

Zum Chemismus der Verdauung im tierischen Körper.

XX. Mitteilung.

Zur Kenntnis der Verdauungs- und Resorptionsgesetze im Magendarmkanal.

Von

E. S. London und F. Sandberg.

(Aus dem pathologischen Laboratorium des K. Institutes für experimentelle Medizin.)
(Der Redaktion zugegangen am 12. Juni 1908.)

I.

Der Verdauungsprozeß in seinen verschiedenen Erscheinungen (wie Saftsekretion, Grad der Verdauung, Resorption usw.) ist schon einigermaßen gründlich erforscht worden, obwohl noch viel Arbeit auf diesem Gebiete zu tun übrig bleibt. Bisher sind wir noch in Unkenntnis über die allgemeinen Prinzipien, welche alle einzelnen Erscheinungen des Verdauungsprozesses verknüpfen. Daß solche Prinzipien existieren müssen, unterliegt ja keinem Zweifel, indem dadurch die Beständigkeit und Regelmäßigkeit aller Excretionen bei unseren Verdauungshunden erklärt werden kann. Um diesen Prinzipien einigermaßen näher treten zu können, unternahmen wir die vorliegende Untersuchung.

Aus unseren bisherigen Versuchen an unseren Verdauungshunden wissen wir schon, daß das Eiweiß im Magen nicht gänzlich verdaut wird, vielmehr, daß ein Teil des in den Magen eingeführten Eiweißes in das Duodenum in unverändertem Zustande übergeht.

Es wird hier die folgende Frage gestellt: in welchem Teile des Darmkanals geschieht die Verarbeitung des vom Magen unberührt gebliebenen Eiweißes? Und ob das unverdaute Eiweiß das Ileum erreicht?

Es ist uns weiter schon bekannt,¹⁾ daß die Intensität der Magenarbeit im gehörigen Maße durch die Menge der zugeführten

¹⁾ E. S. London und W. Polowzowa. Diese Zeitschrift, Bd. XLVI. S. 209.

Nahrung beeinflußt wird. Wie verhält sich nun der Darmkanal gegen das in den Magen eingeführte Eiweiß in bezug auf die Menge des letzteren?

Die quantitative Bestimmung der Eiweißprodukte, die auf verschiedenen Etappen des Verdauungstraktus aufgenommen werden, wird leider dadurch erschwert, daß sich fortwährend verschiedene Körpersäfte mit vermischen, deren Quantität in jedem einzelnen Falle sich nicht genau bestimmen läßt. In der letzten Zeit ist es uns jedoch gelungen, eine Methode auszuarbeiten, die uns die Möglichkeit gibt, die Beimengungen der Körpersäfte einigermaßen genau zu bestimmen. In einer der nächsten Mitteilungen von einem von uns und W. Polowzowa wird davon speziell die Rede sein.

Dank den großen Fortschritten, welche die Eiweißchemie gegenwärtig durch die Arbeiten von A. Kossel und in erster Linie Emil Fischer gemacht hat, haben wir die Möglichkeit, mit den erwähnten Schwierigkeiten einigermaßen zu kämpfen. Nach den Anschauungen von Emil Fischer bildet jedes Eiweiß, das man in der Natur vorfindet, ein Gemisch von Komplexen amidosaurer Verbindungen. Wären wir uns über diese Komplexe völlig klar, und hätten wir ganz sichere Mittel, sie quantitativ zu bestimmen, so würde die analytische Untersuchung der Produkte, die wir bei unserer Polyfistelmethode bekommen, nicht solche Schwierigkeiten bieten.

Dies muß jedoch der Zukunft überlassen bleiben, vorläufig müssen wir uns nur auf die Bestimmungen der einzelnen Bausteine des Eiweißes beschränken und zwar derer, die gewissermaßen quantitativ bestimmt werden können. Bei den Diaminosäuren kommen hier hauptsächlich Arginin und auch Histidin in Betracht (Lysin gelingt uns nicht aus den Verdauungsprodukten ganz rein wegen biureter Beimengungen zu gewinnen). Von den Monoaminosäuren sollen von diesem Standpunkte aus die Glutaminsäure, das Tyrosin und auch das Glykokoll betrachtet werden.

Da ein bestimmtes Eiweiß, wollen wir als Beispiel das Gliadin, von dem namentlich in dieser Mitteilung die Rede sein wird, nehmen, als Endprodukt der Hydrolyse immer ceteris

paribus einen und denselben Gehalt an Glutaminsäure gibt, so haben wir das Recht, in jedem gegebenen Falle auch umgekehrt aus der Ausbeute der Glutaminsäure, die wir aus den Produkten der Hydrolyse bekommen, auf die Menge des Ausgangsmaterials zu schließen.

Diese Methode der Bestimmung des Ganzen nach dem Teile kann keinem Widerspruch begegnen, soweit die Rede vom reinen natürlichen Eiweiß ist; um sie aber zu quantitativen Untersuchungen der von unseren Verdauungshunden bekommenen Produkte gebrauchen zu dürfen, hielten wir es für nötig, einige vorangehende Versuche anzustellen. Erstens mußten wir feststellen, ob sich bei der Hydrolyse des Gemisches aller Körpersäfte des Verdauungskanals Glutaminsäure gewinnen läßt; zu diesem Zwecke haben wir das Gemisch aller Körpersäfte in ihrem natürlichen Zustande, wie sie sich bei unserem Resorptionshunde (Schulik) aus der oralen Hälfte der Duodenalfistelröhre während der Versuche ausscheiden, analysiert. Zu diesem Gemische gehören, außer dem abgelösten Epithel, den Bakterien usw., noch Speichel, Magensaft, Pankreassaft, Galle und Darmsaft.

Das von vielen Versuchen aufgenommene und ausgetrocknete Material (22 g), nach der Bearbeitung nach dem unten beschriebenen Verfahren, hat uns keine Spuren von Glutaminsäure gegeben. Daraus können wir schließen, daß die Glutaminsäure, die sich bei den Entleerungen unserer Verdauungshunde bildet, dem als Speise zugeführten Eiweiß gänzlich zugeschrieben werden muß. Wir wollen damit keineswegs sagen, daß in den Beimengungen von Verdauungssäften keine Glutaminsäure als Baustein vorhanden sei. Es ist ja leicht möglich, daß die letztere unserer Analyse entschlüpft ist, ihrer unbedeutenden Menge wegen.

Nächstens nehmen wir uns noch vor, zur Kontrolle dieser Ansicht, möglichst größere Mengen der ausgetrockneten Körpersäfte zu untersuchen.

Aber möge das Ergebnis unserer künftigen Arbeiten noch so verschieden sein, so darf doch als sicher gelten, wie die bisherigen Analysen zeigten, daß eine Beimengung von 22 g Körpersäfftrockensubstanzen keinen merklichen Einfluß auf die Vergrößerung der gewonnenen Menge Glutaminsäure ausüben kann.

In den Produkten, von welchen in dieser Mitteilung die Rede sein wird, haben die Beimengungen sogar in den letzten Versuchen kaum die erwähnten Daten erreicht.

Die zweite Frage, die wir vor allem beantworten mußten, besteht im folgenden: ob bei der Resorption der Verdauungsprodukte (in unserem Falle des Gliadins) die Glutaminsäure mit dem Gesamtstickstoff resp. den übrigen Bausteinen der Eiweißmoleküle parallel dem Darmlumen entweicht oder nicht?

Zur Lösung dieser Frage haben wir eine ganz besondere Reihe von Versuchen mit unserem Resorptionshunde (Schulik) angestellt.

Dieser Versuch bestand darin, daß wir durch den zwischen zwei Fisteln isolierten Jejunum eine Lösung von Verdauungsprodukten, welche aus der Darmfistel bei der Fütterung mit Gliadin erhalten war, hineinführten, und das Verhältnis zwischen dem Gesamtstickstoffgehalt und der Glutaminsäure im Material (Verdauungsprodukte vom Pylorushund), welches zum Einführen in die orale Fistel diente, und in demselben, das wir aus der analen Fistel zurückbekamen, untersuchten. Wir haben noch die Absicht, diese Versuche nach verschiedenen Richtungen hin fortzusetzen, um noch einige Einzelheiten der Resorptionserscheinung zu erläutern; die schon erhaltenen Ergebnisse zeugen dafür, daß die Resorption der Glutaminsäure der Resorption des Gesamtstickstoffs im allgemeinen parallel verläuft. Dieser Umstand ist für uns von großer Wichtigkeit, insofern wir nach der Glutaminsäure, welche wir aus den Verdauungsprodukten herausbekommen, über die vorliegende Menge des Eiweißes (in unserem Falle des Gliadins), in gelöstem oder ungelöstem Zustande, urteilen dürfen.

II.

Alle unsere Versuche wurden mit einem Hunde ausgeführt, bei dem die Fistel ungefähr 100 cm vom Coecum angelegt war. Wir nennen diese Entfernung «ungefähr», da genaues Messen der Därme während der Operation unmöglich ist, weil einerseits die peristaltischen Bewegungen, andererseits das Gekröse hindernd wirken. Wir haben für unsere Versuche den Hund gerade mit dieser Fistel gewählt, weil, wie

wir aus unseren großen Erfahrungen wissen, die Ausschließung des unteren $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{4}$ Teiles des Darmes während der Verdauung keinen beachtenswerten Einfluß auf die Arbeit des höher liegenden Teiles des Verdauungstraktes ausübt; dies enthob uns der Notwendigkeit, den normalen Gang des Verdauungsprozesses durch entsprechende Einspritzungen, wie wir es an anderen Hunden in üblicher Weise ausführen, zu unterhalten. Bei den Einspritzungen wird doch immer etwas Künstliches in den Verdauungsgang eingebracht; wir wollten aber bei diesen unseren Untersuchungen möglichst normale Verhältnisse haben.

Unser Verfahren bestand darin, daß wir den erwähnten Hund (Zolty Rjabtschik) mit verschiedenen Mengen Gliadins, in Intervallen von 4 Tagen zwischen jeder Fütterung, genährt haben. Das letztgenannte Eiweiß haben wir gewählt, weil es unter allen uns bekannten Eiweißarten an Glutaminsäure am reichsten ist.¹⁾ Die Fütterung des Hundes wurde immer auf gleiche Weise ausgeführt, der Versuch wurde 24 Stunden nach der letzten Fütterung, die aus 600 g fein zermahlenen Fleisches und 200 g weichen Weißbrods bestand, angestellt; Wasser bekam er ad libitum. Daß der Magendarmtraktus bei diesen Bedingungen vor der Versuchsfütterung leer war, davon überzeugten wir uns mittels Ausspülungen, die wir für verschiedene Zwecke an verschiedenen Experimenten machten. Das Gliadin wurde dem Hunde als mit Wasser gekochter Brei gegeben. Er fraß es immer mit dem größten Appetit. Es ist jedoch zu bemerken, daß beim 8. Versuch, bei welchem dem Hunde 400 g Gliadin gegeben wurden, er ungefähr $\frac{1}{5}$ Teil davon nicht mehr verzehren wollte, und wir waren gezwungen ihm denselben in den Mund mit den Händen einzutragen; er hatte jedoch wenig dagegen; weswegen wir auch keine Versuche mit größeren Mengen Gliadins vornahmen.

Die Fistelexcretionen wurden in kleine Kölbchen aufgenommen, welche wir oft wechselten und in den Eisschrank stellten, um den weiteren Verdauungsprozeß zu hemmen. Den

¹⁾ Emil Abderhalden und Franz Samuely. Diese Zeitschrift. Bd. XLIV, S. 276.

Versuch betrachteten wir $1\frac{1}{4}$ — $1\frac{1}{2}$ Stunden nach der vollständigen Sistierung der Excretion aus der Fistel als beendet. Wir weisen auf diesen Umstand hin, da nicht selten eine scheinbare Sistierung der Excretion beobachtet wird, d. h. vor der wirklichen Sistierung tritt eine dauernde Unterbrechung ($\frac{1}{2}$ —1 Stunde) ein.

Der von jedem Versuche aufgenommene Chymus wurde mit Essigsäure angesäuert und durch Wasserdampfeinleitung aufgeköcht. Die koagulierten Produkte wurden von den in Wasser löslichen Substanzen abfiltriert, das Filtrat wie auch der Filtrerrückstand getrocknet und in einem aliquoten Teile der Stickstoff nach Kjeldahl und die Glutaminsäure nach folgendem Verfahren bestimmt.

Verschiedene Mengen des ausgetrockneten Filtrates oder Filtrerrückstandes (bis 30 g), je nach der Quantität der aufgenommenen Substanz, wurden mit der 5fachen Menge konzentrierter HCl 5 Stunden lang am Rückflußkühler auf freiem Feuer geköcht. Die dunkelbraune Flüssigkeit wurde filtriert. Wir dampften die salzsaure Lösung auf flachen Tellern am Wasserbade bei ca. 40° C. bis zur Trockene ein und lösten den Rückstand in einem halben Liter Wasser. Durch Schütteln mit Kupferoxydul entfernten wir die überschüssige Salzsäure. Aus der filtrierten Lösung wurde das gelöste Kupfer mit Schwefelwasserstoff gefällt. Die abfiltrierte Lösung wurde auf dem Wasserbade eingeeengt, in eine Krystallisationsschale aufgenommen; dann wurde konzentrierte HCl hinzugefügt, auf dem Wasserbade angewärmt und dann auf Eis gebracht. Das Glutaminsäurechlorhydrat krystallisierte auf Eis nach mehreren Tagen im größten Teil aus; dann wurde es mit der Saugpumpe abgesaugt, mit auf Eis gekühlter Salzsäure bis zur Entfärbung der Krystallmasse gewaschen und im Vakuumexsikkator über Kalk und Schwefelsäure bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Bei weiterem Stehen der eingeeengten Mutterlauge erhielten wir noch eine weitere Krystallisation. Die zweite Mutterlauge erschöpften wir noch durch eine dritte Krystallisation. Die Reinheit des bis zur Gewichtskonstanz getrockneten Glutaminsäurechlorhydrates wurde nach dem Chlorgehalt bestimmt. In den meisten Fällen

bekamen wir mit dem berechneten Chlorgehalt (19,31 %) gut übereinstimmende Daten.

Es ist selbstverständlich, daß nicht auf alle Zahlen, welche die erhaltene Glutaminsäure betreffen, ein gleicher Wert zu legen ist, da bei einigen Versuchen (besonders 1—3) das untersuchte Material viel zu gering war. Infolgedessen haben wir die Absicht, bei der nächsten Möglichkeit diese Versuche mit einer größeren, von einer ganzen Reihe einheitlicher Experimente angenommenen Menge Materials zu wiederholen. Insbesondere muß der Filtrerrückstand in Rücksicht gezogen werden, weil das Gliadin so leicht beim Hunde verdaut wird, daß der unverdaute Teil sogar bei den reichen Fütterungen zu winzig für die streng quantitative Bestimmung der Glutaminsäure ist.

Das zur Verfütterung des Hundes benutzte Gliadin wies bei mehreren Bestimmungen, auf asche- und wasserfreies Material berechnet, (im Mittel) 31,6 % Glutaminsäure auf. Bei den Berechnungen der Differenzen zwischen der zugeführten und zurückgewonnenen Glutaminsäure hielten wir uns namentlich an diese Zahl.

III.

Alle unsere Daten sind in der beiliegenden Tabelle angegeben.

Wenn wir die vertikalen Kolumnen der Ziffern beachten, so fällt uns eine Erscheinung auf, welche sehr interessant ist und eigentlich die Antwort auf die Frage gibt, die wir als Zweck unserer Untersuchung stellten. Diese Erscheinung äußert sich im folgenden: Während wir in allen vertikalen Kolumnen, von oben herab gehend, entweder ein Wachsen der Ziffern beobachten (Kolumnen VI, VIII, XII, XIV, X, XI, XVI) oder ein Sinken derselben (Kolumnen VII, IX), bemerken wir eine fast regelmäßige Anordnung in den Kolumnen XVII und XIX, wo die Daten der Menge des verdauten und resorbierten Teiles (in Prozenten) des dem Hunde verfütterten Gliadins, ausgerechnet nach der Glutaminsäure, angegeben sind. Nur in zwei Versuchen (3 und 4) ist die Menge des verdauten Gliadins, rund 93 % und 94 %, gleich, in allen übrigen haben wir Ziffern, wie rund 97 % (Versuch 8) und 98 % (Versuch 4, 5, 6, 7).

I Num- mer des Ver- su- ches	II Dauer der Excretion Std. Min.	III Das gegebene Gliadin (10,7% Wasser und 0,3% Asche)		VI VII VIII IX X Der aufgenommene Brei				XIII Säfte-N des gesamten Breies ¹⁾		XIV Differenz zwischen dem gegebenen und zurückge- wonnenen N in g in %	XVI Verdaut (Gliadin in Glutamin- säure aus- gedrückt) in g in %	XVIII Resorbiert (Gliadin in Glutamin- säure aus- gedrückt) in g in %	
		Menge in g	N in g	N		Glutamin- säure		zum Gesamt- N des- selben					
				in g	in g	in g	in %	in g	in %	in g	in %	in g	in %
1	2 5	12,5	1,54	3,52	0,629	40,8	0,186	12,1	Spuren	—	—	—	
2	2 40	25	3,10	7,03	1,164	37,6	0,29	8,1	1,82	0,608	42	0,725	
3	3 25	50	6,19	14,06	2,106	34,0	0,69	11,2	3,97	1,06	21	1,637	
4	4 35	100	12,38	28,12	5,687	45,9	1,20	9,7	11,46	1,74	16	3,389	
5	5 50	150	18,52	42,78	5,874	31,6	1,46	7,9	14,47	0,49	13	5,485	
6	6 55	200	24,76	56,24	5,539	22,4	1,90	7,7	9,72 ²⁾	0,80	38(?)	11,200	
7	8 40	300	37,14	84,36	6,020	16,2	1,58	4,2	13,51	1,47	13	17,878	
8	10 30	400	49,52	112,48	9,942	20,0	2,82	5,7	20,63	3,78	20	29,536	
													69,9
													79,5
													74,2
													122,62
													74,2
													89,66
													80,0

¹⁾ Berechnet durch Subtraktion des Gliadin-N vom Gesamt-N; die Menge des Gliadin-N wurde nach der Glutaminsäure berechnet: 1 g Glutaminsäure entspricht (Kolumnen IV und V) 0,44 g Gliadin-N.
²⁾ Hier ist zweifellos irgend ein Fehler eingeschlichen.

Die Tatsache, daß bei der sonstigen Verschiedenheit aller übrigen Ziffern nur 2 Größen (nämlich der Prozentsatz der Verdauung und der Resorption) beständig bleiben, zwingt uns, anzunehmen, daß eben in diesen das allgemeine Prinzip, welches die mannigfaltigen Erscheinungen des Verdauungsprozesses (wie Saftabsonderung, Verdauungsgrad, Resorption in verschiedenen Teilen usw.) reguliert, enthalten sein muß.

1. Wir könnten dieses Ergebnis in folgender Formel ausdrücken:

$$\frac{(q - Fr) \cdot 100}{q} = K \dots, \dots \dots (I)$$

wo q die Menge des verfütterten Gliadins bezeichnet; Fr — unverdauter Teil; K — Konstante.

Wenn wir diese Formel verallgemeinern wollen, so können wir sie in folgender Weise ausdrücken: Im gegebenen Teile des Verdauungstraktus (vom Cardia an) wird ein beständiger Prozentsatz des verfütterten Gliadins verdaut, ungeachtet der zugeführten Menge desselben.

2. Die Ziffern der Kolumne XIX zeigen bei weitem nicht solche Beständigkeit wie diejenigen in der Kolumne XVII; das hängt, allen Vermutungen nach, davon ab, daß, wie wir es schon früher bemerkten, die Daten der Glutaminsäure bei kleinen Mengen nicht genau sind. Im allgemeinen aber ist hier eine unbestreitbare Beständigkeit zu beobachten, wenn wir auf den Versuch 4 verzichten; es ist damit erlaubt, für die Resorptionstätigkeit des Magendarmtraktus bei normaler Fütterung folgende Formel anzunehmen:

$$\frac{[q - (Fr + Ft)] \cdot 100}{q} = K \dots, \dots (II)$$

wo q die Menge des verfütterten Gliadins bezeichnet; Fr — unverdauter Teil; Ft — verdauter Teil; K — Konstante.

Wir könnten diese Formel in folgender Weise verallgemeinern: Auf jeden bestimmten Teil des Darmtraktus kommt ein beständiger Prozentsatz zur Resorption, ganz unabhängig von der zugeführten Menge.

3. Die Vergleichung der Kolumnen II und III könnte uns die Möglichkeit bieten, eine Formel anzugeben, welche den Zu-

sammenhang zwischen dem verfütterten Eiweiß und der Zeit, die der Verdauungsapparat, um die genannte Konstante zu erreichen, gebraucht, zum Ausdruck bringt. Leider müssen wir uns in diesem Falle damit begnügen, auf den funktionalen Zusammenhang (im mathematischen Sinne des Wortes) dieser oben genannten Größen hinzuweisen, denn je mehr Eiweiß verfüttert wurde, desto größer die Zeit, die der Verdauungsapparat, um die Konstante zu erreichen, gebraucht. Näher in diesen Parallelismus einzudringen, halten wir für unzumutbar, weil die Zeitdauer des Versuches (Kolumne III) zu ungenau ist, da man die Vollendung der Verdauungsarbeit beim Gliadin nicht genau beobachten kann, weil kein charakteristisches Merkmal zu Gebote steht, welches den sich aus der Fistelröhre absondernden Chymus von den Säften, die frei von den Beimengungen der verdauten Nahrung sind, unterscheiden läßt. Wir werden diese Lücke bei einem anderen Falle, wo dieses Merkmal vorhanden ist, auszufüllen suchen.

4. Die Kolumnen XVI und XVIII weisen darauf hin, daß die absoluten Mengen des verdauten und resorbierten Eiweißes, nach dem Ileum gerichtet, mit der Menge des verfütterten Gliadins wachsen.

5. Die Kolumne XII läßt uns den Schluß ziehen, daß die stickstoffhaltigen Substanzen der Säfte, die den Verdauungschymus bis zum Ileum begleiten, vielleicht im gewissermaßen gleichen Verhältnis mit der Menge verfütterten Gliadins wachsen.

6. Was den Prozentsatz des Körpersäftestickstoffes im Verhältnis zu dem Stickstoffgehalt des gegebenen anbetrifft, so sank er beim Ileumhund mit der Menge des verfütterten Gliadins und beträgt im Mittel ca. $\frac{1}{5}$ des aus der Fistel aufgenommenen Gesamtstickstoffes (Kolumne XIII).

Die Versuche werden in derselben Richtung fortgesetzt.