

XXV.

Ueber die Einwirkung verschiedener Säuren bei der Pepsinverdauung.

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Halle a./S.)

Von Dr. med. M. Hahn.

Die Thatsache, dass die Salzsäure auch durch andere Säuren bei der Pepsinverdauung ersetzt werden kann, ist seit lange bekannt. So stellten Lehmann und Hühnefeld fest, dass auch die Schwefelsäure, Essigsäure, Oxalsäure u. a. eine verdauende Wirkung in Verbindung mit Pepsin ausüben, wenn dieselbe auch schwächer ist, als die der Salzsäure. Wolffhügel¹⁾ benutzte an Stelle der Salzsäure 4 pro mille Salpetersäure bei seinen Versuchen über Pepsin- und Fibrinverdauung ohne Pepsin. Putzey²⁾ untersuchte die peptonbildende Kraft der Jod- und Bromwasserstoffsäure und fand diejenige der Salzsäure weit überlegen. Putzey's Ergebnisse sind in neuester Zeit durch Hübner³⁾ im Wesentlichen bestätigt worden. Hübner zog aber auch die Fluorwasserstoffsäure in den Kreis seiner Beobachtungen und ordnet auf Grund genauer quantitativer Bestimmungen die Halogenwasserstoffsäuren nach ihrer Verdauungskraft folgendermaassen: Fluorsäure, Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Jodwasserstoffsäure. Somit verhält sich nach Hübner die Verdauungskraft der Halogenwasserstoffsäuren umgekehrt wie ihre Molekulargewichte. Für die übrigen Säuren liegen quantitative Untersuchungen kaum vor. Dietrich und Davidson⁴⁾, die in Heidenhain's Laboratorium untersuchten, ob die verschiedenen Säuren sich bei der Pepsinverdauung in gleichen absoluten oder gleichen relativen Mengen vertreten können, haben ihr negatives Resultat auch nur durch Schätzungsversuche begründet. Sie controlirten nur,

¹⁾ Pflüger's Archiv. 1873. S. 188.

²⁾ Bulletin de l'academie royale de med. de Belgique. 11. 213.

³⁾ Fortschritte der Medicin. No. 5. 1894.

⁴⁾ Arch. f. Anatom. u. Physiol. 1861. S. 688.

ob die Fibrinflocken oder das coagulierte Eiereiweiss in allen Verdauungsgemischen nach Ablauf der gleichen Zeit gelöst war. Derartige Schätzungsversuche können aber jetzt, nachdem die Technik der Verdauungsversuche wesentlich verbessert ist, kaum mehr befriedigen, namentlich, weil die Menge des gebildeten Syntonins nicht berücksichtigt oder vielmehr als zu den eigentlichen Verdauungsprodukten gehörig gerechnet ist. Da die Frage, ob die einzelnen Säuren sich bei der Pepsinverdauung in äquivalenten Mengen vertreten können, bezw. welche Verdauungskraft sie überhaupt entfalten, sowohl von theoretischem wie von praktischem Interesse ist, so erschien es mir der Mühe werth, ihr noch einmal in quantitativen Versuchen näher zu treten.

Die folgende Versuchsreihe berücksichtigt die Wirkung der Salpeter-, Schwefel-, Phosphor- und Borsäure, sowie der Oxal-, Citronen- und Weinsäure.

Bei allen Versuchen wurden Vergleiche angestellt mit einer Verdauungsflüssigkeit, welche 0,281 pCt. Salzsäure enthielt (hergestellt durch 10 ccm Salzsäure vom spec. Gew. 1,124, aufgefüllt zu 1 Liter). Auf diese Säure wurde eine Natronlauge eingestellt und die Mehrzahl der Säuren einfach danach titrirt. Die Phosphorsäure wurde mit Uranlösung titrirt, der Gehalt auch noch durch Bestimmung mit Magnesiamischung controlirt. Von der Oxal-, Bor-, Wein-, Citronensäure wurde die berechnete Menge in Krystallen abgewogen. Der Fragestellung entsprechend mussten die zwei- und dreibasischen Säuren zunächst in $\frac{1}{2}$ bezw. $\frac{1}{3}$ der nach der Salzsäure berechneten procentischen Concentration angewandt werden. Die Versuchsanordnung schloss sich im Wesentlichen an die von Salkowski¹⁾ wiederholt aufgestellte an. Das benutzte Pepsin war Pepsin. puriss. von Dr. Grübler, das sich in Wasser bezw. Säure beinahe völlig klar löst. Das Ferment wurde in genau abgewogener Menge (0,2) zunächst mit 200 ccm der betreffenden Säure 24 Stunden im Brutschrank bei 38—40° digerirt. Von dieser Flüssigkeit wurden dann die unten angegebenen Mengen am nächsten Tage zu dem Verdauungsmaterial gegeben. Als Substrat der Verdauung wurde Eiweiss in verschiedener Form in Anwendung gezogen. Es ist bekannt,

¹⁾ Dieses Archiv. B. 120. S. 353. Bd. 122. S. 238. Bd. 127. S. 514.

dass man bei Versuchen über den störenden Einfluss chemischer Körper auf die Pepsinverdauung zu nicht unwesentlich verschiedenen Resultaten kommen kann, je nachdem man die eine oder die andere Eiweissform als Verdauungssubstrat benutzt. Zeigt doch schon die Pepsinsalzsäure an sich, wie bei jedem Versuche leicht erkennbar, bedeutende Differenzen in ihrer Verdauungskraft, je nachdem sie auf gelöstes, oder coagulirtes Eiereiweiss einwirkt. In Berücksichtigung dieses Gesichtspunktes wurden für die vorliegenden Versuche verwendet: 1) Eiweisslösung, hergestellt durch Neutralisation von Eiereiweiss mit verdünnter Salzsäure, Verdünnung mit dem gleichen Volumen destillirten Wassers und Filtration. Die resultirende Lösung war beinahe stets völlig klar, nur selten opalescirend. 2) gut gereinigtes feuchtes Fibrin. 3) vollkommen lufttrockenes Fibrin. 4) coagulirtes Eialbumin, in kleine Stücke gewiegt und gut gemischt. Einzelne Versuche wurden nur mit 1, 2 und 4 angestellt. Von dem feuchten Fibrin und coagulirten Albumin wurden die betreffenden Mengen schnell hinter einander auf 0,01 genau abgewogen, vom trockenen Fibrin auf 0,001. Die Eiweisslösung wurde mit der Pipette abgemessen. Die Digestion im Brutschrank fand in verschlossenen Gefässen, meist Messkolben zu 200 ccm statt. Für die Bemessung der Digestionsdauer war in erster Linie das Bestreben maassgebend, die Differenzen, welche sich bei den Vorversuchen in der Wirkung der einzelnen Säuren gezeigt hatten, möglichst deutlich zu gestalten. Mit Rücksicht hierauf erwies es sich bald als nothwendig, die Zeit der Digestion wesentlich einzuschränken. Nach 10—24 Stunden waren z. B. bei den Mineralsäuren die Unterschiede beinahe völlig ausgeglichen, weshalb die betreffenden Zahlen hier auch nicht weiter angeführt werden sollen.

Durch eine ganze Reihe von Vorversuchen wurde für die einzelnen Eiweissarten zunächst festgestellt, in welcher Zeit die Salzsäurelösung 80—90 pCt. der angewandten Eiweissmenge verdaut hatte und gleichzeitig zwischen den Stickstoffwerthen der anderen Säurepeptonlösungen noch deutlich erkennbare Differenzen vorhanden waren. Auf die Weise wurde als Digestionsdauer für die Eiweisslösung und das feuchte Fibrin 4, für das coagulirte Eiweiss 5, für das trockene Fibrin 7 Stunden festgesetzt.

Nach Beendigung der Digestion wurden die Mischungen zunächst neutralisirt, d. h. es wurde die berechnete Menge Normallauge zugefügt, ohne Rücksicht darauf, ob die betreffende Flüssigkeit nunmehr, wenn sie eine zwei- oder dreibasische Säure enthielt, alkalisch reagirte. Dann wurde mit verdünnter Essigsäure leicht angesäuert, 10 ccm Kochsalzlösung zugesetzt, zum Sieden erhitzt, nach dem Erkalten auf 200 ccm aufgefüllt, filtrirt und $\frac{1}{4}$ des Filtrates zur N-Bestimmung nach Kjeldahl verwandt. Nur bei den Salpetersäurelösungen wurde das ungelöste Eiweiss auf gewogenen Filtern gesammelt. Der Stickstoffwerth des in die Verdauung gegebenen Eiweiss wurde gleichfalls nach Kjeldahl bestimmt und, um direct vergleichbare Zahlen zu erhalten, nach der Verbrennung auch nur $\frac{1}{4}$ der NH_3 -haltigen Schwefelsäure zur Destillation mit Natronlauge verwandt. Durch Controlbestimmungen und blinde Versuche wurde die Richtigkeit der Stickstoffbestimmungen gesichert.

Tabelle I.

	Eiweiss- lösung.	Feuchtes Fibrin.	Lufttrocke- nes Fibrin.	Coagulirtes Eiereiweiss.
Aschefreies trockenes Material und Säure.	Menge: 20 ccm. Pepsin+Säure: 50 ccm. Digestionszeit: 4 Stunden.	Menge: 5 g. Pepsin+Säure: 50 ccm. Digestionszeit: 4 Stunden.	Menge: 2,2 g. Pepsin+Säure: 50 ccm. Digestionszeit: 7 Stunden.	Menge: 10 g. Pepsin+Säure 100 ccm. Digestionszeit 5 Stunden.
1) Material	0,97125	1,0237	2,0125	1,0325
Salzsäure	0,910	0,9887	1,54	0,9625
Salpetersäure	0,9576	0,9274	1,4610	0,5307
Schwefelsäure	0,8399	0,9187	1,1987	0,6125
Phosphorsäure	0,525	0,9625	1,1637	0,8487
2) Material	0,9625	1,3562	—	1,0287
Salzsäure	0,77	1,3137	—	1,05
Zweifache Schwefelsäure	0,7437	1,225	—	0,787
Dreifache Phosphorsäure	0,72625	1,260	—	0,9975
3) Material	1,102	1,3825	2,0125	1,05
Salzsäure	0,7525	1,295	1,5312	0,8925
Essigsäure	0,3412	0,6562	0,3237	0,2187
Oxalsäure	0,4812	1,1812	0,315	0,6562
Citronensäure	0,3675	1,050	0,315	0,2887
4) Material	0,91	1,3562	—	1,1287
Salzsäure	0,8837	1,2337	—	1,0762
Weinsäure	0,5075	1,1637	—	0,4025
Borsäure	0,1312	0,210	—	0,1925

Die erhaltenen Werthe zeigen zunächst, dass die angewandten Säuren sich thatsächlich nicht in äquivalenten Mengen bei der Pepsinverdauung vertreten können, ferner dass die Salzsäure in der Gleichmässigkeit der Verdauungskraft gegenüber den verschiedenen Eiweisskörpern doch den anderen Säuren überlegen ist. Dieses Ergebniss stimmt mit den Untersuchungen von Dietrich und Davidson überein. Ferner aber stehen die organischen Säuren im Ganzen genommen hinter den anorganischen in Bezug auf ihre Verdauungskraft zurück. Nur beim Fibrin lieferten die Weinsäure und Oxalsäure Werthe, welche eine ziemlich vorgeschrittene Verdauung erkennen lassen.

Unter den anorganischen Säuren steht der Salzsäure am nächsten die Salpetersäure, dann folgt, wenn Eiweisslösung verwendet wird, die Schwefelsäure, schliesslich die Phosphorsäure. Diese Reihenfolge gilt aber nur für die Eiweisslösung: denn bei Verwendung von feuchtem Fibrin übertrifft die Phosphorsäure schon die Schwefelsäure. Die Eiweisslösung kann nun aber als ein für derartige Versuche besonders geeignetes Medium gelten. Denn bei ihrer Anwendung fällt das Moment der mechanischen Auflösung, das bei festen Eiweisskörpern auf den Verlauf des Verdauungsprozesses bestimmend einwirkt, fort¹⁾. Da gegenüber der Eiweisslösung die Verdauungskraft der Mineralsäuren entsprechend ihrer zunehmenden Basicität sinkt, so lag es nahe anzunehmen, dass hier Eiweiss bezw. Pepton mit der zwei- bezw. dreibasischen Säure Verbindungen nach Art der primären und secundären Salze eingehen. Damit wäre aber die Menge der freien Säure gegenüber einer äquivalenten Salzsäurelösung herabgesetzt und eine Herabsetzung des Verdauungsprozesses erklärlich. War diese Annahme richtig und die Differenzen somit nur durch die verschiedene Basicität der Säuren hervorgerufen, so mussten sie verschwinden, wenn die Schwefelsäure und Phosphorsäure in 2facher bezw. 3facher Concentration angewandt wurden. Wie aus Tabelle I 2) hervorgeht, nähern sich bei Anwendung der verstärkten Säuren und Eiweisslösung die

¹⁾ Der Nachweis von Ovomuroid (Mörner), bezw. Albumose (Neumeister, Salkowski) im Hühnereiweiss scheint mir für Anwendung der Eiweisslösung zu derartigen vergleichenden Untersuchungen kein wesentliches Hinderniss zu bieten.

Werthe allerdings bedeutend: eine kleine Differenz, sowie die Reihenfolge (Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure) bleibt aber doch erhalten. Bei Benutzung von feuchtem Fibrin und coagulirtem Albumin ist kaum ein Unterschied gegenüber den durch schwächere Schwefelsäure und Phosphorsäure erhaltenen Werthen bemerkbar: Differenz und Reihenfolge (Salzsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure) sind völlig erhalten. Somit würde nur für die Eiweisslösung zugegeben sein, dass hier die Bildung von sauren Albumin- bzw. Peptonverbindungen nach Art der primären und secundären Salze in Betracht kommen kann.

Dass die einzelnen Säuren für sich nicht etwa im Stande sind, in dieser Concentration verschieden grosse Mengen von Säureeiweiss zu bilden, dass also eine Säure ohne Mithülfe des Pepsins nicht mehr Eiweiss löst, wie die andere, geht aus folgender Versuchsreihe hervor:

10 g coagulirtes Eiereiweiss wurden 3 Tage lang mit je 100 ccm der betreffenden Säuren digerirt und sodann in $\frac{1}{4}$ des Filtrates (ohne vorhergehende Neutralisation) der Stickstoff nach Kjeldahl bestimmt. Die folgenden Angaben beziehen sich auf ccm $\frac{1}{4}$ Normalsäure, die zur Bindung des Ammoniaks verbraucht wurden:

T a b e l l e II.

Material . . .	13,9
Salzsäure . . .	1,6
Schwefelsäure . . .	1,6
Phosphorsäure . . .	1,6
Essigsäure . . .	0,8
Oxalsäure . . .	1,6
Citronensäure . . .	1,4
Weinsäure . . .	1,4.

Die Mengen des gelösten Eiweiss sind ausserordentlich gering und die erhaltenen Werthe zeigen unter einander nur ganz geringe Differenzen, so dass es sich vielleicht nur zum geringen Theil um gebildetes Säureeiweiss, grösstentheils dagegen um aus dem Coagulat ausgelaugte lösliche Bestandtheile handelt. Jedenfalls beweist der Versuch 1) dass die Wirkung so schwacher Säuren allein für die Bildung des Säureeiweiss und den Fortgang des Verdauungsprozesses nicht wesentlich in Betracht kommt, sondern dass die Mitwirkung des Pepsins auch für diesen Theil der Verdauung nothwendig ist; 2) dass die Differenzen in der Ver-

dauungskraft nicht aus einem verschiedenen Verhalten der Säuren als solcher gegenüber dem coagulirten Eiereiweiss erklärt werden können. Man muss also zur Aufklärung der Differenzen auch noch den dritten Factor, das Pepsin, heranziehen. Die Annahme nun von Pepsinsäureverbindungen (nach Analogie der Pepsinsalzsäure, wie sie Carl Schmidt supponirt), die ja eine verschieden starke Wirkung ausüben könnten, erscheint nach den Versuchen Tab. I 1) nicht zulässig oder wenigstens nicht für die Klärung der Thatsachen genügend: denn, wenn nicht auch die Art des Eiweiss eine Rolle spielen würde, so ist es nicht einzusehen, warum die Verdauungskraft der Pepsin-Schwefelsäure gegenüber Fibrin und Eiweisslösung nicht dieselbe ist. Da somit weder die Menge des gebildeten Säureeiweiss noch der Charakter einer Pepsinsäureverbindung in Betracht kommen kann, so scheint mir die ungezwungenste Erklärung für die vorhandenen Differenzen darin zu liegen, dass die gebildeten Säureeiweissverbindungen der weiteren Einwirkung des Pepsins, also vermuthlich der Hydratation, einen verschieden grossen Widerstand entgegen setzen.

Viel weniger geeignet als die Mineralsäuren sind die geprüften organischen Säuren für den Ersatz der Salzsäure bei der Verdauung. Namentlich sind bei der Essigsäure schlechte Ergebnisse zu verzeichnen. Gerade dieser Umstand dürfte aber die Annahme stützen, dass die einzelnen Säuren mit den Eiweisskörpern Produkte bilden, welche für die weitere Hydratation in verschiedenem Grade geeignet sind: denn die Essigsäure ist bekanntlich vor den anderen Säuren dadurch ausgezeichnet, dass sie auch Spuren von Eiweiss aus wässrigen Lösungen ausfällt, d. h. ganz besonders schwer lösliche Niederschläge bildet. Auch auch die anderen geprüften organischen Säuren lassen, wie schon oben erwähnt, gegenüber der Eiweisslösung, dem trockenen Fibrin und coagulirten Eiweiss ziemlich im Stich. Die Reihenfolge ist hier stets so, dass die zweibasische Oxalsäure ihren Vorrang vor der dreibasischen Citronensäure behauptet.

Eine Erklärung für diesen Unterschied im Verhalten der organischen und anorganischen Säuren bei dem Verdauungsprozess zu geben, ist auf Grund der vorliegenden Versuche kaum möglich. Immerhin muss man im Auge behalten, dass

es sich bei der Peptonisirung höchst wahrscheinlich um einen Hydratationsvorgang handelt und dass dementsprechend eine stärkere Wirkung der Mineralsäuren gegenüber den organischen nur den Erfahrungen entspricht, die bei ähnlichen Prozessen der organischen Chemie gemacht wurden.

Dass die Borsäure, die nur durch äussere Umstände der Versuchsanordnung hier in Vergleich mit der Weinsäure gesetzt wurde, fast gar keine verdauende Wirkung hat, ist wohl erklärlich: sie giebt mit den meisten Eiweisskörpern unlösliche Niederschläge und übt, wie alle Antiseptica, vermuthlich auch schon in so geringer Concentration einen hemmenden Einfluss auf die Wirksamkeit des Ferments aus.

Als praktisches Ergebniss folgt aus diesen Versuchen, dass für den Ersatz der Salzsäure in der Magenverdauung am besten geeignet die Phosphorsäure ist: denn, wenn sie auch bei der Eiweisslösung, die unserer gewöhnlichen Nahrung wohl am wenigsten entspricht, mässige Resultate gab, so zeigt sie den festen Eiweisskörpern gegenüber doch eine bemerkenswerthe Verdauungskraft.
