

## IX.

# Ueber den Begriff der freien und gebundenen Salzsäure im Magensaft.

(Aus dem Chemischen Laboratorium des Pathologischen Instituts  
zu Berlin.)

Von Prof. E. Salkowski  
unter Mitwirkung  
von Dr. Muneo Kumagawa.

In einer sehr bemerkenswerthen Abhandlung „Zur chemischen Diagnostik der Magenkrankheiten“ ist vor einiger Zeit G. Klemperer<sup>1)</sup> u. A. zu dem Resultat gelangt, dass „alle chemischen zum Nachweis der Salzsäure im Magensaft angewendeten Methoden“ („chemisch“ im Gegensatz zu den Farbenreactionen mit Methylviolett) die Salzsäure auch dann als frei vorhanden angeben, wenn sie in Wirklichkeit nicht ganz frei, sondern an Basen gebunden sei, dass somit die chemischen Methoden zum Nachweis der Salzsäure ungeeignet seien, da und insofern die Möglichkeit vorliegt, dass Basen im Magensaft vorhanden sind.

Wenn die Salzsäure „an Basen gebunden“ ist, so ist offenbar eine verdauende Wirkung von ihr nicht mehr zu erwarten. Es ist nun zwar nichts Ungewöhnliches, dass die einfachen Aeusserungen der chemischen Affinität — die Verdauung des Eiweiss ist ohne Zweifel eine solche — im Thierkörper durch Nebenumstände modificirt erscheinen, ist es ja doch eine der Aufgaben der physiologischen Chemie, diese oft sehr verwickelten Bedingungen klar zu stellen, unter denen die chemischen Prozesse im Körper verlaufen, allein es ist doch recht überraschend, dass eine Affinitätswirkung im Körper völlig aufgehoben sein sollte, was der Fall wäre, wenn sich die Ausführungen von Klemperer als völlig zutreffend erweisen würden.

<sup>1)</sup> Zeitschr. f. klin. Med. XIV. Heft 1 u. 2.

Von diesem Gesichtspunkte aus interessirten mich die Angaben von Klemperer lebhaft, ich veranlasste daher Herrn Dr. Kumagawa zu einigen Nachprüfungen derselben und setzte diese, sobald ich dazu Zeit fand, selbst fort, als Herr Dr. Kumagawa am Ende des Sommersemesters 1889 genöthigt war, nach Japan zurückzukehren, ohne dass seine Versuche, meiner Ansicht nach, ganz zum Abschluss gekommen waren.

Die Substanzen, welche Klemperer zum Beweise seiner Ansicht benutzt hat, sind: 1) die Amidosäuren der Fettsäurereihe, wie Glycocoll, Leucin; 2) die etwa bei der Milchsäuregährung und der Magenverdauung sich bildenden basischen Producte; 3) das Chinin. Klemperer betrachtet diese Körper unter einem gemeinsamen Gesichtspunkt, es ist jedoch meiner Ansicht nach durchaus nothwendig, sie getrennt zu besprechen, da sie sich in der vorliegenden Frage verschieden verhalten.

### 1. Die Amidosäuren der Fettsäurereihe.

Durch Titirversuche mit salzsaurem Leucin und salzsaurem Betain (Trimethylglycocoll) weist Klemperer nach, dass diese Verbindungen genau soviel Alkali zur Herstellung neutraler Reaction brauchen, wie die in ihnen enthaltene Salzsäure. Das war nicht anders zu erwarten, da die Amidosäuren bekanntlich nicht alkalisch, sondern neutral reagiren und jeder Tropfen einer Säure, zu der Lösung einer Amidosäure hinzugesetzt, die Lösung sauer macht. Nach der Constitution der Amidosäuren wäre es auch schwer verständlich, wie dieselben alkalisch reagiren sollten, es ist schon auffallend genug, dass der Eintritt der Amidgruppe an Stelle von einem Wasserstoff in der Essigsäure den Säurecharakter derselben vollständig auslöscht! Ebenso erscheint nach den Versuchen von Klemperer das salzsaure Leucin und Betain als freie Salzsäure, wenn man auf die Lösungen das Cinchoninverfahren von Cahn und v. Mering anwendet, und dasselbe muss, wie Klemperer mit Recht bemerkt, auch der Fall sein, wenn man den Nachweis der Salzsäure nach der Methode von C. Schmidt führt, d. h. die freie und gebundene Salzsäure in der Lösung durch Fällung mit Silbernitrat direct bestimmt, die übrigen Säuren und die Basen dagegen nach dem Veraschen und aus diesen Daten das Aciditätsverhältniss berechnet.

Soweit hat Klemperer also ohne Zweifel Recht: die Salzsäureverbindungen der Amidosäuren werden als „freie Salzsäure“ gefunden. Ist nun aber die Salzsäure in dem salzsauren Leucin, welche die alkalimetrische Bestimmung als frei erweist, nicht vielleicht auch wirklich frei? Hat sie nicht auch andere Wirkungen der freien Salzsäure, und vor Allem deren physiologische Function, d. h. verdaut salzsaures Leucin mit der nöthigen Quantität Pepsin versetzt, Eiweiss nicht vielleicht ebenso gut, wie die entsprechende Quantität Salzsäure? Wenn das der Fall ist, dann ist eine Methode, welche salzsaures Leucin als Salzsäure erscheinen lässt, offenbar nicht falsch, sondern gut und brauchbar.

Klemperer sagt, indem er die Darstellung des salzsauren Leucin (Leucinchlorhydrat) in feinen Krystallblättchen beschreibt: „Niemand wird glauben, dass die Salzsäure hier frei sei.“ Für die trockene krystallisirte Verbindung mag das richtig sein, für die Lösung aber steht das gar nicht so a priori fest. Die Lösung des salzsauren Leucin zeigt eine Reihe chemischer Wirkungen ebenso, wie eine Salzsäure von entsprechender Concentration: sie zersetzt unterschweflige Alkalien unter Bildung von schwefliger Säure und Schwefel, sie löst pulverförmiges Eisen unter Entwicklung von Wasserstoff, sie spaltet Rohrzucker beim Erhitzen in Traubenzucker und Fruchtzucker<sup>1)</sup>, es ist also auch nicht undenkbar, dass salzsaures Leucin mit Pepsin versetzt, auch Eiweiss verdaut. Klemperer hat Versuche hierüber nicht mitgetheilt, er sagt auch, soviel ich sehen kann, nicht ausdrücklich, dass salzsaures Leucin Eiweiss nicht verdauen könne. Mir scheint dieses gerade das Punctum saliens zu sein. Die Untersuchung auf Salzsäure im Magensaft bezw. die quantitative Bestimmung derselben stellt man in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle doch nur an, um zu einem Urtheil über die physiologische Function zu kommen. Wenn salzsaures Leucin ebenso, wie Salzsäure verdaut, so sehe ich nicht ab, wie man dann Einwendungen gegen eine Methode machen kann, welche selbst in

<sup>1)</sup> ob das salzsaure Leucin alle diese Wirkungen genau ebenso stark ausübt, wie die entsprechende Salzsäure, könnte nur durch genaue quantitative Versuche ermittelt werden, dem Anschein nach ist es der Fall.

diesem complicirten Fall zu einer richtigen Vorstellung über die Wirkung der Salzsäure im Magen führt!

Ich habe nun a priori nie daran gezweifelt, dass salzsaures Leucin ebenso gut verdauend wirkt, wie eine äquivalente Quantität Salzsäure, und ich stehe mit dieser Ansicht nicht allein. Vor langen Jahren hat Richet behauptet — ich halte diese Behauptung nicht für richtig, doch ist dieses für die Deduction gleichgültig —, dass die Salzsäure des Magensafts normaler Weise an Leucin gebunden sei. Richet hätte diese Annahme natürlich nicht machen können, wenn er nicht überzeugt gewesen wäre, dass salzsaures Leucin gerade so gut verdauend wirkt, wie eine äquivalente Quantität Salzsäure.

Die Versuche, welche Herr Dr. Kumagawa hierüber angestellt hat, haben meine Annahme vollständig bestätigt; ich lasse den Bericht über seine Versuche folgen.

In einer Reihe von Vorversuchen wurde zunächst untersucht, ob die Gegenwart von Amidosäuren in Verdauungssalzsäure einen Einfluss auf die Schnelligkeit der Auflösung von Fibrinflocken durch dieselbe hat.

Es diente hierzu eine Salzsäure von 0,281 pCt. HCl-Gehalt, dargestellt durch Verdünnen von 10 ccm officineller Salzsäure von 1,124 spec. Gewicht bis zu einem Liter. Ein Liter enthält also 2,81 g HCl. Der Salzsäuregehalt solcher Säuremischungen ist wiederholt durch Eindampfen von 10 ccm derselben nach dem Uebersättigen mit Ammoniak, Auflösen des Rückstandes in Wasser und Titriren mit einer schwachen Silbernitratlösung von bekanntem Gehalt controlirt und stets sehr annähernd richtig gefunden worden. Mit etwa 100 ccm wurden 2 g sorgfältig mit Wasser ausgewaschenes Pepsinpulver von Finzelberg in Andernach a. Rh. einen Tag lang digerirt, die Mischung filtrirt, dann wieder zu der grösseren Quantität Salzsäurelösung hinzugegossen. Man erhält so einen sehr wirksamen künstlichen Magensaft. Je 20 ccm dieses künstlichen Magensaftes wurden nun mit so viel Amidosäure versetzt, dass auf 1 Molecül Salzsäure in der Mischung etwa  $1\frac{1}{4}$  Molecül Amidosäure kam: der Ueberschuss —  $1\frac{1}{4}$  Molecül statt 1 Molecül — wurde genommen, um der „Sättigung“ der Salzsäure mit Amidosäure ganz sicher zu sein. Es wurden danach 20 ccm versetzt mit: 0,2525 g Leucin, bezw. 0,144 g Glycocoll, bezw. 0,166 Alanin. Zu jeder dieser Proben, welche sich in grossen Reagenzgläsern befanden, kamen nun 0,5 g abgepresstes Fibrin; die Gläser mit Inhalt wurden bei 40° digerirt. Das Fibrin löste sich in allen Proben mit gleicher Schnelligkeit, nur in einer Versuchsreihe blieben die mit Glycocoll und Leucin versetzten Proben etwas zurück, vielleicht abhängig von wechselnder Dichtigkeit des angewendeten Fibrin.

Zu genaueren quantitativen Versuchen wurden nun folgende Mischungen angesetzt.

A. Controlmischung bestehend aus 100 cem Verdauungsflüssigkeit, wie vorher dargestellt und 10 g Fibrin.

B. Dieselbe Mischung + 1,256 g Leucin.

C. Dieselbe Mischung + 0,854 g Alanin.

Diese Mischungen befanden sich in 3 gleich grossen Kolben von etwa 300 cem Inhalt und wurden in den Wärmeschränk gestellt. Die Verdauung schritt in allen Proben ganz gleichmässig vor: Das Fibrin war in allen nach 4 Stunden aufgelöst. Nach weiteren 18 Stunden wurden die Mischungen mit Viertelnormallauge neutralisirt und erhitzt, dadurch die Verdauung unterbrochen und das nicht peptonisirte Eiweiss zur Ausfällung gebracht. Nach dem Erkalten wurden alle Mischungen sammt dem ausgefallenen Eiweiss zum Volumen von 200 cem aufgefüllt und durch trockene Filter filtrirt. Aliquote Theile des Filtrates (50 cem) dienten zur Bestimmung des Trockenrückstandes<sup>1)</sup>, sowie des Aschengehaltes desselben, andere Antheile zur N-Bestimmung nach Kjeldahl; aus dem Stickstoff wurde, event. nach Abzug des im Leucin und Alanin enthaltenen Stickstoffs, durch Multiplication mit 6,25 das peptonisirte Eiweiss (Albumosen + Pepton) berechnet. Da der Trockenrückstand nach Abzug der Asche kaum etwas Anderes ist, als peptonisirtes Eiweiss, so controliren sich die Bestimmungen gegenseitig. Sie wurden ausserdem stets doppelt ausgeführt.

Die erhaltenen Resultate waren folgende.

#### A. Controlversuch.

In der ganzen Mischung wurde gefunden peptonisirtes Eiweiss<sup>2)</sup>: nach der Trockenbestimmung 2,406 g, nach der Stickstoffbestimmung 2,384 g, im Mittel also 2,392 g. Das angewendete Fibrin enthielt 2,517 g Eiweiss (organische Trockensubstanz), es sind somit 90,6 pCt. desselben peptonisirt. Zieht man in Betracht, dass das Fibrin stets Spuren von der Verdauung nicht zugänglichen Substanzen enthält, so kann man sagen, dass die Verdauung nahezu vollständig erfolgt war.

#### B. Versuch mit Leucin.

Die Trockenbestimmung ergab im Mittel (immer unter Ausschlussung des fällbaren Eiweiss) nach Abzug des angewendeten Leucin 2,374 g organische Trockensubstanz, die Stickstoffbestimmungen im Mittel 2,338 g peptonisirtes Eiweiss. Nimmt man das

<sup>1)</sup> Die Trocknung bei 110° erforderte meistens 3 Tage.

<sup>2)</sup> d. h. Gemisch von Albumosen und Pepton.

Mittel aller Bestimmungen, so ergeben sich 2,351 g. Da im Controlversuch 2,384 g erhalten waren, so ist die Uebereinstimmung so gut, wie vollständig und der Schluss vollkommen gerechtfertigt, dass das Leucin die Peptonisirung des Eiweiss nicht beeinträchtigt, oder mit anderen Worten, dass angemessen verdünnte Lösungen von salzsaurem Leucin mit Pepsin versetzt, ebenso gut Eiweiss verdauen, wie eine gleich concentrirte, dieselbe Quantität Pepsin enthaltende Salzsäure.

#### C. Versuch mit Alanin.

Legt man der Rechnung die Bestimmung der aschenfreien Trockensubstanz zu Grunde, so betrug die Quantität des peptonisirten Eiweiss im Mittel 2,3622 g; aus der Stickstoffbestimmung berechnen sich im Mittel 2,3462 g. Das Mittel aus allen Bestimmungen = 2,3547 g weicht so wenig von dem Mittel des Controlversuchs (2,384 g) ab, dass auch für das Alanin eine hemmende Wirkung bestimmt zu verneinen ist.

Fassen wir das Gesamtergebniss der Versuche mit Amidosäure zusammen, so ergibt sich, dass allerdings, wie Klemperer ausführt, die an Amidosäure gebundene Salzsäure bei der chemischen Untersuchung als Salzsäure erscheint, dass dieses aber kein Fehler der Methode ist, sondern im Gegentheil ein grosser Vorzug, da diese an Amidosäure gebundene Salzsäure bei der Verdauung auch als freie Salzsäure functionirt.

Jede Methode, welche die an Amidosäure gebundene Salzsäure als gebunden erscheinen lässt, ist folgerichtig als unbrauchbar zu verwerfen, da sie zu falschen Vorstellungen über die Function dieser Salzsäure führen würde.

Nach Klemperer thut dieses die Reaction mit Methylviolet: nach ihm giebt salzsaures Leucin mit Methylviolet eine violette Lösung. Nach unseren Versuchen ist dieses doch nur in sehr geringem Grade der Fall.

Es wurden gleiche Vol. Wasser, pepsinhaltige Salzsäure und dieselbe pepsinhaltige Salzsäure +  $1\frac{1}{4}$  Mol. Glycocoll oder Alanin oder Leucin ( $1\frac{1}{4}$  Mol. auf 1 Mol. der in der Mischung enthaltenen Salzsäure) mit einer gleichen Anzahl Tropfen einer Lösung von Methylviolet (2 pCt. in Wasser) oder Gentianaviolett ersetzt. Die

nur Salzsäure enthaltende Mischung wurde rein blau, das Wasser rein violett, die Amidosäure-haltige Mischung blauviolett, jedoch meiner Farbenempfindung nach entschieden mehr blau als violett. Eine gewisse Bindung der Salzsäure durch Amidosäure findet also dem Methylviolett gegenüber allerdings statt, aber sie ist nur schwach: wäre sie so stark, wie Klemperer angiebt, so wäre die Methylviolettreaction in diesem Falle nicht zu brauchen, nach zahlreichen Versuchen jedoch, welche sowohl Dr. Kumagawa angestellt hat, als auch ich selbst, ganz unabhängig von diesem, können wir nicht mehr zugeben, als eine leichte Beeinträchtigung der Reaction.

## 2. Die etwaigen bei der Milchsäuregährung und der Verdauung entstehenden basischen Substanzen

können wir nicht in den Kreis der Betrachtung ziehen, da sie nicht näher bekannt sind und wir keine Versuche hierüber angestellt haben, ich kann indessen die Beweiskraft der Versuche, welche Klemperer angestellt hat, um nachzuweisen, dass die Basen gleichfalls nicht im Stande sind, Salzsäure chemisch zu binden, nicht anerkennen. Klemperer hat eine stark salzsäurehaltige Lösung vor sich, welche die supponirten Basen, und zwar die der Milchsäuregährung enthält; er neutralisirt diese Lösung genau mit kohlensaurem Natron. Zu 10 ccm dieser neutralen Lösung setzt er 25 ccm einer verdünnten Salzsäure von 1,02 pCt. HCl und titirt diese Mischung mit Zehntelnormallauge: bis zum Eintritt neutraler Reaction werden gebraucht 7 ccm Zehntelnormallauge: das ist ebenso viel, als wenn nur Salzsäure vorhanden gewesen wäre.

Dieses Resultat lässt keinerlei Schluss zu, es ist selbstverständlich, da ja die angewendete Lösung vor dem Zusatz von Salzsäure neutral reagirte; der Versuch würde genau dasselbe Resultat auch dann gehabt haben, wenn die supponirte Base in freiem Zustand stark alkalisch reagirte, auch Ammoniak und Natron, die doch gewiss Salzsäure binden, würden sich nicht anders verhalten!

Dagegen zeigen die Versuche von Klemperer über die Einwirkung dieser neutralisirten, seiner Angabe nach peptonfreien Lösungen, in denen basische Producte der Milchsäuregährung

vorauszusetzen sind, auf durch Verdauungssalzsäure gebläute Methylviolettlösung allerdings, dass in diesen Lösungen Körper enthalten sind, welche Salzsäure dem Methylviolett gegenüber binden. Wir wissen nun aber wieder nicht, ob diese Basen auch wirklich die Verdauung des Eiweiss stören, können also auch nicht behaupten, dass in diesem Fall die Methylviolett-Reaction einen richtigen Schluss auf die physiologische Function gestattet — kurz wir bewegen uns überall nur im Kreise der Möglichkeiten, so lange wir nicht mit den rein dargestellten Körpern operiren können.

### 3. Das Verhalten des Chinins<sup>1)</sup>.

Besonders interessante Verhältnisse bietet das Chinin. Das Chinin bildet mit Salzsäure eine gut krystallisirende Verbindung, welche auf 1 Mol. Chinin 1 Mol. Salzsäure enthält und nach der Formel  $C_{20}H_{24}N_2O_{25}HCl + 2H_2O$  zusammengesetzt ist. Dieselbe ist bei gewöhnlicher Temperatur in etwa 30 Theile Wasser löslich. Diese Lösung reagirt, mit sehr empfindlichem violetten Lakmuspapier geprüft, ganz schwach alkalisch. Dass eine solche Lösung mit Pepsin versetzt, verdauende Wirkungen nicht ausüben kann, ist selbstverständlich. Wenn nun in diesem Salz bei der chemischen Untersuchung, vor Allem beim Titiren mit Natron die Salzsäure als frei erschiene, so würde nicht zu bestreiten sein, dass diese Methode der Untersuchung in diesem Falle zu ganz falschen Vorstellungen führt.

Nach Klemperer ist dieses nun in der That der Fall. Klemperer schreibt:

„Als dritter Versuch wurde 0,2766 g krystallisirtes Chininchlorhydrat gelöst; beim Titiren (sc. mit Zehntelnormallauge) werden bis zum Eintritt der Rothfärbung, während ein dicker Niederschlag entsteht, 9 ccm verbraucht; sie entsprachen 0,0328 g HCl. 0,2766 g (sc. Chininchlorhydrat) enthalten 0,031 g HCl, im durchaus gebundenen Zustand, welche die Titrirung als frei aufweist.“

Da ich mit Hülfe von Lakmuspapier die schwach alkalische Reaction des salzsauren Chinins festgestellt hatte, war es natur-

<sup>1)</sup> Die in diesem Abschnitt vorkommenden Versuche sind von mir selbst angestellt.

gemäss, dass ich bei der Titrirung zunächst auch dieses anwendete, indem ich in die entstehende Mischung von Chininchlorhydratlösung und Zehntelnormallauge von Zeit zu Zeit Lakmuspapierstreifen eintauchte, während Klemperer Phenolphthalein als Indicator angewandt hat. Das Ergebniss war ein den Angaben Klemperer's durchaus entgegengesetztes.

1) 0,5606 g krystallisirtes Chininchlorhydrat wurden in 100 ccm Wasser gelöst und Zehntelnormallauge aus der Bürette zugetropft. Das Resultat ist in nachfolgender kleinen Tabelle zusammengestellt:

Nach Zusatz von	Verhalten der Lösung	
	Trübung	Reaction (mit Lakmus)
0,5 ccm Zehntellauge	schwach, sofort verschwindend	schwach alkalisch
1,0 - -	schwach, schnell verschwindend	alkalisch
2,0 - -	langsam verschwindend	ziemlich stark alkalisch
2,5 - -	bleibender Niederschlag <sup>1)</sup>	stark alkalisch

2) 0,664 g Chininchlorhydrat in 100 ccm Wasser gelöst, mit Zehntelnormalnatronlauge titirt.

Nach Zusatz von	Verhalten der Lösung	
	Trübung	Reaction
0,5 ccm Zehntellauge	schwach, sofort verschwindend	schwach alkalisch
1,0 - -	schwach, schnell verschwindend	stärker alkalisch
2,0 - -	allmählich verschwindend	ziemlich stark alkalisch
3,0 - -	starker, nicht verschwindender Niederschlag <sup>1)</sup>	stark alkalisch

Es bestand also schon nach Zusatz von 3 ccm Zehntelnormallauge zu 0,664 g Chininchlorhydrat stark alkalische Reaction, während nach dem Versuche von Klemperer 16,7 ccm bis zum Eintritt schwach alkalischer Reaction erforderlich sein sollten. Die Salzsäure des salzsauren Chinins erscheint danach bei Anwendung von Lakmus als Indicator durchaus nicht als freie Salzsäure, sondern im Gegentheil vollkommen gebunden.

Da Klemperer nun aber nicht Lakmuspapier, sondern eine Lösung von Phenolphthalein als Indicator angewendet hat, so war ich verpflichtet, auch mit diesem Versuche zu machen, und nun war der Effect ein ganz anderer und mit den Angaben Klemperer's ganz übereinstimmend.

<sup>1)</sup> von Chininhydrat.

Versetzt man eine Lösung von salzsaurem Chinin mit etwas Phenolphthaleinlösung, so färbt sich die Chininchlorhydratlösung nicht, wie man es nach ihrer Wirkung auf Lakmuspapier erwarten sollte, röthlich (Alkalien färben Phenolphthaleinlösung roth), sondern sie bleibt ganz unverändert: dem Phenolphthalein gegenüber erscheint das salzsaure Chinin als eine nicht alkalische, sondern neutral reagirende Substanz. Diesem Verhalten entsprechen nun weiter auch die Erscheinungen bei Zusatz von Zehntelnormallauge.

1) 0,334 g salzsaures Chinin wurde in 50 ccm Wasser gelöst, mit etwas Phenolphthaleinlösung versetzt und Zehntelnormallauge zugetropft: erst nach 10,7 ccm färbte die Mischung sich roth, während schon nach Zusatz von 0,5 ccm in die Mischung eingetauchtes Lakmuspapier sich, entsprechend der oben gemachten Angabe, bläute.

2) 0,4168 g salzsaures Chinin erforderte bis zum Eintritt der Rothfärbung 11,9 ccm Zehntelnormallauge<sup>1)</sup>.

Bei Anwendung von Phenolphthalein als Indicator hat Klemperer also in der That Recht: das salzsaure Chinin, dem jede verdauende Fähigkeit abgeht, erscheint in diesem Falle als freie Salzsäure.

Wie verhalten sich nun die anderen gebräuchlichen Indicatoren? ich habe in dieser Beziehung untersucht: die Rosolsäure, das Methylorange, durch eine Spur Säure roth gefärbt und das Congoroth, durch eine Spur Säure blau gefärbt. Alle diese Indicatoren verhalten sich wie Lakmus, allen gegenüber reagirt die Lösung des salzsauren Chinins unzweifelhaft schwach alkalisch. Auch Titirversuche mit Zehntelnormallauge bestätigten dieses.

0,498 g salzsaures Chinin in Wasser gelöst und mit Rosolsäure versetzt; nach Zusatz von 0,5 ccm Zehntelnormallauge wird die früher schon bestehende Rosafärbung der Flüssigkeit stark roth; ebenso verhielt sich die Lösung von 0,4585 g salzsaurem Chinin unter Verwendung von gebläutem Congoroth. Die Lösung von 0,590 g salzsaurem Chinin wurde bei Zusatz von rothem Methylorange citronengelb, die Färbung wurde intensiver bei Zusatz von 0,5 ccm Zehntelnormallauge.

Das Phenolphthalein nimmt also unter den geprüften Farbstoffen eine Ausnahmstellung ein, nur für

<sup>1)</sup> Auffallender Weise war in beiden Fällen nicht unerheblich mehr Zehntelnormallauge erforderlich, als dem Gehalt des salzsauren Chinin an Salzsäure entspricht.

dieses gilt der von Klemperer für das salzsaure Chinin aufgestellte Satz.

Die Thatsache an sich ist äusserst interessant: man sieht daraus, wie ausserordentlich verwickelt die Verhältnisse schon bei Gegenwart so gut charakterisirter Substanzen, wie das salzsaure Chinin werden können: es genügt, wenn man Salzsäure bei Gegenwart von salzsaurem Chinin zu titriren hat, nicht mehr die Angabe, wieviel Natronlauge zur Herstellung neutraler Reaction erforderlich gewesen sei, sondern man muss ausserdem auch noch angeben, welchen Farbstoff man als Indicator angewendet hat, da ja nach der Wahl des einen oder des anderen entweder nur die freie Salzsäure oder die Salzsäure des salzsauren Chinins von der Wirkung der Natronlauge betroffen wird. Praktisch liegt allerdings die Sache sehr viel einfacher: da die Anwendung des Phenolphthalein in diesem Falle unzweifelhaft zu falschen Vorstellungen führt, muss man es eben als Indicator verwerfen und einen der anderen Indicatoren anwenden, bei denen das salzsaure Chinin als das erscheint, was es der allgemeinen Vorstellung nach und namentlich in Bezug auf die Eiweissverdauung ist: eine durchaus feste Verbindung der Salzsäure, in welcher diese selbst, wenn ich mich dieses Ausdrucks bedienen darf, vollkommen hors de combat gestellt ist.

Die Ursache für das abweichende Verhalten des Phenolphthalein beim Titriren liegt in dem Verhalten des Chinins selbst zu Phenolphthalein. Wenn eine Lösung von salzsaurem Chinin, mit etwas Natron versetzt, auf Lakmus, Rosolsäure u. s. w. alkalisch reagirt, so rührt dieses natürlich davon her, dass das sich bildende und in Wasser etwas lösliche Chininhydrat auf diese Farbstoffe einwirkt. In der That zeigt sich nun auch, dass frisch gefälltes Chininhydrat, gut ausgewaschen und in Wasser suspendirt, ebenso auch die kaltesättigte Lösung des käuflichen Chinins auf rothes Lakmuspapier, Rosolsäure, gebläutes Congoroth und geröthetes Methylorange als Base wirkt, auf Phenolphthalein dagegen nicht, dieses vielmehr ganz unverändert lässt.

Während also der Satz von Klemperer, dass salzsaures Chinin beim Titriren als freie Salzsäure erscheint, auf den Fall einzuschränken ist, dass man Phenolphthalein als Indicator angewendet, ist seiner Angabe, dass eine Lösung von salzsaurem Chinin nach der Methode von Bidder und Schmidt untersucht, als freie Salzsäure erscheinen würde, unbedingt beizupflichten; praktisch kommt dies nicht in Betracht, da Niemand Magensaft

für klinische Zwecke nach Bidder und Schmidt untersuchen wird.

Inzwischen ist nun aber eine neue von Sjöquist<sup>1)</sup> nach einer Idee von Mörner ausgearbeitete Methode zur quantitativen Bestimmung der Salzsäure im Magensaft in Gebrauch gekommen, welche nach dem, was ich davon gesehen habe, alles Lob zu verdienen scheint. Dieselbe besteht darin, dass man eine abgemessene Quantität des Magensaftes mit Baryumcarbonat versetzt eindampft; dabei bildet sich Chlorbaryum, sowie milchsaurer bezw. fettsaurer Baryt, wenn diese Säuren vorhanden sind. Nach dem Eindampfen wird der Rückstand verascht und mit Wasser ausgezogen. Beim Veraschen verbrennen die genannten organisch-sauren Baryumverbindungen zu in Wasser unlöslichem Baryumcarbonat, während das Chlorbaryum unverändert bleibt. Zieht man daher den Aschenrückstand mit Wasser aus, so geht Chlorbaryum in Lösung und der Barytgehalt der Lösung ist ein directer Maassstab für die vorhanden gewesene Quantität Salzsäure.

Es fragt sich nun, wie sich das neutrale salzsaure Chinin dieser Methode gegenüber verhalte. Von vorn herein war zu erwarten, dass wenigstens ein erheblicher Theil des salzsauren Chinins durch Baryumcarbonat unter Bildung von Chininhydrat zersetzt werden würde. Das ergeben nun auch die Versuche in der That. Dieselben sind ganz nach Sjöquist's Angaben ausgeführt, nur mit der kleinen Modification, dass der Baryumgehalt des Filtrates nicht, wie Sjöquist vorschlägt, titrirt, sondern nach dem Vorgang von v. Jacksch<sup>2)</sup> direct durch Fällung mit Schwefelsäure als Baryumsulfat bestimmt wurde.

- I. 0,330 g salzsaures Chinin, so behandelt, lieferte 0,0828 g Baryumsulfat,
- II. 0,3767 g gab 0,1040 g Baryumsulfat,
- III. 0,3386 g gab 0,0842 g Baryumsulfat.

Wenn die sämtliche Salzsäure des salzsauren Chinins als freie wirkt, so muss 1 Mol. salzsaures Chinin = 396,5 g ein halbes Molecül Baryumsulfat = 116,5 g liefern oder 29,26 pCt. seines Gewichtes.

<sup>1)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chemie. XIII. S. 1.

<sup>2)</sup> Anzeiger der Wien. Akad. d. W. 1889. No. 13.

In den vorliegenden Versuchen betrug die Quantität des Baryumsulfat bei I 25,09 bei II 27,34 bei III 24,86 pCt. des Gewichtes des salzsauren Chinin. Von der im salzsauren Chinin enthaltenen, durchaus gebundenen, Salzsäure ergab also die Sjöquist'sche Methode bei I 85,75 bei II 93,44 bei III 84,96 pCt. als freie.

Auf die Bedeutung dieser Befunde gehe ich weiter unten noch einmal ein, ich möchte mich aber hier schon vor der Consequenz verwahren, dass aus diesem Resultat der Sjöquist'schen Methode ein wesentlicher Vorwurf erwachse; das ist meiner Meinung nach nicht der Fall. —

Das Chinin bildet nun noch eine zweite, von Klemperer nicht in Betracht gezogene Verbindung mit Salzsäure, welche auf 1 Molecül Chinin 2 Molecüle Salzsäure enthält. Dieselbe entsteht, wenn über trocknes Chinin Salzsäuregas geleitet wird: sie ist nicht krystallisirbar, sondern amorph. Setzt man zu einer Lösung von krystallisirtem salzsaurem Chinin soviel Salzsäure hinzu, als bereits in dem salzsauren Chinin vorhanden ist, also 1 Mol. Salzsäure (HCl) auf 1 Mol. salzsaures Chinin, so muss man annehmen, dass die Flüssigkeit nunmehr das zweifach salzsaure Chinin enthält. Diese Flüssigkeit reagirt stark sauer. Da aber das einfach salzsaure Chinin ein wenig alkalisch reagirt (immer auf Lakmuspapier), so reagirt eine solche Lösung nicht ganz so stark sauer, wie ebensoviel Salzsäure in Wasser. Dieses geht am besten aus solchen Versuchen hervor, bei denen man zu verhältnissmässig grossen Quantitäten von gelöstem salzsaurem Chinin kleine Mengen titrirter Säure hinzusetzt.

0,5964 g salzsaures Chinin wurden in 100 ccm Wasser gelöst, die Lösung mit Viertelnormalsalzsäure versetzt. Die Reaction<sup>1)</sup> war nach Zusatz von:

0,5 ccm neutral,

1 - neutral,

2 - minimal sauer,

3 - schwach sauer,

4 - ziemlich sauer,

5 - ziemlich sauer.

Setzt man dieselben Mengen Viertelnormalsalzsäure zu 100 ccm Wasser, so findet man schon nach Zusatz von 0,5 ccm deutlich saure, nach Zusatz von 2 ccm stark saure Reaction und die nach Zusatz von 5 ccm der Salzsäure

<sup>1)</sup> Prüfung mit Lakmuspapier.

erhaltene Reaction ist ausserordentlich sauer, ganz unvergleichlich stärker, wie die der chininhaltigen Lösung.

Von der Verminderung der Acidität durch das salzsaure Chinin kann man sich auch sehr gut überzeugen, wenn man 100 ccm Wasser mit 5 ccm Viertelnormalsalzsäure versetzt, die Flüssigkeit dann in zwei gleiche Hälften theilt und die eine Hälfte mit salzsaurem Chinin in entsprechender Quantität versetzt (in einem Versuch wurden zugesetzt 0,327 g Chininchlorhydrat). Vergleicht man dann die Reaction der chininfreien und chininhaltigen Mischung auf Lakmuspapier, so findet man sie in der letzteren erheblich schwächer sauer. Das Chininchlorhydrat bindet also noch eine gewisse Quantität Salzsäure dem Lakmuspapier gegenüber und dieser gebundene Antheil ist garnicht so gering. 0,5964 g Chininchlorhydrat (siehe oben) brauchten zur Bildung des Salzes mit 2 Mol. HCl 6,02 ccm Viertelnormalsalzsäure: fast ein Drittel dieser Quantität wurde in dem oben angeführten Versuch so gebunden, dass sie auf Lakmuspapier kaum irgend eine Einwirkung ausübte.

Wie verhält sich nun eine Lösung von saurem salzsaurem Chinin hinsichtlich ihrer verdauenden Wirkung?

In 50 ccm pepsinhaltiger Salzsäure (siehe die Zubereitung oben) von einem Gehalt von 0,281 pCt. HCl (also in den 50 ccm 0,1405 g HCl) wurden 1,4863 g salzsaures Chinin gelöst. Bei dieser Relation enthält die Lösung auf jedes Molecül salzsaures Chinin noch ein zweites Molecül Salzsäure. In zwei Reagenzgläsern wurden 10 ccm dieser Lösung mit je 1 g feingehacktem Hühnereiweiss versetzt. Dasselbe geschah mit pepsinhaltiger Salzsäure in zwei Controlproben. Nach 20stündiger Digestion bei etwa 40° war in der einen Controlprobe alles Eiweiss gelöst, in der anderen alles bis auf minimale Reste: die Lösung enthält Acidalbumin und reichlich peptonisirtes Eiweiss. In den chininhaltigen Mischungen war dagegen anscheinend nichts gelöst.

Zur genaueren Untersuchung wurden die Flüssigkeiten von dem rückständigen Eiweiss abgegossen und vereinigt, dann genau neutralisirt, filtrirt und eingedampft. Das concentrirte Filtrat gab nur eine äusserst schwache Biuretreaction, die wohl grösstentheils auf die beim Kochen des Eies bzw. durch die Salzsäure allein gebildeten Albumosen zu beziehen ist.

Das rückständige Eiweiss wurde mit Wasser abgespült, dann mit pepsinhaltiger Salzsäure übergossen: es löste sich jetzt so leicht, wie gewöhnlich.

Es ist also in einer pepsinhaltigen Lösung, welche unzweifelhaft „freie“ Salzsäure in genügender Concentration enthält, in Folge der Gegenwart von salzsaurem Chinin keine Verdauung des Eiweiss eingetreten. Dieser Befund ist von grossem theoretischem Interesse. Dass indessen ähnliche Verhältnisse jemals auch für die Magenverdauung des Menschen in Betracht kommen können, ist wenig wahrscheinlich, wiewohl es allerdings nicht ausser dem Bereich der Möglichkeit liegt; wenn ich daher auch in manchen Einzelheiten mit Klemperer's Ansichten nicht übereinstimme, so verkenne ich doch keineswegs, dass ihm das Verdienst zukommt, die Unzulänglichkeit der gebräuchlichen Methoden unter besonders verwickelten Verhältnissen gezeigt und die Aufmerksamkeit auf diese Complicationen gelenkt zu haben. Es wird die nächste Aufgabe sein, Magensäfte, welche sich bei der Untersuchung nach Sjöquist als hinreichend salzsäurehaltig erwiesen haben und doch trotz Pepsinzusatz mangelhafte verdauende Fähigkeit zeigen, auf das Vorhandensein derartiger Basen zu untersuchen.

Es fragt sich noch, ob denn die Methylviolett-Reaction in unserer Chininmischung weiter führt, als die Bestimmung nach Sjöquist. Zeigt sie vielleicht die Abwesenheit physiologisch-wirksamer Salzsäure an? Diese Frage ist nicht unbedingt zu bejahen, aber auch nicht ganz zu verneinen; auch in diesem Fall nimmt die Methylviolett-Reaction, wie bei Gegenwart von Amidosäuren, eine Mittelstellung ein.

Giesst man in Reagenzgläser Wasser, pepsinhaltige Salzsäure und die oben angewendete Mischung aus Chininchlorhydrat und pepsinhaltiger Salzsäure und versetzt diese Flüssigkeiten tropfenweise mit Methylviolett oder Gentianaviolett, so erscheint die wässrige Flüssigkeit violett, die salzsäurehaltige rein blau, die Chininmischung nimmt eine Mittelstellung ein, meiner Ansicht nach aber nähert sich ihre Farbe mehr dem Blau als dem Violett, ebenso wie ich dieses für die Amidosäure finde. Ich würde jedenfalls kein Bedenken tragen, einen Magensaft, bei dem ich eine solche Reaction erhalte, für „freie“ Salzsäure enthaltend zu erklären; das Methylviolett würde also gleichfalls zu einem falschen Urtheil über das Vorhandensein physiologisch-wirksamer Salzsäure führen.

Fassen wir den Begriff „freie Salzsäure“ als gleichbedeutend mit „physiologisch-wirksam“ auf, so liegen demnach die Verhältnisse für unsere Mischungen folgendermaassen:

1) Verdauungssalzsäure, welche soviel Leucin oder eine andere Amidosäure gelöst enthält, dass man die Mischung als eine Lösung von salzsaurem Leucin u. s. w. ansehen muss, enthält chemisch freie Salzsäure und ist physiologisch vollkommen wirksam. Diejenigen Methoden, welche in diesem Fall die Salzsäure als „freie“ ergeben, sind im Gegensatz zu Klemperer, als brauchbar und gut zu bezeichnen. Dies thut die Titrimethode, ferner, wie Klemperer gezeigt hat, die Cahn-v. Mering'sche Cinchoninmethode und ohne Zweifel auch die Sjöquist'sche: alle ergeben auch das richtige Maass für die Gegenwart freier Salzsäure. — Von den qualitativen Reactionen giebt meiner Ansicht nach die Methylviolett-Reaction gleichfalls ein richtiges Resultat, wenn man davon absieht, dass die durch salzsaures Leucin entstehende Bläuung einen leichten violetten Ton hat. Die Günzburg'sche Reaction fällt dagegen mit salzsaurem Leucin negativ aus, führt also zu einem falschen Resultat.

2) Vollständig an eigentliche, alkalisch reagirende, organische Basen z. B. Chinin gebundene Salzsäure reagirt neutral bzw. schwach alkalisch. Eine solche Lösung hat natürlich unter keinen Umständen peptische Wirkung, die Salzsäure erscheint auch beim Titriren vollständig gebunden<sup>1)</sup>. Dagegen ergiebt das Sjöquist'sche Verfahren den grössten Theil dieser Salzsäure als frei, es führt also in diesem Fall zu einem falschen Resultat.

3) Salzsäure, die soviel Chinin gelöst enthält, dass die Hälfte der Salzsäure durch das Chinin gebunden ist, hat gleichfalls keine peptische Wirkung, sie ist physiologisch unwirksam, obwohl sie chemisch zum Theil frei ist, jede Methode, welche in diesem Falle freie Salzsäure nachweist, ist zu verwerfen, also sowohl die Titrirung, welche den grösseren Theil der einen Hälfte als frei ergiebt, als auch die Sjöquist'sche Methode, welche nach den Versuchen mit salzsaurem Chinin zu schliessen, nicht allein die eine Hälfte der Salzsäure als frei erscheinen lässt

<sup>1)</sup> Ausgenommen bei Anwendung von Phenolphthalein als Indicator.

sondern auch noch den grösseren Theil der anderen Hälfte. — Von den qualitativen Proben liefert die Methylviolett-Reaction gleichfalls ein falsches Resultat, wenn man davon absieht, dass das Blau eine leichte violette Nüance hat, die Günzburg'sche Reaction fällt unsicher aus.

Ich möchte indessen nochmals betonen, dass die an künstlichen Mischungen erhaltenen Resultate nicht zu der allgemeinen Schlussfolgerung berechtigen, dass die angewendeten Methoden auch bei der Untersuchung des menschlichen Magensaftes unbrauchbar oder mangelhaft brauchbar seien. So lange nicht nachgewiesen ist, dass in dem Magensaft Basen vorkommen können, welche alkalisch reagiren oder gar eine dem Chinin analoge Einwirkung auf die Verdauungssalzsäure haben, bestehen diese Methoden vollkommen zu Recht.

### Anhang: Analytische Beläge.

#### Analyse des angewendeten Fibrins.

1) 2,700 g Fibrin verloren beim Trocknen 2,1675 g, die Trockensubstanz betrug somit  $0,7325 \text{ g} = 25,23 \text{ pCt.}$  Die Trockensubstanz gab beim Verbrennen 0,0080 g Asche. Die aschefreie Trockensubstanz betrug danach 24,91 pCt.

2) 2,6545 g Fibrin verloren beim Trocknen 1,978 g und gaben 0,0075 g Asche. Die aschefreie Trockensubstanz betrug danach 25,37 pCt.

#### Controlversuch (A) der Versuchsreihe mit Amidosäuren.

1) 50 ccm des eiweissfreien Filtrates gaben 0,692 g Trockensubstanz, und 0,099 g Asche.

2) 50 ccm gaben 0,6905 Trockensubstanz mit 0,084 Asche.

3) 10 ccm erforderten bei N-Bestimmung nach Kjeldahl 1,375 ccm Normalschwefelsäure  $= 0,01925 \text{ N.}$

4) 10 ccm erforderten 1,35 ccm Normalschwefelsäure  $= 0,0189 \text{ N.}$

#### Versuch mit Leucin (B).

1) 0,183 g Leucin gab 0,179 g Trockensubstanz, und 0,002 g Asche; 1,250 g Leucin entsprachen somit 1,18 g reinem und trockenem Leucin.

2) 50 ccm gaben 0,9885 Trockensubstanz, und 0,0990 Asche.

3) 50 - - 0,9775 - - 0,0865 -

200 ccm enthalten somit 3,564 g Trockensubstanz, hiervon ab, als auf das Leucin zu beziehen 1,187 g, bleiben 2,377 g auf peptonisirtes Eiweiss zu beziehen.

4) 10 ccm erforderten 1,85 ccm Normalsäure. Hieraus berechnen sich für 200 ccm 0,518 N. Das Leucin enthielt 0,132 N, blieben somit  $0,386 \text{ N} \times 6,25 = 2,4125$  peptonisirtes Eiweiss.

5) 10 ccm erforderten 1,825 ccm Normalsäure. Hier N für 200 C = 0,491.  
Hiervon ab  $0,132 = 0,359 \times 6,25 = 2,244$  g.

Versuch mit Alanin (C).

1) 0,2405 g Alanin enthielt 0,2400 Trockensubstanz mit 0,0015 g Asche.  
0,854 g Alanin entsprachen somit 0,8464 g reinem und trocknen Alanin.

2) 50 ccm gaben 0,918 Trockensubstanz und 0,117 g Asche.

3) 50 - - 0,911 - - 0,107 g -

4) 10 ccm erforderten 1,825 ccm Normalsäure = 0,511 N. Hiervon ab  
den N des Alanin = 0,1343 g, giebt  $0,3767 \text{ g} \times 6,25 = 2,2944$  g.

5) 10 ccm erforderten 0,185 ccm Normalsäure = 0,518 N für 200 ccm.  
Hier ab das N des Alanins giebt  $0,3837 \text{ g} \times 6,25 = 2,3462$  g.

## X.

### Ueber multiple Fettgewebsnekrose<sup>1)</sup>.

Von Dr. Robert Langerhans,

zweitem anatomischem Assistenten am Pathologischen Institut zu Berlin,  
Privatdocenten an der Universität.

Balser<sup>2)</sup> hat im Jahre 1882 in diesem Archiv eine eigenthümliche Veränderung des Fettgewebes beschrieben, welche bis dahin wenig Beachtung gefunden hatte, trotzdem sie in ihren ersten kleinen Anfängen sehr häufig ist. Er wählte dafür die Bezeichnung „Fettnekrose“, weil die einmal erkrankten Abschnitte des Fettgewebes dabei regelmässig zu Grunde gehen. Diese Affection tritt stets in Form kleiner Heerde auf; die kleinsten sind eben noch mit unbewaffnetem Auge zu erkennen; die meisten erreichen die Grösse eines Miliurn oder Hanfkorns; doch kann es durch Confluiren zahlreicher benachbarter Heerde, wie wir später noch genauer sehen werden, auch zur Bildung von scheinbar sehr grossen Nekrosen kommen. Die Farbe aller Heerde ist eine mehr oder weniger weisse, meistens rein weisse, zuweilen gelb- oder grauweisse. Viele haben einen hämorrhagischen oder pigmentirten Hof und nur wenige sind von der Umgebung noch nicht abgelöst.

<sup>1)</sup> Einem Stipendium aus der Gräfin-Bose-Stiftung verdanke ich die vorzüglichen Instrumente, mit deren Hülfe es mir nur möglich war, diese Untersuchung anzustellen.

<sup>2)</sup> Balser, Ueber Fettnekrose, eine zuweilen tödtliche Krankheit des Menschen. Dieses Archiv Bd. 90. S. 520. 1882.