

Über die Resorptionsverhältnisse von in den Magendarmkanal eingeführten Monoaminosäuren.

Von

Emil Abderhalden, O. Prym (Bonn) und E. S. London (St. Petersburg).

(Aus dem chemischen Institut der Universität Berlin und dem pathol. Laboratorium des K. Institutes für experimentelle Medizin, St. Petersburg.)

(Der Redaktion zugegangen am 11. Aug. 1907.)

Durch eine Reihe von Untersuchungen¹⁾ an Magen- und Darmfistelhunden ist festgestellt worden, daß im Magen selbst höchstwahrscheinlich ein Abbau der Proteine bis zu den einfachsten Bausteinen — zu den Aminosäuren — nicht stattfindet. Die Spuren von Aminosäuren, die gelegentlich im Mageninhalt gefunden wurden, sind entweder bereits im Futter vorhanden gewesen, z. B. im Fleisch, oder sie sind unter der Einwirkung von Darmfermenten, die mit Chymus gelegentlich durch den Pylorus in den Magen gelangen, aus dem Nahrungseiweiß entstanden. Endlich ist auch die Möglichkeit vorhanden, daß Aminosäuren mit dem Chymus aus dem Duodenum in den Magen übertreten. Sicher festgestellt ist, daß im ganzen Verlauf des Darmes, vom Pylorus bis zur Ileocoecalclappe während der Verdauung Aminosäuren anzutreffen sind. Ihre Menge ist nicht sehr groß. Man findet stets kompliziertere Spaltprodukte in bedeutender Menge neben den einfachsten Bausteinen des Eiweißes. Dieser Befund läßt a priori zwei Deutungen zu. Es ist möglich, daß das Eiweiß bei der normalen Verdauung im Magen-

¹⁾ Vgl. Emil Abderhalden, Karl Kautzsch und E. S. London, Studien über die normale Verdauung der Eiweißkörper im Magendarmkanal des Hundes, Diese Zeitschrift, Bd. XLVIII, S. 549, 1906. — Emil Abderhalden, L. Baumann und E. S. London, Weitere Studien über die normale Verdauung der Eiweißkörper im Magendarmkanal des Hundes. II. Mitteilung, Ebenda, Bd. LI, S. 384, 1907. — Emil Abderhalden, Kornel v. Körösy und E. S. London, III. Mitteilung, Ebenda, Bd. LIII, S. 148, 1907.

darmkanal nie ganz zerfällt, sondern neben einfachsten Bausteinen auch komplizierter gebaute übrig bleiben und direkt zur Resorption gelangen. Es läßt sich gegen eine solche Annahme vorläufig nichts einwenden. Es genügt ja, wenn das Nahrungseiweiß soweit abgebaut wird, daß es seinen speziellen Charakter verliert und dem Organismus die Möglichkeit geboten ist, aus den Bruchstücken sein eigenes Eiweiß aufzubauen. Die Auffindung von relativ geringen Mengen von tiefsten Abbauprodukten im Chymus der verschiedenen Darmabschnitte läßt jedoch noch eine zweite Erklärung zu. Die untersuchten Verdauungsprodukte waren aus Fisteln aufgefangen. Die Verdauungsfermente hatten nur eine beschränkte Zeit der Wirkung, denn im Momente des Ausflusses aus der Fistel wurde die Verdauung unterbrochen. Ferner ist es wohl denkbar, daß gerade die einfachsten Spaltprodukte fortwährend im Verhältnis ihrer Entstehung zur Resorption gelangen und hauptsächlich die komplizierteren Produkte zurückbleiben. Von diesem Gesichtspunkte aus mußte auch die Frage erörtert werden, ob nicht vielleicht unter normalen Verhältnissen im Magen selbst Aminosäuren entstehen und ihre Bildung uns nur deshalb entgeht, weil ihre Resorption eine sehr rasche ist. Gegen eine solche Annahme spricht, daß auch im Reagenzglas durch Magensaft eine Bildung von Aminosäuren nicht oder nur in geringen Mengen beobachtet wird. Ferner mußte man erwarten, daß im Speisebrei, der den Magen verläßt, wenigstens stets geringe Mengen von Aminosäuren vorhanden wären, das ist jedoch meist nicht der Fall.

Um einen Einblick, wenn auch einen indirekten, in diese Fragestellungen zu erhalten, führten wir denselben Hunden, die zu den Verdauungsversuchen gedient hatten, einige Monoaminosäuren und zwar Glykokoll, d-Alanin und dl-Leucin ein. Wir fingen während bestimmter Zeiten aus den verschiedenen Fisteln des Magendarmtraktes den Chymus auf und bestimmten die noch vorhandenen Mengen der zugeführten Aminosäuren. Der Gang der Untersuchung war einfach. Das aufgefangene Verdauungsprodukt wurde getrocknet und gepulvert, dann mit genügend Wasser ausgekocht, wobei meist alles in Lösung

ging. Die Lösung wurde dann soweit mit Wasser verdünnt, daß sie etwa 1% an fester Substanz enthielt, und nun mit Phosphorwolframsäure im Überschuß gefällt. Der Niederschlag wurde abgesaugt, gut gewaschen und scharf abgepreßt. Im Filtrat der Fällung und dem zugefügten Waschwasser fällten wir den Überschuß an Phosphorwolframsäure mit Baryt und dessen Überschuß genau mit Schwefelsäure. Nun engten wir die ganze Flüssigkeit unter vermindertem Druck bei etwa 40° Außentemperatur bis zur Trockene ein. Den Rückstand veresterten wir nunmehr in der gewohnten Weise mit der etwa 5fachen Menge absoluten Alkohols und gasförmiger trockener Salzsäure. Beim Glykokoll schieden wir dieses aus der eingeengten Lösung direkt als Esterchlorhydrat ab. Dies gelang meist sehr gut. Erfolgte die Abscheidung nur mangelhaft, so engten wir die Lösung der Esterchlorhydrate bis zur Trockene ein, lösten den Rückstand in Alkohol und brachten die Lösung auf ein bestimmtes Volumen. Nun setzten wir mit der auf den Chlorgehalt der Lösung berechneten Menge Natriumalkoholat die Ester in Freiheit und destillierten sie bis 100° des Wasserbades bei 10—12 mm Druck. Das Destillat, das hauptsächlich aus Alkohol bestand, versetzten wir mit wässriger Salzsäure und verdampften dann zur Trockene. Nun übergossen wir den gepulverten Rückstand mit Alkohol und leiteten bis zur Sättigung gasförmige Salzsäure ein. Beim Stehen auf Eis erfolgte dann die Abscheidung des Glykokollesterchlorhydrats ohne weiteres. Dieser Umweg wurde dann nötig, wenn andere Aminosäuren neben dem eingeführten Glykokoll in größeren Mengen zugegen waren. Dies war zum Teil der Fall bei dem Chymus, der aus den Fisteln des Darmes stammte. Bei der Isolierung des d-Alanins war dieser Weg stets erforderlich. Hier störten die übrigen, bei der Verdauung entstehenden Aminosäuren noch mehr. Immerhin konnten wir durch die Destillation der Ester wenigstens alle höheren Aminosäuren ausschließen. Wir bestimmten dann im Destillat das Alanin als salzsaures Salz und stellten dessen Drehungsvermögen fest. Das Leucin isolierten wir aus dem Filtrat der Phosphorwolframsäurefällung stets direkt durch Krystallisation.

Die eindeutigsten Resultate erhielten wir in allen Fällen bei den aus dem Magen gewonnenen Produkten, weil hier andere Aminosäuren als die zugeführten nicht zu erwarten und auch nicht vorhanden waren, wie unsere Versuche zeigten. Bei allen übrigen Versuchen muß berücksichtigt werden, daß wir die durch Abbau des verfütterten Eiweißes (Fleisch) entstehenden Aminosäuren mitbestimmten. Die hier gefundenen Zahlen sind auf alle Fälle zu hoch.

Erwähnen wollen wir noch, daß wir in jedem Einzelfall das zur Verfütterung dienende Fleisch auf Aminosäuren untersucht haben und zwar in der Weise, daß wir es mit viel Wasser auskochten, das wässrige Extrakt eindampften, den Rückstand direkt veresterten und die etwa vorhandenen, in Freiheit gesetzten Ester destillierten. Wir haben immer nur Spuren von Aminosäuren auf diese Weise nachweisen können. Schließlich haben wir die Exaktheit der angewandten Methode geprüft, indem wir zu frischem Hühnereiweiß 2 g Glykokoll in Wasser gelöst zugaben und nun das Gemisch unter vermindertem Druck bei 40° Wasserbadtemperatur vollständig einengten. Den Rückstand kochten wir mit Wasser aus und filtrierten das Extrakt. Das Filtrat wurde nun zur Trockene verdampft und der Rückstand verestert. Die Veresterung wurde nach vorherigem Verdampfen der Lösung wiederholt und das Glykokollesterchlorhydrat zur Abscheidung gebracht. Erhalten wurden 2,7 g und aus den Mutterlaugen noch 0,1 g. Die Ausbeute an Glykokoll betrug demnach etwa 75% der angewandten Menge.

Dieser Versuch wurde mit 2 g Glykokoll wiederholt, nur wurde hier die Glykokoll-Eiweißlösung nicht unter vermindertem Druck, sondern auf dem Wasserbad eingedampft. Die Ausbeute an Glykokollesterchlorhydrat betrug 3,0 g. $F. = 144^{\circ}$.

Schließlich brachten wir ein Gemisch von 50 g Fleisch, 4 g Glykokoll und 200 ccm Magensaft 10 Tage in den Brutraum. Die Verdauungsflüssigkeit wurde dann mit einem Liter Wasser verdünnt, die Lösung aufgeköcht, filtriert und dann genau so verarbeitet, wie alle übrigen Präparate. Die Ausbeute an Glykokollesterchlorhydrat betrug 5,82 g = 3,13 g Glykokoll.

Im folgenden geben wir die Resultate der einzelnen Versuche wieder.

I. Versuche mit Glykokoll.

1. Reihe.

Der Pylorusfistelhund Usaty erhielt 200 g Fleisch + 9,15 g in 60 ccm warmem Wasser gelösten Glykokolls. Die Fistel war während der ganzen Dauer des Versuches offen. Wir hatten uns vor der Fütterung überzeugt, daß der Magen leer war. Nach 3 Stunden 40 Minuten war die Abscheidung beendet. Wie bei allen übrigen Versuchen wurde der aufgefangene Chymus nach erfolgter Neutralisation mit Normalnatronlauge durch Einleiten von Wasserdampf koaguliert, die Fällung abfiltriert und der Filtrerrückstand viermal mit warmem Wasser ausgewaschen. Die Verarbeitung auf Glykokoll erfolgte in der oben geschilderten Weise. Das Glykokollesterchlorhydrat wurde in mehreren Fraktionen zur Abscheidung gebracht. Wir erhielten 14,33 g reines Produkt vom Schmelzpunkt 144° . Es entspricht diese Menge 7,67 g Glykokoll.

2. Reihe.

1. Der Magenfistelhund Woltschok erhielt 100 g Fleisch + 4 g Glykokoll. Die Fistel blieb geschlossen. Eine halbe Stunde nach der Fütterung wurde sie geöffnet und der Mageninhalt ausgewaschen. Die Verarbeitung des so erhaltenen Chymus war dieselbe wie im vorher erwähnten Falle. Erhalten wurden 3,38 g Glykokollesterchlorhydrat = 1,81 g Glykokoll.

2. Dasselbe Versuchstier erhielt 100 g Fleisch + 4 g Glykokoll. Die Fistel wurde nach einer Stunde geöffnet und der Magen ausgespült. Erhalten wurden 1,29 g Glykokollesterchlorhydrat vom Schmelzpunkt 144° . Diese Menge entspricht 0,7 g Glykokoll.

3. Der Pylorusfistelhund (Bury) erhielt 100 g Fleisch + 4 g Glykokoll. Die Fistel blieb nach der Fütterung während 45 Minuten ohne Einschaltung des Duodenalreflexes offen. Der während dieser Zeit gesammelte Brei enthielt 5,82 g Glykokollesterchlorhydrat ($F. = 144^{\circ}$) = 3,13 g Glykokoll.

4. Dem Pylorusfistelhund (Usaty) wurden 100 g Fleisch + 4 g Glykokoll verabreicht. Der Versuch dauerte 2 Stunden. Während dieser Zeit war die Fistel offen. Zu gleicher Zeit wurden 460 ccm peptische Flüssigkeit in das Duodenum eingespritzt. Der erhaltene Brei enthielt 6,25 g Glykokollesterchlorhydrat ($F. = 144^{\circ}$) = 3,36 g Glykokoll.

5. Dieser Versuch wurde am Jejunumfistelhund ausgeführt. Lage der Fistel 1 m vom Pylorus entfernt. Dauer des Versuches 7 Stunden. Das Versuchstier erhielt 200 g Fleisch + 5 g Glykokoll. Es ließ sich nach der Destillation der Ester keine Spur von Glykokollesterchlorhydrat abscheiden.

6. Ileumfistelhund. Lage der Fistel 1 m vom Coecum entfernt. Das Versuchstier erhielt 200 g Fleisch + 5 g Glykokoll. Dauer des Versuches 9 Stunden. Auch hier konnte kein Glykokoll nachgewiesen werden.

Aus den mitgeteilten Resultaten geht hervor, daß sich in den Magen eingeführtes Glykokoll auch nach längerer Zeit noch in zum Teil ganz beträchtlicher Menge nachweisen läßt, ja wir haben in dem aus der Pylorusfistel ausfließenden Chymus derartig hohe Werte an Glykokoll erhalten, daß sie — unter Berücksichtigung der eingangs erwähnten Kontrollversuche — als der eingeführten Menge fast entsprechend bezeichnet werden müssen. Glykokoll wird somit unter den gewählten Bedingungen offenbar vom Magen gar nicht oder doch höchstens in geringen Mengen resorbiert. Die Resorption setzt hingegen im Duodenum sehr lebhaft ein und ist höchstwahrscheinlich schon in diesem Darmteil vollständig, wenigstens ließ sich im Jejunum kein Glykokoll mehr nachweisen.

II. Versuche mit d-Alanin.

($[\alpha]_{20}^D = + 9,6^{\circ}$ in Normalsalzsäure.)

1. Pylorusfistelhund. Verfüttert 200 g Fleisch + 6,22 g d-Alanin. Dauer des Versuches 4 Stunden 53 Minuten. Die Intervalle zwischen den einzelnen Ausscheidungen betragen 8 Sekunden bis 1 Minute 20 Sekunden. Das Gewicht des aufgesammelten Breies betrug 592 g. Isoliert: 5,85 g salzsaures d-Alanin. $[\alpha]_{20}^D = + 7,5^{\circ}$.

2. Pylorusfistelhund (Usaty) erhielt 100 g Fleisch + 4 g d-Alanin. Dauer des Versuches: 2 Stunden. Während des Versuches wurden 420 ccm peptischer Verdauungsflüssigkeit in das Duodenum eingeführt. Erhalten wurden 3,95 g salzsaures d-Alanin ($[\alpha]_{20}^D = + 6,5^\circ$).

3. Magenfistelhund (Woltschok). Nach Verabreichung von 100 g Fleisch + 4 g d-Alanin wurde der Magen nach 2 Stunden ausgespült. Die eingedampfte Flüssigkeit hinterließ 4,4 g Substanz. d-Alanin war nicht mit Sicherheit nachweisbar.

4. Jejunumfistelhund. Fistel 1 m vom Pylorus entfernt. Verfüttert wurden 200 g Fleisch + 5 g d-Alanin. Dauer des Versuches 6 $\frac{1}{2}$ Stunden. Erhalten bei der Destillation der Ester von 0—100° und Verdampfen des Destillates mit wässriger Salzsäure 2,9 g Rückstand. Er zeigte $[\alpha]_D^{20} = + 4,4^\circ$. Das Produkt wurde zur Entfernung des Chlors mit Bleioxyd gekocht, dann das gelöste Blei mit Schwefelwasserstoff gefällt und das Filtrat vom Bleisulfid eingedampft. Zunächst schieden sich schwerer lösliche Massen in dem Leucin und Valin ähnlichen Krystallen ab. Ihre Menge war gering. Bei weiterem Einengen und Zusatz von Alkohol erhielten wir ein Produkt, das süß schmeckte, gegen 295° schmolz und $[\alpha]_{20}^D = + 8,8^\circ$ in Normalsalzsäure zeigte. Es lag somit offenbar ziemlich reines d-Alanin vor. Die Menge dieses Produktes betrug 1,2 g.

5. Ileumfistelhund: Lage der Fistel 1 m vor dem Coecum. Das Versuchstier erhielt 200 g Fleisch + 5 g d-Alanin. Dauer des Versuches 8 Stunden. Es gelang uns nicht, reines d-Alanin zu gewinnen. Das schließlich erhaltene Produkt zeigte $[\alpha]_{20}^D = + 3,5^\circ$ in Normalsalzsäure.

Bei Versuch 4 ist es natürlich fraglich, ob das gefundene d-Alanin auf das verfütterte d-Alanin zurückzuführen ist, oder ob es nicht vielmehr aus dem Fleisch durch Abbau entstanden ist.

III. Versuche mit dl-Leucin.

1. Pylorusfistelhund (Usaty): Verfüttert 200 g Fleisch + 3 g dl-Leucin. Isoliert wurden aus dem Filtrat der Phos-

phorwolframsäurefällung durch direkte Krystallisation 2,75 g einer Substanz, die alle Eigenschaften des Leucins zeigte. Die Analyse des Kupfersalzes bestätigte die Vermutung.

2. Duodenalfistelhund: Lage der Fistel Ende des Duodenums. Das Versuchstier erhielt 200 g Fleisch + 5 g dl-Leucin. Dauer des Versuches 5 Stunden. Isoliert wurden 2,5 g Leucin.

3. Ileumfistelhund: Lage der Fistel 1 m vor dem Coecum. Das Versuchstier erhielt 200 g Fleisch + 5 g Leucin. Dauer des Versuches 8 Stunden. Isoliert 0,5 g dl-Leucin.

4. Ileocoecalfistelhund: Lage der Fistel 2—3 cm vor dem Coecum. Das Tier erhielt 500 g Fleisch + 5 g dl-Leucin. Dauer des Versuches 13¹/₂ Stunden. Es gelang uns nicht, reines Leucin zu gewinnen.

Auch hier kann man nur bei Versuch 1 über die Herkunft des Leucins eine eindeutige Erklärung geben.

Werfen wir einen Blick auf die erhaltenen Resultate, so ergibt sich, daß im Magen auch noch nach längerer Zeit per os zugeführte Aminosäuren nachzuweisen sind. Sie verlassen den Magen zum weitaus größten Teil — vielleicht vollständig — durch den Pylorus. Im Duodenum setzt bereits eine bedeutende Resorption ein. In die tieferen Darmabschnitte scheinen die verabreichten Aminosäuren gar nicht mehr gelangt zu sein.
