergeht“.

Die Kalischmelze von 6 g käuflichem Saccharin wurde in Wasser gelöst, angesäuert und wiederholt mit Aether geschüttelt, so lange in den Aether noch Salicylsäure überging. Die vereinigten durch Abdestilliren concentrirten ätherischen Auszüge wurden zur Trennung von ziemlich reichlich vorhandenem Phenol mit schwacher Natriumcarbonatlösung geschüttelt, welche die Säuren aufnahm, während das Phenol in der Aetherlösung blieb. Die wässrige alkalische Lösung wurde durch Erwärmen von gelöstem Aether befreit und mit Salzsäure angesäuert, der reichlich entstandene Niederschlag abgesogen und ausgewaschen. Filtrat + Waschwasser mögen mit a bezeichnet werden. Die durch Salzsäure bewirkte Fällung gab beim Umkristallisiren aus heissem Wasser lange, leicht gelblich gefärbte Nadeln von Salicylsäure von Schmelzpunkt  $153^{\circ}$  im Gewicht von 1,403 g. Filtrat + Waschwasser mögen mit b bezeichnet werden. Die Flüssigkeiten a und b wurden vereinigt, mit Aether wiederholt ausgeschüttelt, der Aether bei niedriger Temperatur abdestillirt, der Rückstand zur Aufnahme noch vorhandener Salicylsäure nach Kolbe mit Chloroform behandelt, welches die Paraoxybenzoësäure ungelöst lässt. Der Chloroformauszug abdestillirt und der Rückstand aus wenig Wasser umkristallisiert lieferte 0,213 g Salicylsäure. Somit wurde im Ganzen aus 6 g Saccharin 1,616 g Salicylsäure erhalten.

Der vom Chloroform nicht gelöste Rückstand gab, einmal aus Wasser umkristallisiert, Paraoxybenzoësäure in glänzenden kleinen Krystallen vom Schmelzpunkt  $210^{\circ}$ . Ihre Menge war sehr beträchtlich, ist jedoch nicht näher bestimmt worden, da die Bestimmung bei der beträchtlichen Löslichkeit der Paraoxybenzoësäure wenig Werth gehabt hätte.

Ein zweiter, ebenso durchgeföhrter Versuch mit 6 g Saccharin lieferte  $1,321 + 0,324 = 1,645$  g Salicylsäure. Ebenso wurde auch Paraoxybenzoësäure erhalten. Kleine Reste von Salicylsäure fanden sich noch in der Mutterlauge der aus dem Chloroformauszug erhaltenen Salicylsäure. Dieselben wurden aus den beiden Versuchen vereinigt, dann neutralisiert, eingedampft, mit Salzsäure gefällt, die Fällung einmal aus Wasser umkristallisiert. So

<sup>1)</sup> Ber. d. d. chem. G. XII. S. 470.

ergaben sich noch 0,105 g Salicylsäure. Im Ganzen wurden somit aus 12 g Saccharin erhalten:  $1,616 + 1,645 + 0,105 = 3,366$  g = 27,5 pCt. Salicylsäure. Dieser Werth kommt der in der Schmelze thatsächlich vorhandenen Salicylsäure sicher sehr nahe.

Ich habe diesen Punkt etwas genauer verfolgt, weil man daran denken konnte, aus der Quantität der gebildeten Salicylsäure einen Rückschluss zu machen auf die Quantität des im käuflichen Saccharin vorhandenen wirklichen Saccharin (des Anhydrides der Orthosäure), indessen ist dieser Schluss nicht zulässig und zwar darum nicht, weil sich regelmässig Phenol beim Schmelzen bildet. Dieses kann aus der Salicylsäure stammen. Andererseits ist es aber auch nicht gestattet, das Phenol auf Salicylsäure allein zu beziehen und mit in Rechnung zu stellen, weil auch die Paraoxybenzoësäure beim Schmelzen mit Kalihydrat Phenol abspaltet. — Die Bildung von Paraoxybenzoësäure aus dem käuflichen Saccharin beim Schmelzen mit Kalihydrat ist auf alle Fälle ein sehr schwerwiegendes Argument dafür, dass das Saccharin bereits Parasulfaminbenzoësäure präformirt enthält.

2) Wenn das Saccharin sich beim Kochen mit Wasser in Parasulfaminbenzoësäure umwandelt, so ist zu erwarten, dass die Umwandlung durch längeres Kochen mehr und mehr eine vollständige wird. Dieses ist indessen nicht der Fall. Eine Saccharinlösung verliert ihren süßen Geschmack auch durch langes Kochen am Rückflusskühler nicht.

2 g Saccharin wurden in 1 Liter Wasser gelöst, die Lösung in 2 gleiche Hälften getheilt. Die eine Hälfte wurde nicht weiter behandelt, die andere 12 Stunden, in einem anderen Falle 24 Stunden am Rückflusskühler gekocht: die beiden Lösungen zeigten keinen Unterschied in der Intensität des süßen Geschmackes, auch nicht, als ein Theil der Lösungen auf das 20fache verdünnt wurde.

3) Endlich kommt in Betracht, dass die älteren Producte der Fabrik (1) beim einmaligen Umkristallisiren etwa 60 pCt. Parasulfaminbenzoësäure lieferten, die neueren (2 und 3) dagegen nur etwa 33 pCt. Es ist nicht abzusehen, warum aus dem Anhydrid bei ganz gleicher Behandlung verschiedene Quantitäten Parasulfaminbenzoësäure hervorgehen sollten. Dieser Unterschied ist nur erklärlich, wenn man annimmt, dass dem käuflichen Saccharin verschiedene Quantitäten Parasäure beigemischt sind und dass die Producte der Fabrik mit der Zeit gehaltreicher an Anhydrid, dem wahren Saccharin, geworden sind.

Nach Alledem ist nicht daran zu zweifeln, dass dem Handelspräparat eine gewisse Quantität Parasulf-

aminbenzoësäure von vornehmerein beigemischt ist, den älteren Präparaten mehr, den neueren weniger.

Diese Beimischung müsste sich auch in der Elementarzusammensetzung des käuflichen Präparates zu erkennen geben und es könnte auffallend erscheinen, dass ich auf diesen Punkt nicht eingegangen bin. Was mich davon abgehalten hat, ist der mehr oder minder hohe Aschengehalt des Handelsproductes (bis zu 6,05 pCt.). Die Asche erweist sich regelmässig als stark schwefelsäurehaltig, ein Theil der Schwefelsäure stammt ohne Zweifel aus dem Schwefel des Saccharins; ein wie grosser — bleibt aber ganz unentschieden: es ist also auch zweifelhaft, ob man berechtigt ist, die Asche von der angewendeten Substanz abzuziehen oder nicht. Durch diese Unsicherheit wird der Werth der Elementaranalyse sehr in Frage gestellt. Die Parasulfaminbenzoësäure stammt ohne Zweifel aus dem Paratoluolsulfamid, welches bei der Darstellung des Toluolsulfamid neben der Orthoverbindung entsteht und von diesem sehr schwer zu trennen ist: das Orthotoluolsulfamid liefert bei der Oxydation Saccharin, die Paraverbindung Parasulfaminbenzoësäure. — Die in meiner kurzen Notiz in diesem Archiv ausgesprochene Vermuthung, dass das Saccharin auch Orthosulfobenzoësäure enthalten möchte, hat sich nicht bestätigt.

Es kommt nun in neuerer Zeit ein Präparat in den Handel, welches als lösliches Saccharin bezeichnet wird; ich hielt mich für verpflichtet, auch dieses zu untersuchen. Die Löslichkeit desselben ist bedingt durch die Bindung an Natron. Das lösliche Saccharin löst sich in Wasser leicht und vollständig zu einer gelblichen, schwach alkalisch reagirenden, äusserst süßen Flüssigkeit. In dieser leichten Löslichkeit liegt ohne Zweifel ein grosser Vorzug gegenüber dem älteren Präparat. Weiterhin unterscheidet sich das neue Präparat von dem älteren vortheilhaft dadurch, dass es erheblich reiner ist. Die Fabrication hat inzwischen offenbar Fortschritte gemacht.

10 g des löslichen Saccharins (ohne vorgängige Trocknung) lieferten in Wasser gelöst und mit Salzsäure gefällt einen völlig weissen Niederschlag, welcher, abfiltrirt und sorgfältig gewaschen, nach dem Trocknen 7,8 g wog. Auf Vermeidung kleiner Verluste war dabei nicht besonders Bedacht genommen. Diese Quantität wurde in 780 ccm Wasser unter Erhitzen zum Sieden gelöst, dann rubig stehen gelassen. Nach 20 Stunden wurden die abgeschiedenen Krystalle abfiltrirt, gewaschen, über Schwefelsäure getrocknet und gewogen: das Gewicht betrug 2,866. Es lag ersichtlich ein Gemisch vor und zwar bestand dasselbe zum grössten Theil aus dünnen flachen Blättchen, zum kleineren aus derben harten Krystallen. Dem entsprechend zeigte das Gemisch auch etwas süßen Geschmack. Es wurde nochmals in heissem Wasser gelöst, die nach 24 Stunden ausgeschiedenen Krystalle, abfiltrirt, ge-

waschen und getrocknet, waren völlig frei von süsem Geschmack. Ihr Gewicht betrug nach 8tägigem Stehen über Schwefelsäure 2,084 g, also auf die angewendete Quantität von 7,8 g bezogen 26,7 pCt. Das Präparat bestand ausschliesslich aus dünnen Blättchen, war vollkommen homogen, frei von jeder Spur von süsem Geschmack, wie bereits erwähnt, und lieferte beim Schmelzen mit Kalihydrat bei niedriger Temperatur ausschliesslich Paroxybenzoësäure ohne eine Spur von Salicylsäure.

Die grössere Reinheit des löslichen Saccharins zeigte sich auch in dem Verhalten des Filtrats von der Paraoxybenzoësäure. Nach dem Eindampfen krystallisierte dasselbe bis auf den letzten Tropfen aus, während die älteren Präparate stets eine syrupöse, nicht krystallisirende Mutterlauge lieferte. Die Krystallisation wurde in zwei Fractionen bewirkt, beide zeigten einen ziemlich scharfen Schmelzpunkt bei 212—213°, welcher also als der Schmelzpunkt des Saccharins zu betrachten ist. Die Parasulfaminbenzoësäure färbt sich beim Erhitzen gelblich, ihr Schmelzpunkt wurde — nicht ganz scharf — bei etwa 267° gefunden.

## II. Ueber die etwaigen gesundheitsschädlichen Eigenschaften des Saccharins.

Schon in meiner ersten Abhandlung (dieses Archiv Bd. 105. S. 46) habe ich mich, von privater Seite angeregt, mit der Frage beschäftigt, ob das Saccharin gesundheitsschädliche Eigenschaften besitzt und dieselbe auf Grund meiner Versuche, sowie der damals bereits vorliegenden Beobachtungen von Stutzer, sowie von Adducco und Mosso verneint. Es sind seitdem von verschiedenen Seiten von den meinigen abweichende Beobachtungen publicirt worden und es ist bekanntlich eine französische Commission, bestehend aus Brouardel, Pouchet und Ogier auf Grund eigener, sowie auf ihre Veranlassung angestellter Versuche von Paul Loyer und Kügler zu der entgegengesetzten Ansicht gelangt. Der Bericht dieser Commission hat das Comité consultatif d'Hygiène bestimmt, sich der Anschauung, dass das Saccharin gesundheitsschädlich sei, anzuschliessen und es ist auf Grund derselben die Anwendung des Saccharins in Frankreich verboten worden. Die abweichenden Schlussfolgerungen der genannten Commission, sowie anderer Autoren — namentlich Fokker — haben mich veranlasst, die Frage noch einmal aufzunehmen. Die Resultate, zu denen ich auf Grund meiner Beobachtungen, sowie der kritischen Prüfung anderweitig publicirter Versuche gelangt bin, theile ich in Folgendem mit.

Die Beantwortung der Frage, ob die Benutzung des Saccharins als Versüssungsmittel vom hygienischen Standpunkt aus zuzulassen sei, wird durch den Umstand, dass das Handelsproduct keine einheitliche Substanz ist, augenscheinlich erschwert: es ist natürlich denkbar, dass eine etwa beobachtete schädliche oder auch nur unangenehme Wirkung des Saccharins nicht von diesem selbst abhängt, sondern von der beigemischten Parasulfaminbenzoësäure. Da indessen das reine Anhydrid nicht in den Handel kommt und die Beimischung von Parasäure jetzt ziemlich constant  $\frac{1}{4}$  —  $\frac{1}{2}$  zu betragen scheint, so ist man berechtigt, mit dieser Beimischung zu rechnen und die Frage zu stellen, ob dieses mit einer gewissen Quantität Parasäure gemischte Anhydrid, das käufliche Saccharin, zulässig sei oder nicht.

Selbstverständlich handelt es sich, wenn man ein Urtheil hierüber abgeben soll, nur um die allgemeine Anwendung als Versüssungsmittel, dass der Anwendung beim Diabetiker kein Hinderniss in den Weg gelegt werden kann und soll, bedarf keiner Begründung. Der Diabetiker, welcher Saccharin benutzt, weiss, dass er es zu sich nimmt und weiss auch, oder kann von seinem Arzt dahin belehrt werden, dass das Saccharin mit dem Zucker nur die Eigenschaft theilt, die Geschmacksnerven in derselben Weise zu erregen, wie dieser und keine weiter. Diese Fälle scheiden hier aus, es handelt sich in Folgendem nur um die Frage, ob die allgemeine Anwendung des Saccharins zulässig sei.

Die Gestattung der Anwendung von Saccharin als Versüssungsmittel kann man sich als eine absolute denken oder als eine bedingte, d. h. beschränkt entweder auf bestimmte Nahrungsmittel und Genussmittel oder beschränkt durch den dem Verkäufer saccharinirter Artikel auferlegten Declarationszwang. Auf der anderen Seite ist auch die absolute Untersagung in Betracht zu ziehen, wie sie in Frankreich Platz gegriffen hat. Eine absolute Untersagung müsste natürlich stattfinden, wenn das Saccharin eine directe toxische Wirkung ausübt oder auch nur bei längerem Gebrauch die Gesundheit schädigt und zwar nicht bei vereinzelten Individuen, sondern wenigstens in vielen Fällen.

Dass das Saccharin ungiftig sei — im engeren Sinne des Wortes —, darin stimmen alle Beobachter überein.

Stutzer<sup>1)</sup> gab einem Hunde von 8,2 kg Körpergewicht zuerst 3 g, dann nach 2 Stunden noch 2 g Saccharin mit dem Futter; Adduco und Mosso<sup>2)</sup> einem Hund von 18,31 kg im Laufe von 10 Tagen 37 g Saccharin; ich selbst<sup>3)</sup> einem Hunde von 6,65 kg in 10 Tagen 13 g, ohne dass das Wohlbefinden im Geringsten gestört wurde. — Noch wichtiger als die Beobachtungen an Thieren sind die an Menschen angestellten. Verschiedene Beobachter haben an sich selbst die Unschädlichkeit des Saccharins erprobt, so Stutzer, ich, Adduco und Mosso, Mercier. Die letzten Autoren haben nicht allein die zum Versüßen gebräuchlichen Dosen, sondern selbst sehr grosse Quantitäten Saccharin, bis zu 5 g auf einmal, ohne irgend welche Beschwerden eingenommen, ja Mercier hat, dem Bericht der französischen Commission<sup>4)</sup> zu Folge, sogar 14 Tage hintereinander täglich 5 g lösliches Saccharin eingenommen ohne alle Beschwerden. Weiterhin bezeugen verschiedene Kliniker, namentlich Leyden und Stadelmann, die Unschädlichkeit des Saccharins nach ihren Beobachtungen an Diabetikern. Die Fabrikanten des Saccharins haben alle diese günstigen Urtheile in einer gegen das Urtheil des Comité consultatif d'Hygiène publique in Frankreich gerichteten Streitschrift gesammelt und in Form einer Broschüre unter dem Titel „Zur Frage der Unschädlichkeit des Saccharins“ veröffentlicht. Es mag auf diese hier verwiesen werden.

Von einer direct toxischen Wirkung des Saccharins kann also in keinem Fall die Rede sein, dagegen liegen einige ungünstige Urtheile über die Wirkung des Saccharins bei längerem Gebrauch vor. Mehr den Charakter einer Belästigung, als einer Gesundheitsschädigung trägt die bei Saccharingebrauch leicht eintretende Nachempfindung der Süßigkeit. Pavy hat, wie ich einer Abhandlung von E. Gans<sup>5)</sup> entnehme, in der Lancet 1888 No. 3 dieses Umstandes zuerst Erwähnung gethan. Von verschiedenen Aerzten, welche Diabetiker Saccharin gebrauchen liessen, ist mir dieselbe Beobachtung mitgetheilt worden; ich selbst wurde beim Arbeiten mit Saccharin öfters in hohem Grade davon belästigt: die abnormen Sensationen beschränkten sich sogar nicht auf die Zunge, die ganze Mundhöhle, namentlich der weiche Gaumen scheinen Sitz einer süßen Geschmacksempfindung zu sein. Dieser durch nichts zu beseitigende süsse Geschmack im Munde kann unter Umständen sogar äusserst quälend wei-

<sup>1)</sup> Deutsch-amerikan. Apotheker-Ztg. 1885. No. 14.

<sup>2)</sup> Archivio per le scienze mediche. IX. p. 407. 1886.

<sup>3)</sup> Dieses Archiv Bd. 105. S. 46. 1886.

<sup>4)</sup> Annales d'Hygiène publique. 3. Reihe. Bd. 20. (1888. II.) S. 311.

<sup>5)</sup> Berl. klin. Wochenschr. 1889. No. 13.

den. Es wäre interessant, zu erfahren, wie sich die Arbeiter in der Saccharinfabrik in dieser Beziehung verhalten. Allein derartige abnorme Sensationen traten nur bei Gebrauch sehr grosser Dosen Saccharin oder unter Bedingungen ein, welche mit dem sachgemässen Gebrauch des Saccharins nichts zu thun haben.

Den Charakter einer blossen Belästigung überschreitend sind die Beschwerden, welche Worms unter dem Gebrauch des Saccharins auftreten gesehen hat. Worms<sup>1)</sup> berichtet, dass von 4 Diabetikern, denen 0,1 g Saccharin per Tag verabreicht wurde, 3 nach 14tägigem Gebrauch Appetitlosigkeit, Magendrücken, Brechneigung bekamen, nur einer es gut vertrug. Die genannten Beschwerden hörten auf, als das Saccharin ausgesetzt wurde. Es ist bekannt, dass diese Angaben mit den Anstoss gaben zur Einsetzung der oben erwähnten französischen Commission, welche in ihrem Bericht zu einem ungünstigen Endresultat über den Einfluss des Saccharins auf die Gesundheit gelangt. Das Votum der Commission stützt sich aber begreiflicher Weise nicht allein auf diese Beobachtungen von Worms, sondern ganz besonders auch auf Versuche an Thieren und Verdauungsversuche ausserhalb des Körpers. Da diese Versuche ein anderes Resultat ergeben haben, als die vieler anderer Beobachter, so kann die kritische Besprechung derselben nicht umgangen werden.

Die Versuche der Commission an Hunden, welche ein ungünstiges Resultat ergeben haben, sind folgende:

1) Ein Hund von 6,73 kg<sup>2)</sup> erhielt neben seinem gewöhnlichen, in unbestimmter Quantität verabreichten Futter, über dessen Beschaffenheit keine Angabe gemacht ist, pro Tag 0,3 g Saccharin vom 16. Juni bis 25. Juli. Sein Körpergewicht sank auf 5,54 kg, er hatte also in 39 Tagen ungefähr 1,2 kg oder  $\frac{1}{2}$  seines Körpergewichts verloren. Seine Fressbegier war während des Versuchs vermindert (il a un peu inappetence).

2) Ein Hund<sup>2)</sup> von 18 kg erhielt neben seinem gewöhnlichen, in unbestimmter Quantität verabreichten Futter, über dessen Beschaffenheit nichts gesagt ist, vom 20. Juni bis 27. Juli täglich 1,5 g lösliches Saccharin. Sein Körpergewicht sank auf 15,30 kg, der Hund hatte also in 37 Tagen 2,7 kg oder ungefähr  $\frac{1}{3}$  seines Anfangsgewichtes verloren. Ueber die Beschaffenheit der Fresslust ist nichts gesagt.

<sup>1)</sup> Bull. de l'acad. de méd. 1888. p. 498.

<sup>2)</sup> l. c. p. 313.

Der Bericht fährt nach Angabe dieser Versuche fort:

„En résumé, on ne peut dire que les expériences démontrent l'innocuité absolu de l'usage de la saccharine pour les chiens. MM. Ogier et P. Loyer notent tous deux q'après quelques jours les chiens manifestent un profond dégoût pour les aliments saccharinés.“

Diese beiden Versuchsresultate, in denen also eine erhebliche Abnahme des Körpergewichts während des Saccharingebräuches constatirt ist, erfahren eine gewisse Steigerung durch zwei während der Saccharinfütterung eingetretene Todesfälle.

Die erste dieser Beobachtungen röhrt von Ogier<sup>1)</sup> her.

Ein Hund, der neben seiner Nahrung täglich 1 g Saccharin erhielt, starb nach 3 Wochen. — Die Symptome waren während der beiden letzten Tage: Lähmung der hinteren Extremitäten, Durchfälle, eitrige Conjunctivitis und Keratitis des rechten Auges. Bei der Section fand sich eine Bronchopneumonie der rechten Lunge, die andere Lunge gesund. Das Herz, die Leber, die Nieren, der Magen und Darm erschienen gesund.

Ogier bezieht die Erkrankung und den Tod auf die bei jungen Hunden so häufige Staube. Es heisst in dem Bericht:

„Ces symptomes et ces lésions sont ceux que l'on rencontre dans la maladie des jeunes chiens. Nous ne pensons pas qu'il y ait lieu, d'en tenir compte dans le bilan des faits imputable à la saccharine.“

Dieses Urtheil ist gewiss um so berechtigter, als zwei gleichzeitig gefütterte Hunde gesund blieben, trotzdem sie pro Tag 2 bzw. 3 g Saccharin erhielten.

Danach scheidet dieser Fall aus der Reihe der ungünstigen Beobachtungen eigentlich aus, ich führe ihn dennoch hier an, weil der Bericht gelegentlich des zweiten ungünstigen Falles auf die in dem ersten Fall beobachtete Paralyse der hinteren Extremitäten Bezug nimmt und durchblicken lässt, dass die Paralyse doch vielleicht vom Saccharin herrühren könnte.

Die Beschreibung dieser zweiten, von Loyer<sup>2)</sup> gemachten Beobachtung leitet der Bericht der Commission nehmlich mit folgenden Worten ein:

<sup>1)</sup> l. c. p. 311.

<sup>2)</sup> l. c. p. 316.

„Nous avons déjà dit qu'un chien avait succombé dans le laboratoire de M. Ogier à des accidents qui rappellent ceux de la maladie des jeunes chiens, avec une paraplégie très nette. Dans une des nos expériences avec Loyer, nous avons également eu à observer une paraplégie sans aucun phénomène qui puisse être imputé à la maladie des chiens. Voici cette expérience.“

In dieser Einleitung liegt augenscheinlich, wenn auch unausgesprochen, der Zweifel, ob die Paraplegie bzw. Paralyse in dem ersten Fall in der That auf die Hundestaube zu beziehen ist und nicht vielmehr eine directe Wirkung des Saccharins darstellt.

Die Beobachtung selbst ist folgende:

Ein Hund von 5,310 kg Anfangsgewicht erhielt vom 24. April bis 13. Juni täglich 0,2 g Saccharin (am ersten Tage nur 0,1 g). Sein Körpergewicht betrug am 13. Juni 3,430 kg. Am 15. Juni traten Zuckungen („sé-cousses“) im Hinterkörper auf, allmählich wurden die Glieder gelähmt, die 4 Extremitäten vollständig kraftlos (inertes), das Thier kann sich nicht mehr aufrecht halten. Am 16. Juni ist sein Gewicht 2,97 kg, es stirbt am 17. Mittags, nachdem es mehr wie ein Drittel seines Gewichtes verloren hat.

Die ungünstigen Erfahrungen beziehen sich also auf eine erhebliche Abnahme des Körpergewichtes bei zwei Hunden und Eintritt des Todes während der Fütterung gleichfalls bei zwei Hunden.

Die Abnahme des Körpergewichtes bei Fütterung mit heterogenen Substanzen kann von folgenden Momenten abhängen: 1) die Substanz setzt den Appetit herab und bewirkt eine verminderte Nahrungsaufnahme; 2) die Nahrung wird in gewöhnlicher Menge aufgenommen, aber nicht so gut ausgenutzt; 3) die Nahrung wird ebenso gut, wie vorher aufgenommen und resorbirt, aber die verfütterte Substanz wirkt steigernd auf den Eiweisszerfall nach Art gewisser Gifte, deren hervorragender Typus der Phosphor ist.

Welches Moment war nun in den vorliegenden Fällen das wirksame? Eine verminderte Resorption, mangelhafte Ausnutzung, giebt sich, wenn sie irgend erheblich ist, in einer abweichenden Beschaffenheit der Darmentleerungen zu erkennen. Dem gegenüber steht es fest, dass die Darmentleerungen der Saccharin-Hunde normale Beschaffenheit haben. Dies wird von verschie-

denen Beobachtern, u. A. auch von der französischen Commission selbst berichtet.

Dass das Saccharin nach seinem Uebergang in das Blut nicht steigernd auf den Eiweisszerfall im Körper wirkt, geht mit Bestimmtheit hervor aus einer grossen Zahl von Beobachtungen, in denen das Körpergewicht der Versuchstiere bei zum Theil hohen Dosen Saccharin nicht abnahm, sondern gleichblieb oder sogar stieg.

Der Bericht der Commission selbst führt verschiedene derartige Fälle auf. — Auf S. 311 und 312 findet sich eine einschlägige Beobachtung von Ogier. Von 2 Hunden bekam der eine 2 g Saccharin täglich, der andere 3 g einen Monat lang. Nach Verbrauch von 60 bzw. 90 g wurden sie getötet (der dritte zu dieser Reihe gehörige Hund ist der an Bronchopneumonie zu Grunde gegangene, der vierte ein Controlthier), das Körpergewicht dieser Hunde hatte nicht abgenommen: „Les poids des ces animaux n'ont subi que de faibles variations, ils ont un peu augmenté.“

Es sei hier gleich angeführt, dass die Section dieser des Versuches wegen getöteten Hunde nichts Abnormes ergab und der Bericht über dieselben mit folgenden Worten schliesst: „En résumé la saccharine ne paraît pas avoir exercé d'influence sur la santé de ces animaux.“

Die zweite hierher gehörige Beobachtung der Commission ist folgende (S. 312).

Ein Hund von 5,20 kg Körpergewicht wurde einer regelmässigen Diät unterworfen: 100 g Fleisch, 20 g Fett, 50 g Brod, 200 g Wasser pro Tag. Dazu vom 13. Juni bis 25. Juli täglich 0,3 g Saccharin. Sein Körpergewicht betrug bei Abschluss des Versuches 5,220 kg. Bei diesem Hunde ist ausdrücklich erwähnt „der Appetit blieb normal“.

Auch in der sonstigen Literatur liegen mehrere Angaben vor, welche ein Gleichbleiben oder eine Vermehrung des Körpergewichtes zeigen.

So beobachteten Adducco und Mosso bei einem Hunde von 18,31 kg, der an 10 Tagen Saccharin erhielt (steigende Dosen von 1—5 g), keine Aenderung des Körpergewichtes, bei einem zweiten, sehr abgemagerten Hund stieg dasselbe unter Saccharineinfuhr in 11 Tagen von 16 auf 19 kg. Die gleiche Beobachtung habe ich selbst gemacht (dieses Archiv Bd. 105. S. 53). Ein Hund von 6,65 kg Anfangsgewicht wog nach 11tägiger Darreichung von Saccharin (anfangs 1 g, später 2 g täglich) 7,10 kg.

Die Abnahme des Körpergewichtes kann also nur den Grund haben, dass die Versuchsthiere von der mit Saccharin versetzten Nahrung zu wenig aufnahmen, weil dieselbe abnorm süß und den Thieren widerwärtig war. Der Widerwillen der Thiere gegen die abnorm süsse Nahrung findet sich auch in dem Commissionsbericht ausdrücklich erwähnt. Von den beiden Todesfällen scheidet der eine von vorne herein aus, da er auf einer intercurrenten Krankheit beruht, das andere Thier ist ohne Zweifel verhungert. Dies geht aus der enormen Abnahme des Körpergewichtes hervor. Auch die „Paralyse“ ist sicher keine Wirkung des Saccharins, von dem das Thier wahrscheinlich nur eine minimale Quantität zu sich genommen hat (das Protocoll enthält die Bemerkung: „l'animal mange peu“), sondern nur Terminalerscheinung. Auch einer meiner Versuchshunde verweigerte am 5. Versuchstage die vollständige Aufnahme der Nahrung.

Man könnte es auffallend und nicht glaublich finden, dass die Hunde u. U. eher Hungers sterben, ehe sie sich entschliessen, eine ihnen nicht zusagende Nahrung aufzunehmen. Allein, wer viel Fütterungsversuche an Hunden ausgeführt hat, wird wissen, dass Hunde in dieser Beziehung ausserordentlich capriciös sind: während sie öfters die widerlichsten Substanzen, wie monatealte Faulflüssigkeiten, Indollösung u. s. w. mit ihrer Nahrung ohne Widerstreben aufnehmen, ja mit Behagen verzehren, genügt oft eine geringfügige Aenderung der gewohnten Nahrung, um sie zu einer vollständigen Verweigerung der Futteraufnahme zu veranlassen: mir sind Hunde vorgekommen, die, an gemischte Nahrung gewöhnt, die Aufnahme eines nur aus reinem Fleisch und Fett bestehenden Futters in jeder Form verweigerten, dabei auf's Aeusserste abmagerten und sicher Hungers gestorben wären, wenn man sich nicht ihren Neigungen anbequemt hätte. Manche Hunde fressen nur rohes Fleisch, manche nur gekochtes u. s. w., eine stark süsse Nahrung wird vielfach von ihnen verschmäht und es würde gar keine Schwierigkeit machen, nach dem Princip der Saccharinversuche der französischen Autoren zu demonstrieren, dass der Rohrzucker die Gesundheit in hohem Grade schädigt und unbedingt zu verwerfen ist. — Die französischen Autoren haben vollständig übersehen, dass die genaue Controle der

Nahrungszufuhr eine absolute Bedingung des Versuches ist: versäumt man diese, so weiss man niemals, was Wirkung der zugeführten Substanz als solcher, was Wirkung der ungenügenden Nahrungsaufnahme ist. Diejenigen Versuchsthiere der französischen Autoren, welche bei ihren Saccharinversuchen an Gewicht abnahmen bezw. schliesslich zu Grunde gingen, haben ihr Futter nicht in hinreichender Quantität gefressen, weil es ihnen zuwider war. Die Versuche der Commission an Hunden beweisen also nichts anderes, als dass manchen Hunden durch Saccharin versüßte Nahrung widerwärtig ist. Hierin eine „Wirkung“ des Saccharins zu sehen, erscheint mir absurd. Mindestens gilt ein solcher Schluss nur für Hunde, nicht für Menschen. Niemand wird aus der leicht zu machenden Beobachtung, dass Hunde die widerwärtigsten Faulflüssigkeiten mit Behagen, ja mit Gier verschlingen und gut vertragen, den Schluss ziehen wollen, dass diese auch für den Menschen eine leckere Beigabe bilden müssten. Der umgekehrte Schluss ist nicht um ein Haar berechtigter. Versuche an Thieren haben ihre Grenzen, die in jedem Fall genau erwogen werden wollen, wenn man nicht zu absurdnen Resultaten gelangen will. Wenn man übrigens auch die Uebertragbarkeit der Resultate auf den Menschen zugeben wollte, so würde daraus doch nichts anderes folgen, als dass die ausschliessliche Verabreichung von übermäßig süsser Nahrung schliesslich zum Ekel vor der Nahrung und zu einer ungenügenden Nahrungsaufnahme führt. Eine solche Versuchsanordnung hat aber mit dem gewohnheitsgemässen Genuss süsser Speisen nicht das Geringste zu thun.

Ich wiederhole: man kann durch Versuche an Hunden die Frage entscheiden, ob das Saccharin bei längerer Zufuhr einen schädlichen Einfluss auf die Ernährung ausübt, Voraussetzung dieser Versuche ist aber, dass über das Zureichende der Nahrungsaufnahme an sich kein Zweifel besteht. Die Verkennung dieser Sachlage seitens der französischen Commission ist um so auffallender, als dieselbe über einen in dieser Beziehung äusserst instructiven Versuch verfügt. Einer ihrer Versuchshunde verweigerte die Aufnahme der mit Saccharin versetzten Nahrung gänzlich und erhielt deshalb neben seinem gewöhnlichen Futter Saccharin mit der Schlundsonde, und zwar täglich 0,5 g sechs

Wochen lang. Der Bericht über diesen Versuch schliesst mit den Worten:

„L'état du chien à cette époque est absolument normal.“

Schlagender lässt sich die mangelnde Beweiskraft der Fütterungsversuche der Commission garnicht demonstrieren!

Während also keinerlei beweiskräftige Versuche dafür vorliegen, dass dem Saccharin irgend welche toxische Eigenschaften zukommen, alle einwandfreien Versuche vielmehr übereinstimmend bekunden, dass dieses nicht der Fall sei, ist der Vorwurf, dass das Saccharin beim Menschen Verdauungsstörungen hervorrufen könne, nicht ohne Weiteres zurückzuweisen. Wenn solche bei den zahlreichen Selbstversuchen (Adduco und Mosso, meine Beobachtungen, Mercier) nicht beobachtet worden sind und auch das Urtheil der Kliniker fast durchweg günstig lautet, so liegt andererseits kein Grund vor, an der Richtigkeit der Angabe von Worms zu zweifeln, der bei 3 Diabetikern unter 4 beim Gebrauch des Saccharins (0,1 pro Tag 14 Tage lang) Verdauungsstörungen auftreten sah. Auch Kohlschütter und Elsässer<sup>1</sup>) berichten, dass in dem von ihnen beobachteten Fall eines Diabetikers, der mit Unterbrechungen an 24 Tagen 1 bis 2 g Saccharin einnahm, der Appetit in Folge des andauernd süßen Geschmacks abnahm und die Nahrungsaufnahme sich verringerte. Allerdings ist dabei zu bemerken, dass die von diesen Beobachtern angewendeten Dosen die diätetisch anzuwendenden bedeutend überschritten.

Es liegt sehr nahe, zur Aufklärung dieser Sachlage Verdauungsversuche ausserhalb des Körpers heranzuziehen, wenngleich denselben an und für sich keine entscheidende Bedeutung zukommt.

Derartige Versuche sind bereits von Stutzer, Adduco und Mosso, von mir, sodann von Plugge angestellt, auch von der französischen Commission, auffallender Weise aber vielfach mit abweichenden Resultaten. Es sind namentlich die Versuche von Plugge<sup>2</sup>), welche mich zu einer Wiederholung meiner eigenen Versuche veranlasst haben, in der Absicht, womöglich die

<sup>1</sup>) Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 41. S. 178; citirt nach Gaus.

<sup>2</sup>) Weekbl. von het Nederl. Tijdsch. vor Geneesk. 1888. II. No. 25. (25. Dec.)

Widersprüche aufzuklären, die zwischen diesen Versuchen, zum Theil auch denen der französischen Commission und den meinigen bestehen.

### I. Die Verdauung des Amylum unter dem Einfluss des Saccharins.

Versuche über den Einfluss des Saccharins auf die Fermentwirkung des Speichels sind wohl zuerst von mir<sup>1)</sup> angestellt worden. In denselben war ich zu dem Resultat gelangt, dass das Saccharin sowohl in concentrirter, als auch in fünffach verdünnter Lösung die Einwirkung des Speichel fermentes auf Amylum vollständig aufhebt, dass diese Wirkung aber lediglich als Säurewirkung anzusehen ist, weil sie vollständig verschwindet, sobald man die Mischungen neutralisiert.

Der Schluss, dass das Saccharin nur wegen seines Säurecharakters die Einwirkung des Speichels auf Amylum verhindert, würde nun augenscheinlich eine wesentliche Stütze erfahren, wenn es sich zeigen lässt, dass auch andere organische Säuren diese Wirkung entfalten. Während nun die hemmende bezw. verzögernde Wirkung der Salzsäure, auch in minimaler Concentration durch zahlreiche Beobachter festgestellt ist, habe ich Angaben über die Wirkung organischer Säuren nicht auffinden können und daher einige Versuche darüber angestellt. Ich wählte zu diesen Versuchen Essigsäure, als diejenige Säure, welche am häufigsten zu culinarischen Zwecken angewendet wird, und Weinsäure, weil diese reichlich im Wein vorhanden ist.

Vorher überzeugte ich mich durch einige Versuche mit Verdauungssalzsäure, dass die vorhandenen Angaben über die intensiv hemmende Wirkung der Salzsäure den Thatsachen entsprechen. Die Verdauungssalzsäure war hergestellt durch Verdünnung von 10 ccm officineller Salzsäure auf 1 Liter. Die so hergestellte Salzsäurelösung enthält ungefähr 0,28 pCt. HCl. In Mischungen, welche  $\frac{1}{4300}$  und  $\frac{1}{8600}$  HCl enthielten (1 ccm der verdünnten Salzsäure bezw. 0,5 ccm + 0,5 ccm Wasser auf 10 ccm Stärkekleister und 1 ccm Speichel), war die Wirkung des Speichels vollkommen aufgehoben, bei etwa  $\frac{1}{20000}$  Gehalt an HCl

<sup>1)</sup> Dieses Archiv Bd. 105. S. 48.

war die Wirkung zwar nicht ganz aufgehoben, aber nach 24-stündiger Digestion noch Reste von Amylum durch die Jod-reaction nachweisbar.

Betreffs der Anordnung der Versuche mit den organischen Säuren bemerke ich Folgendes.

Die Mischungen von Stärkekleister und Speichel event. auch Säure befanden sich in Reagensgläsern in einem Wasserbad, dessen Temperatur auf 40—42° gehalten wurde. Jedes Reagensglas war mit einer in der Mischung stehenden Pipette armirt; von Zeit zu Zeit wurde ein Tropfen der Mischung entnommen und mit verdünnter Jodjodkaliumlösung in Berührung gebracht. Wenn man vorher eine Anzahl Tropfen von Jodlösung in regelmässigen Abständen auf einer Porzellanplatte vertheilt, so erfordert der Zusatz eines Tropfens der Mischungen nur eine ganz minimale Zeit, so dass das Zeitintervall, das zwischen der Herausnahme je eines Tropfens aus 3 Mischungen verfliesst, bei einigermaassen schnellem Vorgehen als irrelevant betrachtet werden kann. Ordnet man die Tropfen der Jodlösung auf der Platte in regelmässiger Reihenfolge an, wählt man ferner zu jeder neuen Probenahme aus den untersuchten Mischungen eine neue Reihe und belässt man endlich die entstehenden Mischungen auf der Platte, so erhält man gleichzeitig eine klare Uebersicht über das Fortschreiten des Prozesses. — Diese Anordnung ermöglicht sogar Erythrodextrin, wenn es in nicht zu kleiner Quantität vorhanden ist, neben Amylum zu erkennen: in diesem Fall tritt nehmlich neben der blauen Amylumfärbung die durch das Erythrodextrin bedingte Rothfärbung hervor, wenn der Tropfen einzutrocknen beginnt, doch ist in den vorliegenden Versuchen auf dieses Verhältniss nicht durchgehends geachtet worden. In den später entnommenen Proben ist auch die Zuckerreaction angestellt worden: es genügt hierzu eine äusserst kleine Menge. Da die Zuckerreaction mehr Zeit erfordert, muss man in der entnommenen Probe zunächst die Fermentation durch Erhitzen aufheben.

In der ersten Versuchsreihe wurden gemischt: 8 ccm Stärkekleister (1 g Stärke auf 100 Wasser durch Erhitzen verkleistert; da dabei Wasser entweicht, ist die Lösung etwas mehr wie 1 procentig), 1 ccm einer 1 prozentigen Lösung von Weinsäure bzw. Essigsäurehydrat bezw. Saccharin und 1 ccm Speichel. Alle Mischungen enthielten somit 1 p. M. Säure. Da das Saccharin sehr schwer löslich ist, so musste die 1 prozentige Saccharinlösung heiss zugesetzt werden; das Abmessen der Saccharinlösung war so allerdings nicht mit aller Genauigkeit zu erreichen.

Die nachfolgende Tabelle giebt das Verhalten der Mischungen nach bestimmten Zeitintervallen an. + bedeutet positiven,

O negativen Ausfall der Reaction. Strich, dass auf dieses Verhalten nicht geachtet ist.

Angabe der Mischung.	Amylum.	Erythrodextrin.	Zucker.	Zeit der Probenahme.
Controle . . . .	0	0	+	5 Minuten nach Beginn des Versuchs.
Essigsäuremischung	+	—	—	
Weinsäuremischung	+	—	—	
Saccharinmischung	+	—	—	
Essigsäure . . . .	+	—	+ schwach	1 Stunde nach u. s. w.
Weinsäure . . . .	+	—	0	
Saccharin . . . .	+	—	0	
Essigsäure . . . .	0	+	+ stark	2 Stunden nach u. s. w.
Weinsäure . . . .	+	—	0	
Saccharin . . . .	+	—	0	
Essigsäure . . . .	0	0	+ stark	24 Stunden nach u. s. w.
Weinsäure . . . .	+	+	+ Spur	
Saccharin . . . .	+	+	+ schwach	

Eine zweite Versuchsserie hatte dasselbe Resultat mit der geringfügigen Abweichung, dass 1) in der Essigsäuremischung schon nach einer Stunde kein Amylum mehr nachweisbar war, sondern Erythrodextrin, 2) in der Saccharinmischung schon nach 1 Stunde eine Spur von Zucker.

Es ergiebt sich also zunächst: 1) dass auch organische Säure hemmend wirke; 2) dass die hemmende Wirkung eine sehr verschiedene ist: am wenigsten hemmt die Essigsäure, am stärksten die Weinsäure, das Saccharin steht in der Mitte. Die stärker hemmende Wirkung der Weinsäure kommt umso mehr in Betracht, als die Acidität einer 1 prozentigen Essigsäurelösung grösser ist, wie die einer 1 prozentigen Weinsäurelösung. Die Acidität hängt ab von der Grösse des Molekulargewichts: je kleiner dieses, um so grösser die Acidität einer Lösung von bestimmter Concentration. Da das Molekulargewicht der Essigsäure 60 ist, das der Weinsäure, als einbasische Säure berechnet, 75, so ist eine 1 prozentige Lösung von Essigsäure saurer, als eine ebensolche Weinsäurelösung. Die hemmende Wirkung der Säure hängt also nicht von der Acidität, der Grösse des Molekulargewichts ab, sondern von der Natur der Säure. — Es scheint mir nicht ohne Interesse zu sein, dass diejenige Säure, welche am meisten zu culinarischen Zwecken dient, die Verzuckerung am wenigsten hemmt. Die genauere Verfolgung dieser Verhältnisse ist von einem meiner Schüler in Angriff genommen worden.

In einer zweiten Versuchsreihe wurde Weinsäure und Saccharin mit Hülfe verdünnter Lösungen noch etwas genauer verglichen. Es wurde angewendet Saccharinlösung 1:250 und 1:500, Weinsäure von derselben Concentration. Alle Mischungen enthielten 8 ccm Stärkekleister, 1 ccm Säurelösung, 1 ccm Speichel. Die Concentration der Säure war also in Mischung I 1:2500, in II 1:5000. Die Resultate sind in folgender Tabelle zusammengestellt.

Art der Mischung.	Amylum.	Erythrodextrin.	Zucker.	Zeit der Digestion.
Controle . . .	0	0	+	
Saccharin I . . .	+	—	—	
Weinsäure I . . .	+	—	—	
Saccharin II . . .	0	0	+	
Weinsäure II . . .	+	—	—	
Saccharin I . . .	+	—	+ Spur	
Weinsäure I . . .	+	—	—	
Saccharin II . . .	0	0	+	
Weinsäure II . . .	+	—	+ Spur	
Saccharin I . . .	0	+	+	
Weinsäure I . . .	+	0	+	
Saccharin II . . .	0	0	+	
Weinsäure II . . .	+	+	+	
Saccharin I . . .	0	0	+ stark	
Weinsäure I . . .	+	0	+ schwach	
Saccharin II . . .	0	0	+ stark	
Weinsäure II . . .	0	+	+ zieml. stark	
Weinsäure I . . .	+	—	+	
Weinsäure II . . .	0	0	+ zieml. stark	

Daraus geht hervor, dass Saccharin in einer Concentration von 1:5000 kaum noch hemmend gewirkt hat, Weinsäure in gleicher Concentration dagegen sehr erheblich.

Im Hinblick auf die praktische Bedeutung der hemmenden Wirkung des freien Saccharins schien es mir noch von Interesse, eine Saccharinlösung von 1:500 (ihrer Süßigkeit nach etwa einer halbgesättigten Zuckerlösung gleichzusetzen) mit der eines sauren Weins zu vergleichen. Ich wählte hierzu einen billigen, aber noch recht gut trinkbaren Moselwein. Die Einzelheiten des Versuches kann ich hier wohl übergehen; es zeigte sich, dass der Moselwein mindestens ebenso stark hemmend wirkt, wie eine Saccharinlösung von 1:500: in einer Mischung von 5 ccm Stärkekleiste, 5 ccm Wein und 1 ccm Speichel war noch nach 24 Stunden Amylum nachweisbar. In stärkerer

Verdünnung erwies sich der Wein stärker hemmend, als eine Saccharinlösung 1:500, denn in einer Mischung von 5 ccm Stärkekleister, 4 ccm Wasser, 1 ccm Wein, 1 ccm Speichel war noch nach 24 Stunden Amylum vorhanden, während eine gleiche Mischung, die statt 1 ccm Wein einen Cubikcentimeter der genannten Saccharinlösung enthielt, nach 1 Stunde weder Amylum noch Erythrodextrin gehalt zeigte (vergl. die Tab. II).

Somit unterliegt es keinem Zweifel, dass die hemmende, bezw. verzögernde Wirkung des Saccharins eine Säurewirkung ist, und dass manchen sauren Nahrungs- und Genussmitteln diese Wirkung in höherem Grade zukommt, wie ziemlich concentrirter Saccharinlösungen.

Meine Angabe, dass das Saccharin in neutraler Lösung ohne Einfluss auf die Zuckerbildung sei, schliesst sich indessen Plugge nicht an. Plugge konnte zwar bestätigen, dass in dem Gemisch von Amylum und Speichel, wenn es neutralisiertes Saccharin enthält, sich ebenso schnell durch Reactionen nachweisbarer Zucker bildet, wie in der saccharinfreien Controlmischung, dennoch aber machte sich in seinen Versuchen ein Unterschied zwischen der saccharinfreien und der saccharinhaltigen Mischung bemerkbar. Während in der saccharinfreien Mischung, schon (?Vf.) nach 4stündiger Digestion durch die Jodreaction kein Amylum mehr nachweisbar war, war dieses in der saccharinhaltigen Mischung erst nach 24 Stunden der Fall. Demnach müsste man dem Saccharin doch einen specifisch verzögernden Einfluss auf die Amylumverdauung zuerkennen, der sich auf die Vollständigkeit der Umsetzung erstreckt.

Ich habe daraufhin auf's Neue Versuche hierüber mit käuflichem löslichen Saccharin angestellt, und bin dabei zu einem der Plugge'schen Angabe diametral widersprechenden Resultat gelangt.

Zu allen Versuchen diente Stärkekleister, welcher aus 1 g Amylum und 100 ccm destillirtem Wasser gekocht war; es kamen stets 10 ccm dasselben zur Anwendung, die also etwas mehr, als 0,1 g Amylum entsprechen.

Eine erste Versuchsreihe war folgende. Zwei Portionen von je 10 ccm Stärkekleister wurden einerseits mit 2 ccm Wasser versetzt, andererseits mit 2 ccm 1 procentiger Saccharinlösung

= 0,02 Saccharin. Zu jeder Mischung kam 1 ccm eines auf das doppelte bis dreifache mit Wasser verdünnter Speichel. (Concentration der Saccharinmischung = 1 : 650.) Die Zuckerbildung erfolgt unter diesen Umständen äusserst schnell, man kann fast sagen „momentan“. Hat der Stärkekleister annähernd Körpertemperatur oder etwas darüber, so wird die Mischung zusehends klar, sobald man sie einmal durchgeschüttelt hat, und giebt schöne Trommer'sche Proben. Aber nicht allein die Zuckerreaction bekommt man immer schon, sobald man nur einmal durchgeschüttelt hat, sondern auch das Amylum ist um diese Zeit in der Regel schon vollständig verschwunden, d. h. man bekommt bei Zusatz von Jodlösung keine Blaufärbung mehr, sondern die rein rothe Färbung, welche dem Erythrodextrin zukommt. So schnell ich auch zu Werke gehen mochte, gelang es doch unter diesen Verhältnissen, vorausgesetzt, dass die Mischungen 40° warm sind, sehr häufig nicht mehr, nach einmaligem Umschütteln noch eine Amylumreaction zu erhalten, ja bei Anwendung von 1 ccm unverdünntem Speichel gelang es fast niemals. Das Verhalten der saccharinhaltigen und saccharinfreien Mischungen war vollständig identisch. Es ist mir ganz unerklärlich, wie Plugge ein Ausbleiben der Amylumreaction mit Jod, das nach meinen Beobachtungen längstens 1 Minute erfordert, erst nach 4stündiger, in den saccharinhaltigen Mischungen gar erst nach 24stündiger Digestion beobachten konnte. Es versteht sich von selbst, dass die in der beschriebenen Weise angeordneten Versuche mehrmals wiederholt wurden.

In einer zweiten Versuchsreihe gelangte das 5fache an Saccharin zur Anwendung. Die Mischungen hatten folgende Zusammensetzung: a) 10 ccm Stärkekleister, 1 ccm Wasser, 1 ccm des auf die Hälfte bzw. ein Drittel verdünnten Speichels; b) 10 ccm Stärkekleister, 1 ccm Saccharinlösung = 0,1 Saccharin, 1 ccm verdünnter Speichel. Die Concentration des Saccharins in der Mischung war somit = 1 : 120.

Wiederum war die Zuckerbildung fast momentan, das Verschwinden des Amylum (Ausbleiben der Jodreaction) rapid, ein Unterschied zwischen a und b nicht vorhanden.

Es war nun noch denkbar, dass der Einfluss des Saccharins vielleicht nur bei sehr geringem Fermentgehalt der Lösung hervortreten möchte. In einer dritten Versuchsreihe wurde daher

ebenfalls 1 ccm 10 prozentiger Saccharinlösung auf 10 ccm Stärkekleister angewendet, jedoch nicht 1 ccm, sondern nur 1 Tropfen eines auf  $\frac{1}{3}$  verdünnten Speichels zugesetzt. Nunmehr verlief natürlich die Umsetzung sehr viel langsamer: Zuckerbildung war nach 5 Minuten langer Digestion (bei 40—42°) nachweisbar, nach 12 bis 15 Minuten war die Amylyse beendet, d. h. Zusatz von Jodlösung bewirkte keine Blaufärbung mehr, sondern Violet- bis Rothfärbung. Auffallender Weise verlief die Umsetzung in der saccharinhaltige Mischung stets etwas schneller, wie in der saccharinfreien.

Um diesen Punkt genauer zu eruiren, war es nothwendig, mit stärker verdünntem Speichel zu arbeiten. Frischer Speichel wurde auf das 20fache verdünnt. Der Amylumkleister war der gewöhnlich benutzte, ungefähr 1 : 10, die Saccharinlösung 10 prozentig. Jede Mischung enthielt 10 ccm Stärkekleister, 1 ccm Saccharinlösung (= 0,1 Saccharin), 1 ccm verdünnten Speichel, bezw. die saccharinfreie Mischung statt der Saccharinlösung Wasser. In zahlreichen Versuchen, die in dieser Form angestellt wurden, konnte ausnahmslos constatirt werden, dass die Umsetzung in den saccharinhaltigen Mischungen etwas schneller verlief. Nach durchschnittlich 5 Minuten gab die saccharinfreie Mischung mit Jodlösung intensive Blaufärbung, die saccharinhaltige schmutzig-violette Färbung; nach 30 Minuten (vom Beginn des Versuches an gerechnet) war in der saccharinfreien Mischung immer noch Erythrodextrin zu constatiren (Rothfärbung mit Jod), während die saccharinhaltige kaum noch eine Spur von Färbung mit Jod annahm. In der Idee, dass der befördernde Einfluss des Saccharins in stärkeren Lösungen noch mehr hervortreten möchte, wurden Mischungen hergestellt, die 5 pCt. Saccharin enthielten: auch hierbei war eine befördernde Wirkung zu erkennen, jedoch nicht stärker, wie in der schwachen Lösung.

Praktisch kommt der unzweifelhaft befördernde Einfluss des löslichen Saccharins in Concentration von 1 : 120 nicht in Betracht. Lösungen von 1 : 650 und 1 : 1200 liessen keinen befördernden Einfluss mehr erkennen.

Eine Erklärung dafür, warum meine Versuchsergebnisse von denen Plugge's vollständig abweichen, vermag ich nicht zu geben; ich möchte aber doch noch einmal darauf hinweisen, dass in Plugge's Versuchen die Umsetzung überhaupt ausserordentlich langsam verlief, dass sie Stunden und Tage erforderte, während sie bei mir — abgesehen von den Fällen, in denen der Speichel in 20facher Verdünnung zur Anwendung kam — in etwa einer Viertelstunde abgelaufen war. Dabei ist in Plugge's Versuchen, wenn ich das holländische Original richtig verstehe,

das Verhältniss zwischen Amylum und Speichel durchaus nicht ungünstiger wie in den meinigen, nehmlich 0,5 g Amylum, 100 Wasser, 2 ccm frischer Speichel; während in meinen Versuchen, wenn ich die Mischungen auf 100 ccm umrechne, 1 g Amylum, 100 Wasser und 0,5 ccm Speichel (nur in den ersten Versuchsreihen 3,3 ccm) zur Anwendung kam. Plugge muss also einen besonders wenig wirksamen Speichel vor sich gehabt haben oder einen unvollständig gequollenen Stärkekleister. Auf die geringe Temperaturdifferenz — bei Plugge 37—38° C, bei mir 40 bis 42 — kann die Abweichung in den Resultaten nicht bezogen werden.

Die französische Commission ist zu einem ähnlichen Resultat gelangt, wie ich. Es heisst im Resumé der Versuche von Loyer (p. 303): „La saccharine en solutions très étendues (1 à 2 p. 100) ralentit énergiquement l'action de la salive sur l'amidon. Si la salive à été neutralisée par du bicarbonate de soude, le ralentissement n'existe pas d'une façon appréciable.“

Was den zweiten Factor der Stärkemehlverdauung, das saccharificirende Ferment des Pankreas betrifft, so habe ich für dieses gleichfalls schon früher angegeben, dass die Wirkung des wässrigen Pankreasauszuges auf Amylum durch Saccharin ebenso gehindert wird, wie die des Speichels, dass aber auch diese Wirkung dem Saccharin lediglich wegen seiner sauren Reaction zukommt. Die französischen Autoren sind zu demselben Resultat gekommen, und auch Plugge stimmt hinsichtlich des Pankreas vollständig mit mir überein. Ein specifischer Einfluss des Saccharins auf das amyloytische Pankreasferment wird also von keiner Seite angenommen.

Wollte man den Gebrauch des Saccharins seiner schwachen Säurewirkung wegen widerrathen, so muss dasselbe consequenter Weise auch für alle anderen sauren Nahrungs- und Genussmittel geschehen und mit noch viel grösserem Recht, da die durch das Saccharin etwa eingeführte Säure an Menge nicht in Betracht kommt gegenüber der Essigsäure des Essigs und der Acidität des Weins, ja müsste consequenter Weise bemüht sein, die Secretion der Salzsäure des Magensaftes möglichst zu hintertreiben, da anorganische Säuren die Amylolyse unvergleichlich stärker behindern, wie organische. Uebrigens wird das Saccharin

jetzt wohl ganz überwiegend in der löslichen Form zur Anwendung gebracht.

Es liegt somit nicht der geringste Grund zu der Annahme vor, dass das Saccharin in den Dosen, wie sie für die praktische Verwendung in Betracht kommen, die Verwerthung des Stärkemehls im Körper irgendwie behindert. Wenn der Bericht der französischen Commission zu dem entgegengesetzten Resultat kommt, so zeigt dieses nur, dass die Commission die im Körper herrschenden besonderen Bedingungen nicht genügend in Betracht gezogen hat.

## II. Der Einfluss des Saccharins auf die Verdauung des Eiweiss.

Stutzer hatte in seinen Versuchen gefunden, dass der Zusatz von Saccharin die Verdauung der in Brod, Cocosnusskuchen und Fleischmehl enthaltenen Eiweisskörper entweder gar nicht, oder nur in ganz verschwindend geringem Grade ungünstig beeinflusst. Die bei der Verdauung unverdaut gebliebenen Eiweissreste waren entweder ganz gleich gross ohne und mit Saccharinzusatz, oder in letzterem Falle nur ein Minimum grösser. In Uebereinstimmung damit ergaben meine Versuche (a. a. O. S. 49), dass frisches Blutfibrin von künstlichem Magensaft gleich gut aufgelöst wird, möchte zur Herstellung der Verdauungslösung Wasser verwendet werden, oder eine halbgesättigte Saccharinlösung, weiterhin, dass die Producte der Verdauung, beurtheilt nach der Quantität der in Lösung gegangenen Substanz und nach ihrer Einwirkung auf die Polarisationsebene in beiden Fällen vollkommen übereinstimmt; ich schloss daraus, dass das Saccharin die Pepsinverdauung nicht im Geringsten störe.

Zu wesentlich anderen Resultaten gelangte sowohl Plugge, als auch die Beobachter der französischen Commission. Allerdings ist der Unterschied nicht so sehr erheblich in denjenigen Versuchen, in denen als Object des Verdauungsversuches gleichfalls Fibrin gewählt wurde.

Plugge sagt (l. c. 574), nachdem er über den störenden Einfluss des Saccharins bei der Verdauung von hartgekochtem Eiweiss berichtet hat, dass die Resultate der Versuche mit Fibrin nicht so deutlich gewesen seien, wie die mit hartgekochtem

Eiweiss („niet zoo sprekend als die met hardgekookt eiereiwitt“). Die Berichterstatter der Commission haben Versuche mit Fibrin, wie es scheint, nicht angestellt. Der Bericht citirt aber S. 308 einige von Kögler angestellte und von C. Paul in einer Sitzung der Academie de médecine mitgetheilte Versuche, nach welchen Fibrin in den saccharinhaltigen Mischungen wesentlich schwerer verdaut wird. Zahlenangaben sind hierüber nicht gemacht.

Plugge meint nun, dass mir die störende Wirkung des Saccharins entgangen sei, weil ich zuviel Pepsin zu den Mischungen genommen hätte und sieht hierin einen Fehler meiner Versuche. Diesen Einwand kann ich als berechtigt nicht anerkennen, ich bin vielmehr der Meinung, dass man in jedem Fall bestrebt sein muss, die künstliche Verdauungsmischung so wirksam wie möglich zu machen, und zwar darum, weil eine künstliche Verdauungsmischung in jedem Falle, auch dem günstigsten, immer noch weit zurücksteht hinter den Verhältnissen der natürlichen, normalen Verdauung. Die fortdauernde Bewegung des Magens, die fortdauernde Resorption der gebildeten Verdauungsproducte, die während des Verdauungsvorganges andauernde Secretion von Salzsäure und Pepsin begünstigen den Verdauungsprozess im Magen so sehr, dass dagegen auch die wirksamste künstliche Verdauungsflüssigkeit gar nicht aufkommt.

Die Erklärung für die Differenz in den Resultaten bei Anwendung desselben Eiweisskörpers — Fibrin — liegt meines Erachtens vielmehr in der Verschiedenheit der angewendeten Quantitäten Saccharin. Eine halbgesättigte Saccharinlösung, wie ich sie anwendete, enthält meinen Bestimmungen nach nur etwa 1:1300 Saccharin, dagegen wendete Kögler 2:1000 an; bei Plugge findet sich über diesen Punkt keine Angabe, jedoch lässt sich annehmen, dass er dieselben Concentrationen angewendet hat, wie beim hartgekochten Eiweiss, nehmlich 1:2000 bis 1:125. Welche der gewählten Concentrationen den normalen Verhältnissen beim Menschen mehr entspricht, mag hier unerörtert bleiben, da das Fibrin als Verdauungssubstrat beim Menschen überhaupt nicht im Betracht kommt, stärkere Concentrationen wie 1:500 dürften indessen im Magen des Menschen kaum vorkommen, da dieses Verhältniss hinsichtlich des süßen Geschmackes etwa einer halbgesättigten Zuckerlösung entspricht.

Versuche mit einem anderen Eiweissmaterial als dem Fibrin hatte ich nicht ausgeführt; ich muss zugeben, dass eine Ergänzung nach dieser Richtung sehr wünschenswerth war, da Fibrin nicht zur menschlichen Nahrung dient, und eine Verallgemeinerung vom Fibrin auf das Eiweiss der Nahrung überhaupt doch nicht ohne Weiteres zulässig erscheint. Auch die Versuche von Stutzer sind nach dieser Richtung hin nicht als ausreichend anzuerkennen: das Brod ist ungeeignet, weil es zu wenig Eiweiss enthält, Cocosnussmehl dient nicht zur menschlichen Nahrung und enfettetes Fleischpulver doch nur ganz ausnahmsweise.

Um möglichst vergleichbare Resultate zu erhalten, benutzte ich gleichfalls hartgekochtes, fein gehacktes und möglichst gleichmässig gemischtes Eiereiweiss. Ausser dem gehackten Eiweiss kamen in meinen Versuchen noch folgende Materialien zur Anwendung: 1) Verdauungssalzsäure bestehend aus einem Gemisch von 10 ccm officineller Salzsäure (1,12 spec. Gew. etwa 25 pCt. HCl) auf 1 Liter Wasser (ungefährer Gehalt an HCl 2,80 im Liter). 2) Saure Pepsinlösung: 5 g Pepsin von Finzelberg in Andernach a. Rh. durch Auswaschen mit Wasser von Milchzucker befreit, dann mit Wasser und 1 ccm officineller Salzsäure auf 100 ccm 20 Stunden digerirt, durch trockenes Filter filtrirt. 3) Lösung von neutralem Saccharin 10procentig.

Folgende Mischungen wurden angesetzt:

Bezeichnung	Eiweiss	Verdauungssalzsäure	Pepsinlösung	Wasser	Saccharinlösung	entsprechend Saccharin	Concentration des Saccharins.
	g	ccm	ccm	ccm	ccm		
A	10	86	4	10	0	0	0
B	10	86	4	10	0	0	0
C	10	86	4	9	1	0,1	1 : 1000
D	10	86	4	7,5	2,5	0,25	1 : 400
E	10	86	4	5	5	0,5	1 : 200
F	10	86	4	0	10	1,0	1 : 100
G	10	86	4	10	0	1 g Saccharin in Substanz	1 : 100
H	10	86	8	6	0	0	0
J	10	86	8	5	1	0,1	1 : 1000

Die Mischungen waren, wie man sieht, so gewählt, dass ihr Volumen, abgesehen vom Eiweiss, stets 100 ccm betrug.

Nach 7 stündiger Digestion bei 40—42° war in A B C und J alles bis auf einen kleinen Rest gelöst und zwar war dieser Rest in A und B nicht grösser, wie in H. Die Quantität von 4 ccm meiner Pepsinlösung = 0,2 g käuflichen Pepsin war also ausreichend zur Verdauung. Ebenso erschien die ungelöst geblie-

bene Quantität auch in C und J nicht grösser, wie in A und B, eine Behinderung der Verdauung durch Saccharin in der Concentration 1 : 1000 war also nicht zu constatiren. Etwas grösser war der Rückstand nach 7 Stunden in D: in einer Concentration von 1 : 400 hatte also das Saccharin schon etwas hemmend gewirkt. Sehr erheblich war der Rückstand in E, F, G und zwar auch nachdem die Digestion 24 Stunden gedauert hatte; alle übrigen Proben waren nach dieser Zeit fast vollständig klar. Das Saccharin hat also in der Concentration 1 : 100 und 1 : 200 eine entschieden hemmende Wirkung ausgeübt. Diese Wirkung kann nicht etwa davon herrühren, dass die Verdauungssalzsäure durch das im neutralen Saccharin enthaltene Natron zum Theil gebunden war. Dagegen sprechen folgende Gründe: 1) auch die Mischung F, welche das meiste Saccharin-Natron enthielt, reagirte noch stark sauer, 2) auch in der Mischung G war die Verdauung stark verzögert, obwohl hier nicht Saccharin-Natron angewandt war, sondern freies Saccharin in Substanz, 3) endlich änderte die Zufügung von je 1 ccm Salzsäure zu E und F und Fortsetzung der Digestion nichts an dem Befund.

Dasselbe Resultat ergiebt sich, wenn man für die Beurtheilung der Verdauung einen anderen Maassstab anwendet, dieselbe nicht beurtheilt nach der Quantität des gelösten, sondern nach der Quantität des peptonisirten Eiweiss. Es handelt sich bei dieser Versuchsanwendung also darum, sämmtliches unveränderte, d. h. unter gewissen Bedingungen durch Siedehitze coagulirende Eiweiss auszuschliessen.

Zu dem Zweck wurde folgendermaassen verfahren.

Nachdem die Digestion 22 Stunden gedauert hatte, wurde die erhaltene Lösung sammt dem noch ungelöst gebliebenen Rest unter Herstellung genau neutraler Reaction zum Sieden erhitzt, die Flüssigkeit nach dem Erkalten auf 150 ccm aufgefüllt, durch ein trocknes Filter filtrirt, vom Filtrat 25 ccm =  $\frac{1}{6}$  abgemessen und darin der N bestimmt, hieraus durch Multiplication mit 6,25 das peptonisirte Eiweiss berechnet. Das angewendete zerhackte Eiweiss enthielt 2,073 pCt. N = 12,952 pCt. Eiweiss. Die angewandte Pepsinlösung enthielt 0,0991 pCt. N, somit die jeder Versuchsmischung zugesetzte 4 ccm Pepsinlösung rund 0,005 N.

Die Mischung I enthielt 10 g Eiweiss, 95 ccm Wasser, 1 ccm Salzsäure von 1,12 spec. Gew., 4 ccm Pepsinlösung.

Die Mischung II: dasselbe + 0,22 g lösliches Saccharin.

Nach 22stündiger Digestion enthielt die Controlmischung I nach Ausschliessung alles noch coagulirbaren Eiweisses 1,9424 N; hiervon ab für die Pepsinlösung 0,005 = 1,9374 N = 12,1087 Albumosen und Pepton, somit verdaut 93,5 pCt.

Die Mischung II enthielt 1,7505 N, hiervon ab 0,005 N für die Pepsinlösung, ferner 0,0145 N für den im Saccharin enthaltenen N = 1,7310 N = 10,819 Albumosen und Pepton. Somit sind peptonisiert 83,8 pCt. des angewendeten Eiweiss.

Setzt man die im Controlversuch peptonisierte Quantität = 100, so sind unter Saccharineinfluss peptonisiert 89,33.

Das Saccharin stört demnach die Eiweissverdauung in schwacher Concentration in geringem Grade, in stärkerer Concentration erheblich. Im Allgemeinen stimmt dieses Resultat mit den Angaben von Plugge, sowie andererseits mit den in dem Bericht der französischen Commission aufgeführten Versuchsergebnissen von Paul Loyer, G. Pouchet und Kügler überein, in den Einzelheiten finden sich allerdings Unterschiede, doch ist es bei der Uebereinstimmung des Gesammtresultates von keinem Interesse, darauf näher einzugehen, dagegen erschien mir noch die Frage einer Prüfung werth, von welchem Bestandtheil des käuflichen Saccharins die hemmende Wirkung abhängt, ob von der Parasulfaminbenzoësäure oder von dem eigentlichen, durch Umkristallisiren rein zu erhaltenden Anhydrid vom Schmelzpunkt 212°. Es wurde daher noch eine Versuchsreihe angestellt, welche gleichzeitig dazu dienen sollte, nochmals den Einfluss kleiner Mengen des schwer löslichen freien Saccharins zu prüfen.

Die angesetzten Mischungen waren folgende:

Bezeichnung.	Eiweiss. g	Verdauungs- salzsäure. ccm	Pepsin- lösung. ccm	Zusatz.	
A	10	96	4	0	
B	10	96	4	0,1	käufliches Saccharin.
C	10	96	4	0,25	-
D	10	96	4	0,25	Parasulfaminbenzoësäure.
E	10	96	4	0,25	reines Saccharin.

Nach 7stündiger Digestion war in A und B die Verdauung gleich gut vorgeschritten, d. h. nur wenig ungelöst geblieben (die Auflösung erfolgte in dieser Versuchsreihe nicht ganz so gut, wie in der ersten), in den anderen Proben war ein ansehnlicher Rückstand ungelöst: dem Anschein nach war derselbe am grössten in E; etwas weniger in C, erheblich weniger in D. Die hemmende Wirkung des käuflichen Saccharins hängt also von beiden Factoren ab.

Ueber die Natur der hemmenden Wirkung hat Pouchet die Vermuthung ausgesprochen, dass bei derselben die Schwerlöslichkeit des Saccharins in Betracht komme. Pouchet sagt (l. c. p. 307):

„Il est à remarquer que, pour les mélanges renfermant une assez forte proportion de saccharine, cette substance, insoluble dans le véhicule dont la quantité se trouvait insuffisante en égard à sa solubilité, était déposée à la surface de l'albumine et adhérente aux fragments, ce qui a dû probablement influencer davantage l'empêchement à la peptonisation.“

Während hier aber mehr von einer mechanischen Behinderung die Rede ist, führt Gans<sup>1)</sup> die störende Wirkung darauf zurück, dass das Saccharin als feinpulvrig Substanz Pepsin mechanisch niederreisst und so die verdauende Fähigkeit der Verdauungsflüssigkeit vermindert. Gans beruft sich zunächst auf das bekannte Factum, dass die Fermente überhaupt durch Niederschläge mitgerissen werden, dieses sogar ein gewöhnliches Verfahren zur Darstellung der Fermente ist. Weiterhin führt Gans einen Versuch an, welcher zeigt, dass in der That das Saccharin beim Schütteln mit Verdauungsflüssigkeit Pepsin auf sich fixirt, so dass es nachher in dem Niederschlag nachgewiesen werden kann. Ich bezweifle nicht, dass ein solcher Vorgang statthaben kann und für die störende Wirkung grosser Dosen in Betracht kommt, allein er erklärt die störende Wirkung nicht vollkommen, denn das Saccharin stört die Auflösung des Eiweiss und die Peptonisation desselben — wenn auch nur in geringem Grade — auch dann, wenn man es in löslicher Form und in so kleinen Mengen zusetzt, dass es nach Maassgabe der Löslichkeitsverhältnisse bei 40° nicht durch die Salzsäure der Mischung zur Ausscheidung gebracht werden kann. Für diese sehr ge-

<sup>1)</sup> Berl. klin. Wochenschr. 1889. No. 13.

ringen Grade der Störung wird man nicht umhin können, eine specifische Wirkung des Saccharins anzunehmen. Gans hat freilich in diesem Falle keine verzögernde Wirkung beobachtet, befindet sich damit aber im Widerspruch mit allen anderen Autoren. Die Ursache für diese Abweichung liegt vielleicht in der äusserst geringen Quantität des von ihm angewendeten Albumins (hartgekochtes Eiweiss), nehmlich 0,02 g auf 10 ccm Verdauungsflüssigkeit, also 0,2 g auf 100 ccm, während Plugge 5 g auf 100 Flüssigkeit anwendete, Pouchet und ebenso ich in den soeben beschriebenen Versuchen 10 g. Es ist wohl möglich, dass bei Anwendung so geringer Quantität Albumin die störende Wirkung des gelösten Saccharins nicht mehr hervortritt.

Ehe ich auf die Frage eingehe, ob die in den Versuchen ausserhalb des Körpers beobachtete Störung der Pepsinverdauung für den lebenden Organismus in Betracht kommt, seien noch einige Worte über die Beeinflussung der Darmverdauung gesagt.

Die Auflösung des Eiweiss durch den natürlichen Darmsaft wird nach Gans nicht beeinflusst durch Saccharin-Natron, wohl aber durch freies Saccharin. Gans bezieht auch diese Störung auf die Ausfällung von Trypsin, vielleicht kommt auch die saure Reaction des freien Saccharins in Betracht.

Ein Einfluss des neutralen Saccharins auf die Trypsinverdauung findet nicht statt, wie folgender Versuch zeigt.

Zu 2 Portionen alkalisirtem Chloroformwasser<sup>1)</sup> von je 100 ccm (500 ccm Chloroformwasser, 1 ccm concentrirte Lösung von kohlensaurem Natron) wurden 2 g Pankreaspulver (die getrocknete Drüse vom Rind mit Alkohol und Aether behandelt, dann gepulvert) hinzugesetzt, nach 1stündiger Digestion bei 40° durch trockene Filter filtrirt, zu Portion A alsdann noch 5 ccm Wasser, zu B 5 ccm 10procentiger Saccharinlösung = 0,5 g Saccharin hinzugesetzt. Mit jeder der so erhaltenen Flüssigkeiten werden 5 g hartgekochtes Hühnereiweiss in Glasstöpselflaschen digerirt. Nach 20 Stunden war in beiden Portionen ein geringer, anscheinend gleicher Rückstand geblieben. Das Gewicht desselben betrug nach dem Abfiltriren, Auswaschen, Trocknen bei A 0,0916 g, bei B 0,960 g. Die Lösung war in beiden Fällen leicht

<sup>1)</sup> Statt Wasser wurde Chloroformwasser genommen zur Verhütung der Fäulniss.

gelblich gefärbt, etwas opalisirend, gab intensive Biuretreaction und lieferte beim Eindampfen Leucin und Tyrosin.

### III. Beeinträchtigt das Saccharin die Assimilation des Eiweiss?

Lässt sich somit ein störender Einfluss des Saccharins auf die Pepsinwirkung nicht in Abrede stellen, so erhebt sich nunmehr die Frage, ob diese Störung für den Organismus thatsächlich in Betracht kommt. Zur Würdigung dieses Einflusses müssen wir uns, abgesehen von der Beobachtung am lebenden Organismus selbst, die Frage vorlegen, ob nicht andere, allgemein übliche Genussmittel ähnliche störende Wirkungen zeigen. Die Angaben hierüber in der Literatur sind nun in der That äusserst zahlreich. Es mögen einige herausgegriffen werden.

Buchner<sup>1)</sup> stellte unter R. Fleischer's Leitung fest, dass Bier und Wein in Versuchen ausserhalb des Körpers die Verdauung ganz ausserordentlich stören. Während in der Controlmischung das Eiweiss in 6—7 Stunden verdaut war, war dieses in der zur Hälfte aus Bier bestehenden Mischung erst nach 20 bis 34 Stunden der Fall. In mit Salzsäure und Pepsinlösung versetztem Weisswein wurden bei einem Volumen der Flüssigkeit von 20 ccm 0,1 g gekochtes Hühnereiweiss in 24 Stunden nicht verdaut, bei Rothwein in 36 Stunden nicht; die Süssweine wirkten noch weit mehr störend: „Marsala“ liess mit dem gleichen Volumen Wasser verdünnt, die Verdauung in 72 Stunden nicht zu Stande kommen, während die Controlprobe in 6 bis 7 Stunden verdaut war. — Dasselbe ist für den Alkohol von verschiedenen Seiten constatirt worden, u. A. von Kretschy<sup>2)</sup>, Buchner, Schellhaas<sup>3)</sup>, Schütz<sup>4)</sup>, Bikfalvi<sup>5)</sup>, Klikowicz<sup>6)</sup>.

Für den Wein liegen quantitative Angaben über den Umfang der Störung (abgesehen von der zeitlichen Verzögerung) nicht vor. Es schien mir von Interesse, die Wirkung eines

<sup>1)</sup> Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 29. S. 537.

<sup>2)</sup> Ebendas. Bd. 18. S. 527.

<sup>3)</sup> Maly's Jahresber. f. 1885. S. 271.

<sup>4)</sup> Prager med. Wochenschr. 1885. No. 20.

<sup>5)</sup> Maly's Jahresber. f. 1885. S. 273.

<sup>6)</sup> Dieses Archiv Bd. 102. S. 360.

sauren Weins mit der einer Saccharinlösung 1:500 zu vergleichen. Saurer Wein — Moselwein — wurde gewählt, weil er nach den Angaben Buchner's die Verdauung noch am wenigsten stört. Die Pepsinlösung war so, wie in den früheren Versuchen hergestellt. Die Mischungen waren folgende:

A.	95	Wasser,	1	ccm Salzsäure,	4	ccm Pepsinlösung		
B.	95	-	1	-	4	-	+0,22 lös.	Saccharin
C.	95	Wein	1	-	4	-	-	-

Zu allen Mischungen wurden 10 g feingehacktes, hartgekochtes Hühnereiweiss hinzugefügt.

Nach 8stündiger Digestion war bei A alles gelöst bis auf vereinzelte Häutchen, bei B eine geringe Quantität ungelöst, bei C mehr ungelöst, wie bei B. — Alle Mischungen wurden sammt dem noch ungelöst gebliebenen Eiweiss nach Herstellung annähernd neutraler Reaction zum Sieden erhitzt, die Reaction genau neutral gemacht, der Niederschlag auf einem gewogenen Filter gesammelt, mit heissem Wasser bis zum Verschwinden der Chlorreaction, dann wiederholt mit Alkohol und Aether gewaschen und bis zum constanten Gewicht getrocknet, gewogen. Es ergab sich so als nicht peptonisiertes Eiweiss bei A 0,215, bei B 0,247, bei C 0,471 g. Der Aschengehalt der Rückstände erwies sich als so geringfügig, dass er vernachlässigt werden konnte. Nimmt man für das Hühnereiweiss einen runden Gehalt an Eiweiss von 12,5 pCt. an, somit in 10 g 1,25 g Eiweiss, so ist peptonisiert

$$\text{in A } 1,25 - 0,215 = 1,035 \text{ g} = 82,8 \text{ pCt.}$$

$$\text{in B } 1,25 - 0,247 = 1,003 \text{ g} = 80,2 \text{ -}$$

$$\text{in C } 1,25 - 0,471 = 0,779 \text{ g} = 63,92 \text{ -}$$

Setzt man die im Controlversuch peptonisierte Quantität = 100, so sind peptonisiert in der Saccharinmischung 96,8 pCt., in der Weinmischung nur 75,3 pCt., der Wein hat also weit stärker hemmend gewirkt, wie die Saccharinlösung 1:500.

Von Interesse war es nun offenbar noch, die Saccharinlösung mit einer Zuckerlösung gleicher Süßigkeit zu vergleichen. Nimmt man an, dass das Saccharin etwa 250 Mal so süß ist, wie Zucker, so entspricht eine Saccharinlösung von dem Gehalt 1:500 einer 50prozentigen Zuckerlösung. Es wurden zunächst

nochmals die gleichen Mischungen angesetzt, ausserdem aber noch eine vierte Mischung D, welche einen Zusatz von 50 g Zucker erhielt. Da beim Auflösen des Zuckers das Volumen um etwa 28 ccm zunahm, wurde dieser Mischung, um die durch das grössere Volumen etwa entstandenen ungünstigeren Bedingungen auszugleichen, statt 1 ccm Salzsäure 1,25 und statt 4 ccm Pepsinlösung 5 ccm hinzugesetzt. Die Digestion wurde diesesmal 24 Stunden fortgesetzt. Nach dieser Zeit waren bei C und D noch erhebliche Reste unverdaut, bei A und B nur minimale Quantitäten. Die Bestimmung des nicht Peptonisirten ergab:

für A (Controlmischung) .	0,1656
- B (Saccharinmischung) .	0,1855
- C (Weinmischung) .	0,4224
- D (Zuckermischung) .	0,4132.

Nehmen wir wiederum als Gehalt des gekochten Albumen an trockenem Eiweiss 12,5 pCt. an, so ergibt sich als peptonisirt:

für A $1,25 - 0,1656 = 1,0844 = 86,7$ pCt.
- B $1,25 - 0,1855 = 1,0645 = 85,2$ -
- C $1,25 - 0,4224 = 0,8276 = 66,1$ -
- D $1,25 - 0,4132 = 0,8368 = 66,9$ -

Setzt man die in der Controlmischung peptonisirte Quantität = 100, so beträgt das Peptonisirte:

in der Saccharinmischung	98,2 pCt.
- - Weinmischung . .	76,4 -
- - Zuckermischung . .	77,1 -

Noch ungünstiger stellt sich das Verhältniss, wenn die Zuckerlösung in der That 50procentig ist, was in dem eben beschriebenen Versuch nicht der Fall war, da das Volumen bei der Auflösung des Zuckers um etwa 28 ccm zugenommen hatte. Zur Herstellung der Mischung mit 50 pCt. Zucker wurden 50 g Zucker in etwa 60 g Wasser unter Erwärmung gelöst, die Lösung nach dem Erkalten auf 95 ccm aufgefüllt. Hierzu wurden alsdann 4 ccm Pepsinlösung, 1 ccm Salzsäure und 10 g Eiweiss hinzugesetzt. Die Mischung war nunmehr in der That 50procentig. In der Controlmischung A kam statt 95 Zuckerlösung 95 ccm Wasser zur Anwendung. Die Digestion dauerte wieder 22 Stunden. Die Lösung des Eiweiss war in der Zuckermischung erheblich schlechter vor sich gegangen.

Zur Feststellung des Eiweissgehaltes diente diesesmal, wie schon in einem früheren Versuch, die N-Bestimmung nach Kjeldahl. Ursprünglich hatte ich die Absicht, den N in dem von allen coagulirten Eiweisskörpern freien Filtrat zu bestimmen, die Gegenwart der grossen Quantität Zucker macht aber die N-Bestimmung, nach Kjeldahl, will man einen einigermaassen ansehnlichen Theil der Lösung dazu benutzen, fast unmöglich. Nach einem misslungenen Versuch zog ich es vor, den Stickstoff in dem Neutralisationspräcipitat, welches gleichzeitig auch das noch nicht gelöste Eiweiss enthielt, zu bestimmen. Der sorgfältig gewaschene, feuchte Niederschlag wurde zu diesem Zweck in toto in einen grossen Kolben gespritzt, was sich leicht und ohne Verlust ausführen liess, dann direct Schwefelsäure und etwas  $\text{CuSO}_4$  hinzugegeben u. s. w. Die schliesslich erhaltene Lösung wurde nach dem Verdünnen auf 100 ccm aufgefüllt, 50 zur Bestimmung verwendet.

Das Resultat war folgendes. Das angewandte Eiweiss enthielt 12,488 pCt. Albumin, also betrug die in Verdauung gegebene Quantität 1,2488 g. Die Quantität des peptonisirten Eiweiss (N 6,25) betrug in der Controlmischung  $0,9881 = 78,3$  pCt.

in der Zuckermischung  $0,572 = 45,8$  pCt.

Setzt man die Quantität des im Normalversuch peptonisirten Eiweiss = 100, so sind im Controlversuch peptonisirt 58,6 pCt.

Aus allen diesen Versuchen geht nun unzweideutig und unzweifelhaft hervor, dass ausserhalb des Körpers Zuckerklösung die Peptonisirung unvergleichlich mehr stört, als eine Saccharinlösung von gleicher Süßigkeit, und dass auch ein für recht harmlos geltender Wein ganz erheblich störend wirkt.

Darf man nun aus einer solchen bei Versuchen ausserhalb des Körpers beobachteten Störung der Verdauung ohne Weiteres schliessen, dass die störende Wirkung sich auch im Körper zeigen wird? Gewiss nicht. Um die Unzulässigkeit dieser Schlussfolgerung zu zeigen, brauche ich nur an die Wirkung des kohlen-sauren Natron zu erinnern. Während dasselbe unter Umständen, d. h. wenn es der Verdauungsmischung in genügender Menge zugesetzt wird, jede Pepsinwirkung vollkommen ausschliesst, wirkt es im Magen bekanntlich in der weitaus überwiegenden Zahl der Fälle nicht störend. Die tägliche Erfahrung widerlegt diese Schlussfolgerung bezüglich des Zuckers und der alkoholischen Getränke, wenn dieselben nicht im Uebermaass genossen werden, unbedingt, und auch die experimentellen Beobachtungen unterstützen die täglichen Erfahrungen. Für die alkoholischen Getränke fand Buchner durch Beobachtungen am

Menschen den verzögernden Einfluss auf der Magenverdauung äusserst unbedeutend. Etwas grösser war die durch alkoholische Getränke und Zucker bewirkte Verzögerung in den von Ogata<sup>1)</sup> an einem Magenfistelhunde angestellten Versuchen, doch bezieht sich die Verzögerung nur auf die erste halbe Stunde.

Für das Saccharin liegt nicht eine einzige Beobachtung vor, dass es beim Gesunden die Peptonisirung oder die Resorption des Eiweiss ungünstig beeinflusst oder Verdauungsstörungen verursacht. Dieses geht zunächst aus allen Thierversuchen hervor, in denen auf die Beschaffenheit der Darmentleerungen geachtet worden ist. Der Bericht der französischen Commission selbst constatirt ausdrücklich, dass die Verdauungsorgane von Hunden, welche wochenlang grosse Dosen von Saccharin 2 bzw. 3 g täglich erhalten hatten, vollständig normal waren (l. c. p. 312), ferner, dass bei Thieren, welche Saccharin erhalten hatten, als sie  $2\frac{1}{2}$  Stunden später getötet wurden, die Verdauung ungefähr ebenso weit vorgeschritten war, wie bei den Controlthieren, welche kein Saccharin bekommen hatten. Gegen die Uebertragung dieser Resultate auf den Menschen wendet die Commission ein, dass die Verdauung bei Hunden energischer sei, als bei Menschen und dieselben Manches vertragen, was der Mensch nicht ungestraft geniessen dürfe. Wenn man diesem Einwand auch seine Berechtigung nicht aberkennen kann, so bleiben doch noch die Erfahrungen beim Menschen, welche zeigen, dass selbst grosse Dosen von Saccharin bis zu 5 g pro Tag wochenlang aufgenommen werden können, ohne dass Verdauungsstörungen auftreten. Der Umstand, dass so grosse Dosen keine bemerkbare Verdauungsstörungen hervorrufen, macht es auch sehr unwahrscheinlich, dass kleine diätetisch gebrauchte Dosen die Resorption der Nährstoffe ungünstig beeinflussen sollten, namentlich auch die Resorption des Fettes, welche nur am Lebenden untersucht werden kann. Irgend grössere, nicht resorbirte Mengen Fett pflegen intensive Verdauungsstörungen hervorzurufen, indessen ist eine endgültige Entscheidung dieses Punktes nur von Ausnutzungsversuchen zu erwarten, zu denen mir bisher die Gelegenheit gemangelt hat.

Allen diesen günstigen Erfahrungen stehen nur die bereits

<sup>1)</sup> Arch. f. Hygiene. Bd. 3. S. 204.

erwähnten von Worms an Diabetikern gemachten ungünstigen entgegen, denen zu Folge bei 3 Diabetikern unter 4, welche pro Tag 0,1 g Saccharin erhielten, nach 14 Tagen Appetitlosigkeit, Magendrücken und Brechneigung auftraten, welche Beschwerden zurückgingen, als das Saccharin ausgesetzt wurde. Die ähnlichen Beobachtungen von Elsasser und Kohlschüttner an einem Diabetiker sind weniger verwerthbar, da das Saccharin in zu grossen Dosen angewendet wurde, die für die vorliegende Frage in Betracht kommen. Man wird schwerlich die wenigen ungünstigen Erfahrungen generalisiren und namentlich nicht ohne Weiteres von Kranken auf Gesunde übertragen dürfen.

#### IV. Sonstige Einwendungen gegen den Gebrauch des Saccharins.

Es bleibt nun zunächst noch ein Punkt zu besprechen, auf den die französische Commission mir ein übertriebenes Gewicht zu legen scheint, der Umstand nehmlich, dass das Saccharin kein Nahrungsmittel ist, sondern lediglich die Empfindung der Süssigkeit hervorruft „remplacer le sucre par la saccharine c'est supprimer un élément (?) wohl Druckfehler für aliment?) pour remplacer par un corps inerte; c'est entraver ou retarder les actions physiologiques qui produisent la transformation en sucre des matières amylacées etc.“ sagt der Bericht emphatisch.

Was den Vorwurf der Verzögerung der Verdauung des Amylum betrifft, so ist er im Vorhergehenden hinreichend beleuchtet worden. Dass das Saccharin keine ernährenden Eigenschaften besitzt, ist nicht zu bezweifeln, und es erhebt sich allerdings die Frage, inwieweit der Consument durch diesen Umstand geschädigt wird.

Bei einer gewissen Kategorie von Nahrungsmitteln kann von einer Schädigung kaum die Rede sein; für diejenigen Fälle nehmlich, in denen das Saccharin zur Versüssung von Traubenzucker oder Amylum verwendet wird: in diesem Fall erhält der Consument ein für die Ernährung gleichwerthiges Kohlehydrat an Stelle von Rohrzucker. Dagegen kann allerdings eine gewisse Quantität von Ernährungsmaterial in Fortfall kommen bei der Anwendung von Saccharin zur Versüssung von Liqueuren, eingemachten Früchten, Limonaden u. s. w. Dass hierdurch die Gesundheit geschädigt wird, wird billig bezweifelt werden können,

ehler ist eine nützliche Wirkung zu erwarten. Eine gewisse materielle Schädigung des Consumenten ist dagegen theoretisch nicht in Abrede zu stellen, insofern eine gewisse Quantität Ernährungsmaterial in Wegfall kommt. Bisher und von jeher erhielt der Consument mit einer gewissen Summe von Süßigkeit, wenn man sich so ausdrücken darf, eine gewisse Quantität Nährstoff, ob er nun auf diesen mit der Süßigkeit verbundenen Nährstoff einen rechtlichen Anspruch hat, ob er geschädigt wird, wenn er nur die Süßigkeit erhält, nicht aber den Nährstoff, das ist eine rein juristische Frage, jedoch — wie mir scheint — eine wenig belangreiche.

Endlich findet der vielerwähnte Bericht noch ein Moment gegen die Zulässigkeit des Saccharins darin, dass derselbe antiseptische Eigenschaften besitzt:

„En thèse général les matières antiseptiques ou capable d'entraver la fermentation, matières si intéressantes au point de vue thérapeutique ne doivent pas être introduites dans l'alimentation“. . . . . par ses propriétés antiseptiques elle (sc. das Saccharin) rend partiellement inaltérables les substances alimentaires, auxquels elle se trouve mélangée.“

Auch hier vermag ich dem Commissionsbericht nicht beizustimmen. Die antiseptischen Eigenschaften des Saccharins sind gering, haben im Uebrigen aber durchaus nichts zu thun mit der einzig nachgewiesenen im Allgemeinen sehr geringfügigen Störung der Magenverdauung durch das Saccharin.

Der Bericht vermischt ganz generell zwei Dinge, die scharf auseinander gehalten werden müssen: Die antiseptische Wirkung, d. h. in diesem Falle entwicklungshemmende Wirkung auf Bakterien und die antifermantative d. h. den störenden Einfluss auf die löslichen Fermente.

Es ist durch eine grosse Zahl von Beispielen nachgewiesen, einen wie geringen Einfluss selbst starke Antiseptica auf die Wirkung der löslichen Fermente ausüben. Andererseits kann es durchaus keinem Zweifel unterliegen, dass die für den Organismus nutzbringenden Verdauungsvorgänge ausschliesslich von gelösten Fermenten abhängen und dass das Stattfinden von durch Bakterien bedingten Gährungen im Darmkanal nichts anderes ist, als ein leider unvermeidliches Uebel. Nencki<sup>1)</sup> hat vor Kur-

<sup>1)</sup> Arch. f. exp. Pathol. XX. S. 387.

zem diesen Punkt gegenüber den von Pasteur gelegentlich ausgesprochenen Anschauungen urgirt, ich muss ihm, wie ich es bereits an einer anderen Stelle gethan habe<sup>1)</sup>), durchaus bestimmen. An dem angeführten Ort habe ich vermutungsweise geäussert, man könne sich vielleicht vorstellen, dass die bei der bakteritischen Eiweissersetzung entwickelten Gase eine Rolle spielen bei der Fortbewegung des Darminhaltes, doch ist dieses lediglich eine Vermuthung. Man könnte noch eine andere Vermuthung hegen über eine etwaige Rolle der Fäulnissbakterien im Darmkanal: man könnte vielleicht ihre Function darin sehen, dass sie die Wachstumsbedingungen für die etwa in den Darm gelangten pathogenen Bakterien verschlechtern, diese im Kampf um das Dasein besiegen, somit also eine gewisse Schutzvorrichtung für den Körper darstellen. Doch sind das lediglich Hypothesen, soviel steht jedenfalls fest, dass der eigentliche Verdauungsvorgang mit dem Leben der Mikroorganismen und der durch sie bewirkten Gährungen nichts zu thun hat, die Beschränkung der Gährungen der Assimilation der Nährstoffe nur förderlich, nicht schädlich sein kann. Thatsächlich führen wir ja auch, ganz abgesehen von der partiellen Sterilisirung der Nahrung durch Kochen, fortduernd entwickelungshemmende Substanzen in Form von Gewürzen, Rothwein<sup>2)</sup>, Kaffee<sup>3)</sup> u. s. w. ein. Uebrigens habe ich gefunden, dass das Saccharin unter den im Darmkanal herrschenden Bedingungen die Eiweissfäulniss wohl etwas zu beschränken, nicht aber aufzuheben vermag.

---

Nach alledem kann es nicht Wunder nehmen, wenn ich in Uebereinstimmung mit meiner früher hierüber in diesem Archiv Bd. 105 ausgesprochenen Ansicht, die Zulässigkeit des Saccharins ganz anders beurtheile, wie die französische Commission und die Begründung ihres Endurtheils „que la saccharine et ses diverses préparations doivent être proscrites de l'alimentation“ für hinfällig erachte.

Es ist meiner Ansicht nach unerheblich, dass das Saccharin kein Nahrungsmittel ist, sondern lediglich Genussmittel, es ist

<sup>1)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. X. S. 265.

<sup>2)</sup> W. Sucksdorff, Arch. f. Hyg. IV. S. 387.

<sup>3)</sup> Lüderitz, Zeitschr. f. Hygiene. VII. S. 241.

unrichtig, dass es die Fermentation des Amylum hindert, es ist nicht nachgewiesen, dass die durch Saccharinzusatz in künstlichen Verdauungsgemischen bewirkten sehr geringen Störungen, welche den durch Zuckerzusatz verursachten, weit nachstehen, für den lebenden Organismus in Betracht kommen, einzelne Fälle, die als Idiosyncrasie anzusehen sind, ausgenommen. Wollte man auf Grund der Beobachtungen ausserhalb des Körpers das Saccharin verbieten, so würde man vor Allem den Zucker und den Wein verbieten müssen, denn sie stören die Verdauung ungleich stärker.

Wenn der Bericht schliesslich sagt: „L'emploi de la saccharine est encore trop récent pour que les conséquences d'une alimentation dans laquelle entrerait jurementlement de la saccharine puissent être toutes bien déterminées“, so liegt darin etwas Wahres, aber mit dieser Begründung lässt sich fast jede Neuerung auf dem Gebiete der Nahrungsmittel ausschliessen.

Das absolute Verbot der Anwendung des Saccharins würde meiner Ansicht nach also ganz ungerechtfertigt sein, so wenig Grund vorliegt, die allgemeine Anwendung von Saccharin statt Zucker zu begünstigen. Daraus folgt aber noch nicht, dass dasselbe unbedingt freizugeben sei, im Gegentheil, es liegen Momente vor, welche dafür sprechen, der Anwendung desselben gewisse Beschränkungen aufzuerlegen.

Zieht man in Betracht, dass das Saccharin nach der Angabe von Worms manchen Personen Beschwerden verursacht, sowie weiterhin, dass der Käufer saccharinirter Nahrungsmittel unter Umständen eine gewisse materielle Schädigung erleidet, wenn ihm dieselbe auch nicht zum Bewusstsein kommt, so erhebt sich die Frage als eine wohlberechtigte, ob der Consument nicht ein Anrecht darauf hat, zu erfahren, ob er saccharinirte Nahrungsmittel an Stelle gezuckerter bekommt, damit ihm die Möglichkeit der Wahl gewahrt bleibe. Diese Frage möchte wohl zu bejahen sein, um so mehr, als der principielle Ersatz von Zucker durch Saccharin nicht im allgemeinen Interesse liegt, sondern lediglich im Interesse der Saccharin-Fabrikanten. Die Auferlegung des Declarationszwanges, welchem bei den meisten Nahrungsmitteln ohne erhebliche Schwierigkeiten genügt werden könnte, würde keine Unbilligkeit einschliessen.