

## XXVIII.

# Ueber die Ausscheidung der Verdauungsfermente (Pepsin, Trypsin, Ptyalin) aus dem Organismus bei gesunden und kranken Menschen.

(Aus der III. Med. Klinik und Universitäts-Poliklinik des Herrn  
Geheimrath Prof. Senator zu Berlin.)

Von Dr. J. Bendersky aus Kiew (Russland).

Im Jahre 1861 hat Brücke<sup>1)</sup> das Vorhandensein des Pepsins im Harne und in dem Fleischsaft nachgewiesen. Das umständliche Verfahren, welches der Nachweis des Pepsins im Harne für sich, nach Brücke, forderte, soll wenig Zugkraft gehabt haben. Seit jener Zeit an ist diese Frage lange fast ganz unerörtert geblieben. Munk<sup>2)</sup> hat später das Pepsin im Speichel gefunden und Kühne<sup>3)</sup> entdeckte das Pepsin in verschiedenen Organen und Säften des Thierkörpers. Erst im Jahre 1882 machte sich Grützner<sup>4)</sup> die Entdeckung von Wittich's<sup>5)</sup> zu Nutzen, dass geronnenes Blutfibrin energisch aus den Flüssigkeiten Pepsin absorbiert, wo dasselbe Ferment gelöst ist. Nach der Einführung der Wittich-Grützner'schen Methode erschienen auf diesem Gebiete viele Arbeiten, so von Sahli<sup>6)</sup>, Leo<sup>7)</sup>,

<sup>1)</sup> Brücke, Beiträge zur Lehre von der Verdauung. Sitzungsberichte der Kaiserl. Akademie der Wissenschaften zu Wien. Bd. XXXVII. S. 131 und Bd. XLIII. S. 601.

<sup>2)</sup> Munk, Verhandl. der physiolog. Gesellsch. zu Berlin. 1876.

<sup>3)</sup> Kühne, Verhandl. des naturhistorisch-medizinischen Vereins zu Heidelberg. 1880. 1.

<sup>4)</sup> Grützner: 1) Ueber den Fermentgehalt des normalen menschlichen Harns. Breslauer ärztl. Zeitschr. IV. 1882. 17. 2) Münchener med. Wochenschr. 24. 946. 1887.

<sup>5)</sup> von Wittich, Archiv für die gesammte Physiologie. Bd. V. S. 443.

<sup>6)</sup> Walter Sahli, Ueber das Vorkommen von Pepsin und Trypsin im normalen menschlichen Harn. Pflüger's Arch. XXXVI. S. 209. 1885.

<sup>7)</sup> Leo, Pflüger's Archiv. Bd. 37. S. 223. 1885. — Verhandlungen des Congresses für innere Medicin. Bd. VII. S. 364. 1888.

Gehrig<sup>1)</sup>, Mya et Belfanti<sup>2)</sup>, Holovtschiner<sup>3)</sup>, Breusing<sup>4)</sup>, Hoffmann<sup>5)</sup>, Stadelmann<sup>6)</sup>, Schnappauf<sup>7)</sup> u. A. Nachdem Grützner auf das Vorhandensein des Trypsins im normalen Harne hingewiesen hat, haben sich die Untersuchungen auch auf diesen Punkt gerichtet. Nebenbei haben einige von den oben genannten Autoren auch pathologische Harne in Betracht gezogen und den Harn auch auf diastatisches bzw. saccharificirendes Ferment (welches ich überall der Kürze wegen Ptyalin nennen werde) untersucht. Das Ptyalin im Harne hat zuerst Cohnheim<sup>8)</sup> im Jahre 1863 entdeckt. Bechamp hat Cohnheim's Resultate bestätigt und Lépine<sup>9)</sup> hat das Ptyalin in verschiedenen Organen des Thierkörpers gefunden.

Herr Geheimrath Professor Senator hat mir vorgeschlagen, mich in seiner Klinik mit der Frage: „Ueber Fermente im Urin“ zu beschäftigen. Ich fühle mich verpflichtet, schon an dieser Stelle dem hochverehrten Herrn Professor meinen innigsten Dank auszusprechen für die Freundlichkeit, mit welcher er mich in seiner Klinik aufgenommen hat. Seiner Güte und Liebenswürdigkeit, mit welcher er das reiche klinische und poliklinische Material stets zu meiner vollen Verfügung stellte, verdanke ich es, dass ich nicht nur die Möglichkeit hatte, diese Arbeit auszuführen, sondern überhaupt auch noch Vieles zu lernen. Meinen wärmsten Dank auch meinen geehrten Collegen, den Herren Assistenten der medicinischen Poliklinik und Klinik für ihr freundliches ächt collegialisches Benehmen, das sie stets gegen mich gezeigt haben.

1) Gehrig, Pflüger's Archiv. Bd. 38. S. 38. 1885.

2) Mya et Belfanti, Centralbl. f. klin. Med. Bd. VII. S. 729. 1886.

3) Holovtschiner, dieses Archiv Bd. 104. S. 42. 1886.

4) Breusing, dieses Archiv Bd. 107. S. 188. 1887.

5) Hoffmann, Pflüger's Archiv Bd. 41. S. 148. 1887.

6) Stadelmann, Zeitschr. f. Biol. Bd. 24. S. 226. 1888.

7) Schnappauf, Beiträge zur Physiologie des Pepsins. Inaug.-Dissert. Rostock 1888.

8) Cohnheim, Zur Kenntniss der zuckerbildenden Fermente. Dieses Archiv Bd. 28. 1863.

9) Lépine, Ueber Entstehung und Verbreitung des thierischen Zuckerferments. Berichte der sächsischen Gesellschaft der Wissenschaften. Math.-phys. Kl. 31. Oct. 1870. Citirt nach Langgaard, Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1871. S. 551.

Ich habe um so lieber die Bearbeitung dieses Themas übernommen, da es in den Angaben und Schlüssen verschiedener Autoren sehr viele Widersprüche giebt, besonders sind über das Vorhandensein des Trypsins im normalen Harn die Ansichten durchaus verschieden. Kühne z. B., der viele Organe und Säfte des Thierkörpers und auch den Harn auf Trypsin untersuchte, konnte dieses Ferment nirgends finden. Ebenso haben auch Leo, Hoffmann, Stadelmann u. A. das Vorhandensein des Trypsins im normalen Harn verneint. Andererseits glauben Sahli und Gehrig, die nach Grützner's Angaben gearbeitet haben, die Anwesenheit des Trypsins im normalen Harn nachgewiesen zu haben, und zeichnen sogar bestimmte Curven der Trypsin-Ausscheidung, die, nach ihren Angaben, besonders mit der Nahrungsaufnahme im Zusammenhange stehen. Mya und Belfanti z. B. behaupten, niemals das Pepsin im normalen und vielen pathologischen Harnen vermisst zu haben, das Trypsin aber fanden diese beiden Autoren im normalen Harn immer, bei Nephritis niemals. Die Untersuchung der pathologischen Harnen hat verschiedenen Autoren Veranlassung gegeben, dem einen für diese, dem anderen für jene Krankheit, eine Zunahme bezw. Abnahme oder gänzliches Fehlen charakteristisch zu finden. Und wenn auch einige Autoren (Leo, Hoffmann u. A.) keinen besonderen diagnostischen Werth auf die Resultate der ebenerwähnten Richtung der Untersuchung legen, so glauben andere doch charakteristische Zeichen für einige Krankheiten gefunden zu haben, besonders in Bezug auf den Pepsingehalt des Harns.

Was den Trypsingehalt in pathologischen Harnen anbetrifft, so finden wir darüber in den erwähnten Arbeiten nur sehr wenig. Der grösste Theil der Autoren verneint das Vorhandensein des Trypsins im normalen Harn, und deshalb haben sie gar keine pathologischen Harnen untersucht, noch haben sie darauf Werth gelegt. — So steht denn die Angabe von Mya und Belfanti über das Fehlen des Trypsin im nephritischen Harn fast ganz allein da.

Für die Ausscheidung des Ptyalins aus dem Organismus haben verschiedene Autoren im Zusammenhange mit der Nahrungsaufnahme und anderen physiologischen Prozessen verschiedene Resultate erhalten, doch sind die „Schwankungen“ der

Meinungen der wenigen Autoren, die sich mit dem Ptyaliningehalt beschäftigt haben, verhältnissmässig nicht so gross, als es mit dem Pepsin — und besonders mit dem Trypsingehalt der Fall ist. —

Ich beschloss daher einige Versuche meiner Vorgänger zu wiederholen. Ich wollte pathologische Harne bei verschiedenen Krankheiten untersuchen, bei Krankheiten, bei welchen die Untersuchungen von meinen Vorgängern schon angestellt waren und bei solchen Affectionen, bei denen die Fermentausscheidung noch nicht in Betracht gezogen war. Ich wollte sehen, ob die Schwankungen bei der Fermentausscheidung irgend einen diagnostischen Werth haben, und ob es vielleicht möglich wäre, von dem Verhalten der Fermentausscheidung bei kranken Menschen einen Rückschluss auf diejenige bei gesunden Individuen zu machen und vielleicht auch auf das Schicksal der Fermente im Organismus im Allgemeinen. Die blossе Wiederholung der schon angestellten Versuche, glaubte ich, müsste bei so sich widersprechenden Angaben der verschiedenen Autoren wünschenswerth erscheinen.

Ich habe vorher zahlreiche Versuche mit normalem Harn, mit künstlichem Pepsin bzw. Trypsin, Ptyalin, mit sauren und alkalischen Lösungen, mit rohem und gekochtem Fibrin, mit grossen Flocken Fibrin und mit fein zerschnittenem Faserstoff u. s. w. gemacht, um zu bestimmen, welche Methode am besten zu benutzen ist, um am schnellsten und bequemsten das Ziel zu erreichen, welches ich zum Zwecke meiner Untersuchungen mir stellte.

Man wählt, um die „Urinverdauung“, wenn ich mich so ausdrücken darf, zu untersuchen, das Blutfibrin. Gekochtes Hühnereiweiss wäre eigentlich für die Untersuchungen besser, weil bei Anwendung desselben späteren Untersuchern weniger Gelegenheit zu Einwendungen und Widerlegungen geboten wären, als es bei dem Faserstoff der Fall ist. Alle aber haben das Fibrin gewählt, weil die Beobachtung der Verdauung des Hühnereiweisses in künstlichen Gemischen sehr viel Zeit fordert und mit einigem guten Willen könnte man auch hier Einwände und Streitpunkte genug finden. Es wäre also eine Verzögerung der Beobachtungszeit, ohne dass man durch die Unwiderlegbarkeit

der Versuche erhebliche Vortheile hätte. Ich habe daher auch zu meinen Versuchen Blutfibrin gewählt. Der Faserstoff kann vom Schlachthofe frisch gebracht, ausgewaschen und von Blutkörperchen befreit, so dass er ganz weiss aussieht, nach den Angaben vieler Autoren, sehr lange in Glycerin aufbewahrt werden, ohne seine Vortheile für die Untersuchung zu verlieren. Da wir keine Methode zur quantitativen Bestimmung der Fermente haben, so benutzen wir nach Brücke u. A. die Geschwindigkeit der specifischen Wirkung jedes Ferments als ein Kriterium für den Fermentgehalt der in Rede stehenden Flüssigkeit. Um doch annähernde Differenzen objectiv festzustellen, haben verschiedene Autoren probirt die Fortschritte z. B. der Pepsinwirkung, bezw. der anderen Fermentwirkungen durch die Bestimmungen der Peptone auf colorimetrischem Wege oder durch den Polarisationsapparat u. s. w. festzulegen. Grützner hat vorgeschlagen, um die „Urinverdauung“ zu beobachten und zu vergleichen, das Fibrin für die saure Verdauungsprobe mit Carmin zu färben, Gehrig hat für die alkalische Probe das Magdalaroth gewählt. Ich habe, wie ich es auch später bei Schnappauf gefunden habe, künstliche Pepsinlösungen bezw. andere Fermentlösungen in verschiedener Verdünnung anzufertigen versucht, um dieselben als Vergleichseinheiten zu benutzen. Die Beobachtung der Proben mit gefärbtem Fibrin ist sehr zeitraubend und gestattet auch nur eine annähernde Schätzung. Ueberhaupt können bis jetzt alle die Bestimmungen nur approximative Resultate ergeben. Ich habe mich nach vielen Versuchen überzeugt, dass man sich bei der Beschäftigung mit den Verdauungsproben schon aus dem Gange der Lösung des Fibrins allein eine natürlich ebenfalls nur annähernde Vorstellung über die Unterschiede der Verdauungsfortschritte in den vergleichenden Proben machen kann, dass also alle diese Bestimmungen, und Vergleiche vollständig unnöthig sind. — Die Fermentausscheidung unterliegt bei normalen Menschen vielen noch nicht hinreichend aufgeklärten Schwankungen. In Uebereinstimmung mit den vorher gemachten Beobachtungen habe ich auch bemerkt, dass der Vormittagsharn verhältnissmässig reicher an Pepsin und Trypsin ist. Durch oft wiederholte Untersuchungen des Vormittagsharnes eines und desselben gesunden 25jährigen Menschen, der sich in der Zeit

und der Menge der Frühstücksaufnahme, sowie in anderen Beziehungen, während der Dauer der Versuche möglichst gleichmässig verhielt, habe ich mich überzeugen können, dass der Vormittagsharn dieses gesunden Menschen immer annähernd fast gleiche Fermentmengen enthielt. Wenn ich also den Harn von 1, 2 oder 3 Kranken auf den Fermentgehalt untersuchen wollte, so habe ich Verdauungsproben mit den sämtlichen pathologischen Harnen angestellt und dabei immer auch eine gleichmässig behandelte Probe mit dem Vormittagsharn dieses gesunden Menschen zum Vergleiche herangezogen. (Diesen Harn werde ich der Kürze wegen Vergleichsharn nennen.) Die Kranken, deren Harn ich untersuchen wollte, haben sich, meiner Vorschrift nach, möglichst gleichmässig verhalten; zu einer und derselben Zeit möglichst Frühstück zu sich genommen. Wenn ich die 24stündige Menge des Harnes bei einigen Kranken untersuchte, so habe ich zum Vergleiche Verdauungsproben auch mit der 24stündigen Menge des Harnes dieses gesunden Menschen angestellt. — Um mir über den relativen und absoluten Fermentgehalt eine Vorstellung zu machen, habe ich auch auf das Harnquantum der verschiedenen Personen einigermaassen Rücksicht genommen. Doch habe ich bemerkt, dass man überhaupt auf diese Vergleiche der Schwankung der Fermentausscheidung bei demselben Kranken, oder bei einer Reihe von Patienten derselben Kategorie keinen grossen Werth legen kann. Ich habe daher meine Aufmerksamkeit hauptsächlich auf diejenigen Fälle gerichtet, in denen ich gänzliches Fehlen oder bedeutende Zunahme der Fermentmengen im Harn finden konnte. In diesen Fällen sind die Vergleichsproben eigentlich nicht nöthig, wenn man durch die Erfahrung eine annähernde Vorstellung hat über die mittlere Fermentmenge, die durch den Harn bei gesunden Menschen ausgeschieden wird. Doch habe ich immer diese Vergleichsproben angestellt, da ich nebenbei auch sehen wollte, inwieweit die Angaben der einzelnen Autoren über das Fehlen bzw. die Abnahme oder Zunahme der Fermentausscheidungsmenge sich mit meinen Beobachtungen decken oder sich von ihnen unterscheiden. Ich habe auch deshalb diesen „Vergleichsharn“ stets gebraucht, um einigermaassen sicherer feststellen zu können, ob die Resultate, welche ich für

die pathologischen Harne fand, nicht etwa zufälligen, unbekannten Ursachen zugeschrieben werden könnten.

Gegen die Anwendung des rohen Fibrins für die Untersuchungen glaubten verschiedene Autoren einige Einwände gefunden zu haben. Einerseits sagen sie, das rohe Fibrin enthalte schon allein Pepsin, eine Bemerkung, die man auch wegen des Trypsins gemacht hat. Die letzte Bemerkung ist zwar nicht consequent von den Antitrypsinisten gemacht, denn einmal weisen sie auf den Trypsingehalt des Fibrins hin, dann aber führen sie wieder als Beweis der Zerstörung des Trypsins im Darmkanal die Angaben jener Autoren an, die das Trypsin überall in den Organen und Säften (und auch im Blute) immer vermissten. Wenn ich auch zugeben muss, dass man im Allgemeinen den Fermentgehalt des Fibrins berücksichtigen muss, so kann ich doch nicht damit übereinstimmen, dass man deswegen gekochtes Fibrin anwenden und die Versuche schwieriger machen muss. Leo z. B., der die Resultate der Untersuchungen auf den Trypsingehalt des normalen Harnes der Fäulniss zuschreibt, giebt zu, dass man die Pepsinversuche auch mit rohem Fibrin anstellen kann, ohne die Fäulniss zu befürchten. Derselbe Autor gesteht, dass das Fibrin nach dem Kochen „nicht seine Ferment absorbirende Fähigkeit verliert, obgleich dieselbe besonders für das Pepsin ganz bedeutend abgeschwächt wird“. Dagegen hält er für nöthig, Trypsinversuche mit gekochtem Fibrin anzustellen, und wie bei den Pepsin-, so auch bei den Trypsinversuchen die Flüssigkeiten immer genug zu thymolisiren, um jede Fäulniss auszuschliessen. Stadelmann hat auch für nöthig gehalten, die Verdauungsflüssigkeiten in der Kälte und in der Wärme mit Thymol zu sättigen und bei Trypsin- sowie bei Pepsinversuchen mit gekochtem Fibrin zu arbeiten. (Kühne hat mit Thymol und mit Salicylsäure gearbeitet.) — Schon diejenigen Autoren, die das Thymolisiren für nöthig halten, geben zu, dass der Thymolzusatz die specifische Wirkung der Fermente bedeutend beeinträchtigt bezw. verlangsamt oder auch je nach der Menge des Zusatzes und der Fermentmenge gänzlich verhindert. Wenn diese Autoren dies auch nicht immer deutlich angeben, so geht es doch aus ihren Versuchen hervor. So konnte z. B. Stadelmann, der das Vorhandensein des Pepsins auch bei der

Thymolisirung und mit gekochtem Fibrin bestätigt hat, die Resultate der „pepsinösen Urinverdauung“ auf den 5. bis 6. Tag beobachten. Aus seinem Versuche I sehen wir, dass er am 30. November den Versuch mit gekochtem Fibrin und Thymolzusatz angestellt hat, und dass am 7. December das Fibrin „nicht nur vollkommen zerfallen, sondern auch theilweise gelöst ist“. Stadelmann hat zwar die Versuche mit verdünntem Harne angestellt, doch schien mir solche Versuchsanordnung für meine Zwecke nicht verwendbar. Ich sage schon nicht, dass solche Anordnung für die praktischen Zwecke nicht nutzen kann, ich ging von dem Gedanken aus, dass man sich in jedem in Rede stehenden Falle durch Controlproben genug überzeugen kann, dass jede Nebenwirkung ausgeschlossen ist. Freilich kann man sich vor dem Hinweis späterer Autoren besonders auf die Fäulniss niemals schützen. Ich weiss aber nicht, ob die 7 bis 8tägige Dauer eines Versuches, der auch mit einem Desinficiens durchgeführt ist, uns viel mehr vor Einwänden schützt, als die Versuchsanordnung mit rohem Fibrin und ohne Desinficiens, wenn sich aber der Versuch über bedeutend kürzere Zeit erstreckt. Denn man muss bedenken (und einige Autoren, die mit Thymol gearbeitet haben, können nicht umhin dies zuzugeben), dass diese so lange dauernden Versuche uns verhindern, Vergleichsversuche anzustellen. Wenn Gehrig das Trypsin im normalen Harne auch unter Thymolzusatz nachgewiesen hat, so hat Leo erwidert, dass es sich hier wahrscheinlich um dem rohen Fibrin anhaftende Bakterien handelt. Natürlich sind hierbei von beiden Seiten nur Vermuthungen und Hypothesen auszusprechen möglich. Ich habe mich auch durch Versuche überzeugt, dass nach Thymolzusatz (ich habe wie auch andere Autoren alkoholische Thymollösung — Thymol 25,0 zu Alkohol 75,0 — angewendet, wobei auch die schrumpfende und coagulirende Rolle des Alkohols in Betracht gezogen werden muss) die Urinverdauung in sauren, sowie in alkalischen Lösungen bedeutend beeinträchtigt, ja ganz verhindert wird, und dass die Zeit des Fortschreitens des Versuches sich sehr in die Länge zieht. Ich habe mich auch überzeugt, dass — wie es auch schon lange bekannt ist — gekochtes Fibrin wahrscheinlich wegen seiner Schrumpfung, entschieden langsamer den specifischen Ver-



änderungswirkungen unterliegt, als das rohe. Vorher haben mir viele Versuche gezeigt, dass das rohe Fibrin unzweifelhaft die Fähigkeit besitzt, das Pepsin aus den es enthaltenden Flüssigkeiten, in unserem Falle aus dem Harne, aufzusaugen. Ueber die Fähigkeit des Fibrins das Trypsin aufzusaugen widersprechen sich verschiedene Autoren. Sahli hat die tryptische Harnverdauung mit dem Harne angestellt, welchen er mit 1procentiger Sodalösung verdünnte, da er fand, dass das Fibrin die Fähigkeit, das Trypsin aus dem Harne aufzusaugen, nicht besitzt. Dagegen hat Gehrig diesen Versuch wiederholt und fand, dass das Fibrin auch das Trypsin aufsaugt. Ich will schon hier bemerken, dass viele Autoren, welche das Vorhandensein des Trypsins im normalen Harne verneinen auf dieselbe Weise, wie Gehrig, ihre Versuche angestellt haben, d. h., sie glaubten, dass das Fibrin die Fähigkeit besitze, das Trypsin aus dem Harne aufzusaugen, wenn es überhaupt im Harne wäre. — Ich beschloss deshalb, nochmals diesen Versuch zu wiederholen. Ich fand nach vielen Versuchen, dass das Fibrin die Fähigkeit das Trypsin aus dem Harne, wenn es überhaupt anwesend ist, aufzusaugen, nicht besitzt.

Ich werde hier einen von den vielen Versuchen anführen, um Einiges von dem vorher von mir Gesagten zu bestätigen:

#### Versuch.

Um 2 Uhr Nachmittags, aber vor dem Mittagessen habe ich 210 ccm Harn von einem gesunden Menschen (Vergleichsharn) genommen. Der Urin war sauer, von dem specifischen Gewicht 1018. In 5 Reagenzgläsern wurden zu je 30 ccm des Harnes abgemessen und mit I, II, III, VI, VII, bezeichnet. Zu II wurden 5—6 Tropfen einer künstlichen Trypsinlösung zugesetzt. (Diese Trypsinlösung habe ich hergestellt aus 1,0 künstlichen Trypsins, das ich aus der chemischen Fabrik von Schering bezogen habe, auf 100,0 Glycerin. Die Mischung liess ich einige Tage bei Zimmertemperatur stehen und bekam eine ziemlich klare, gut tryptisch wirkende Flüssigkeit.) — Zu III wurden 5—6 Tropfen der Trypsinlösung und auch 5 bis 6 Tropfen einer alkoholischen Thymollösung zugesetzt. — Zu VII habe ich einige Tropfen einer künstlichen Pepsinlösung (aus 1,0 künstlichen Pepsins von Finzelberg auf 100,0 Glycerin bekam ich, nachdem das Gemisch einige Tage bei Zimmertemperatur gestanden hatte, eine klare, schwach peptinös wirkende Flüssigkeit). In alle 5 Gläsern habe ich zu 0,5 rohen Fibrins, behandelt wie ich später sagen werde, hineingelegt. —

Am anderen Tage, dem 22. Mai, nachdem das Fibrin etwa 24 Stunden

in den Gläschen gelegen hatte, wurde der Harn abgegossen, das Fibrin durch Auf- und Abgiessen destillirten Wassers von den Harnbestandtheilen abgespült, bezw. befreit und zu I, II und III je 10 ccm einer 1procentigen Natr. bicarb.-Lösung, zu VI und VII je 10 ccm einer 0,1procentigen Salzsäurelösung zugesetzt. Um zu gleicher Zeit zu sehen, wie sich der Harn allein zum Fibrin verhält, habe ich in ein mit IV bezeichnetes Gläschen 5 ccm des vom Tage vorher stehen gebliebenen Harnes hineingegossen, 10 ccm 1procentiger Sodalösung hinzugesetzt und 0,5 Fibrin hinzugefügt. Um zu sehen, wie sich frisch gelassener Harn zum Fibrin verhält, habe ich in ein mit V bezeichnetes Gläschen 5 ccm frisch um 2 Uhr am 22. Mai gelassenen Harnes von demselben Menschen hineingegossen und, wie zu dem vorigen, Fibrin und Sodalösung zugesetzt. — In ein mit VIII bezeichnetes Gläschen habe ich auch am 21. Mai um 2 Uhr 0,5 Fibrin + Soda + 5, 6 Tropfen der Trypsinlösung hineingegossen und bei Zimmertemperatur bis zum folgenden Tage stehen gelassen. Um 3 Uhr 15 Minuten wurden die sämtlichen 8 Gläschen in den Brutofen gebracht, der auf 38—40° erwärmt war, und nun wurde die Urinverdauung beobachtet. Ich führe hier die Resultate in einer Tabelle kurz an: Den Harn werde ich der leichteren Orientirung wegen durch „H“ bezeichnen, das Fibrin durch „F“, das Fibrin, welches im Harne gelegen ist und die Fermente entziehen sollte, durch „HF“ (Harnfibrin), Soda durch Na.

	Den 22. Mai um 7 Uhr 50 Min., d. h. nach 4 Stunden 35 Min.	Um 8 Uhr 10 Min. alles wieder im Brutofen. Nach 24 Stunden.
I HF + Na	alles klar, F unverändert	Flüssigkeit klar, F unverändert.
II F (aus dem Harne + Trypsin) + Na	klar, F unverändert	klar.
III F (aus dem Harne + Trypsin + Thy- mol) + Na	alles klar, F unverändert	verunglückt.
IV F + gestriger H + Na	opalescirende Trübung. Zerfall des F beginnt. Flocken am Boden noch nicht angegriffen	F vollständig zerfallen, am Boden feines Sedi- ment.
V F + frischer H + Na	die opalescirende Trübung noch mehr ausgesprochen als in IV. Zerfall des F noch grösser; Flocken am Boden noch nicht angegriffen	Zerfall bezw. Lösung noch mehr ausgesprochen als in IV.
VI HF + HCl	charakteristische Opalescenz. Fast alles gelöst. Nur wenige ungelöste Flocken	alles gelöst.
VII HF (aus dem Harne + Pepsin) + HCl	ebenfalls Opalescenz, mehr ungelöste F - Flocken als in IV	nicht alles gelöst, noch viele unverdaute Flocken.
VIII F + Trypsin + Na	alles gelöst	alles gelöst.

Am 25., 26., 27. und 28. sind die Verhältnisse sämmtlicher Gemische ein und dieselben geblieben. I und II klar, unverändert, IV, V und VI, VII in ein und demselben Grade der Lösung fortschreitend; wie vorher bezeichnet, nur mehr ausgesprochen.

Die Erscheinungen in I und II liessen sich in der Weise erklären, dass es entweder im Harne kein Trypsin giebt, oder vom Fibrin, wenn es auch dort ist, nicht aufgesaugt wird (II). Jedenfalls zeigt doch dieser Versuch, dass die Anwendung der Wittich-Grützner'schen Methode für den Nachweis des Trypsin nicht dienen kann. Ich habe diese Versuche in verschiedenen Modificationen wiederholt, habe das Fibrin in destillirtes Wasser gelegt, zu welchem kleine Mengen künstlichen Trypsins hinzugesetzt war, und doch habe ich keine Lösung des Fibrins beobachtet. In späteren mit Thymolzusatz auf diese Weise angestellten Versuchen habe ich sehr lange keine Lösung des Fibrins gesehen.

Die Erscheinungen in I und II zeigten mir, dass die Fäulniss gar nicht so stark zu befürchten ist, da ich sogar nach einigen Tagen keine Erscheinungen der Fäulniss, nicht einmal irgend eine diesbezügliche, täuschende Nebenwirkung gesehen habe, ungeachtet dessen, dass Alles in einigen Fällen von mir für die Fäulniss günstig angestellt war (theilweise absichtlich).

Die Erscheinungen in IV und V zeigen, dass der Harn allein mehr für die Trypsinversuche dienen kann, da wir hier einige Andeutungen für Trypsinverdauung schon schnell herausbekommen.

Die Erscheinungen in VI und VII deuten auf die Wahrscheinlichkeit des Vorhandenseins des Pepsins im Harne und die Fähigkeit des Fibrins, dieses Ferment aufzusaugen.

Die besonderen, bei II und VII bemerkten Erscheinungen, welche nach dem Zusatze künstlicher Fermente sich gezeigt haben, werde ich später besprechen.

Ich führe hier die weitere Fortsetzung der oben vorgebrachten Reihe von Versuchen nicht ausführlich ein, weil einige dieser Versuche schon von meinen Vorgängern theilweise beschrieben sind, und auch aus dem Grunde, weil sie zu Schlüssen und Resultaten führen, welche ich nun später nach Abschluss der Untersuchungsmethoden besprechen will. An dieser Stelle wollte

ich nur die Gründe angeben, welche mich zur Wahl dieser oder jener Untersuchungsmethode veranlasst haben.

Da es wünschenswerth ist, die Bestandtheile des Harns bei den Untersuchungen möglichst von den Gemischen zu entfernen (bei Untersuchungen auf Trypsin mit verschiedenen Harnen kommt es dabei auch auf die verschiedene Alkalescentz an), da es auch wünschenswerth ist, dass das Fibrin möglichst wenig in den Gemischen liegen bleibt, habe ich versucht die Fermente auf anderem Wege aus dem Harne herauszuziehen. Die Aufsaugkraft des Fibrins habe ich mir mehr auf mechanischem Wege vorgestellt. Ich habe geglaubt, dass die Fermente mechanisch an dem Fibrin anhaften, und habe daher versucht zum Aufsaugen einen anderen Stoff anzuwenden, welcher vielleicht auch die Fähigkeit besitzen würde, die Fermente aufzusaugen.

Besonders fühlte ich mich veranlasst, eine andere Methode zur Untersuchung der Ptyalinwirkung des Harns zu finden. Holovtschiner u. A. haben zu diesem Zwecke den Harn allein mit Stärkekleister versetzt und die Zuckerbildung durch die Moor-Heller'sche Probe beobachtet. Gehrig hat zur Entziehung des Ptyalins rohes Fibrin angewendet, welches er auf Stärke wirken liess. Dagegen wandte Leo mit Recht ein, dass ungekochtes Fibrin schon allein Stärke in Zucker umzuwandeln vermag, erstens weil das diastatische Ferment in vielen Organen und nach von Jacksch (*Zeitschrift für physiolog. Chemie* Bd. XII S. 116) in verschiedenen Cystenflüssigkeiten nachgewiesen ist, und zweitens, weil Bernard gezeigt hat, dass alle Gewebeflüssigkeiten bezw. Eiweisskörper nach ihrer Entfernung aus dem Organismus diastatisches Ferment bilden. Leo, der alle vorher gemachten Versuche, die mit rohem Fibrin angestellt waren, für nicht beweiskräftig hält, meinte diese Einwände dadurch ganz beseitigt zu haben, dass er das Fibrin kochte. Ich glaube aber, dass, wenn man das Fibrin kocht, es deshalb doch immer noch ein „Eiweisskörper“ ist; und wenn wir auch das Ptyalin, das in diesem Augenblicke in dem Fibrin enthalten ist, durch das Kochen tödten, so kann sich doch in diesem Eiweisskörper das Ptyalin wieder bilden, wie es nach Bernard (dessen Meinung auch Leo in Anspruch nimmt) stattfinden soll, und wie es Lépine jedenfalls für die Krystalllinse bestätigt hat.

Ich meine daher, dass alle Versuche, welche auf Ptyalingerhalt des Harnes mit Fibrin (rohem oder gekochtem) an- gestellt werden, nicht sehr beweiskräftig sind. Ueber- haupt schien mir die Idee allein, bei der Untersuchung des Ptyalingerhalts des Harnes Eiweisskörper zu verwenden ganz un- zweckmässig, da wir uns in diesem Falle bei eiweisshaltigen Flüssigkeiten weniger als anderswo vor Nebenwirkungen hüten können.

Diese Gründe haben mich besonders bewogen, einen anderen Stoff für die Aufsaugung der Fermente und hauptsächlich des Ptyalins anzuwenden, und zwar die feinste Sorte der Schwämmchen, die sogenannten Augenschwämmchen. Diese habe ich in destillirtem Wasser gekocht und in demsel- ben tüchtig gewaschen, mit gesäuberten, desinficirten Fingern ausgepresst und mit einer geglühten Scheere in feine Stückchen geschnitten. Zur Verarbeitung sämmtlicher Proben wurden gleiche Häufchen der Schwämmchen genommen. Vorher habe ich solche Versuche angestellt.

In 4 Reagenzgläsern wurden gleiche Häufchen von den Schwämmchen hineingelegt, und dann zu I 10 ccm HCl und 0,5 rohes Fibrin, zu II 10 ccm 1procentiger Sodalösung + 0,5 rohes Fibrin, zu III 10 ccm eines frisch ge- kochten 1procentigen Stärkekleisters und zu IV 10 ccm Milch, um auf Lab- ferment zu untersuchen, hinzugethan. Nach 4stündigem Stehen im Brütöfen bei 40° war das Fibrin in I und II unverändert, in Stärkegemischen durch die Jod- und durch die Trommer'sche Probe keine amyloлитische Wirkung nachgewiesen, in IV war die Milch geronnen. Nach 24 Stunden finden sich die Resultate in derselben Weise ausgesprochen.

Dieser Versuch zeigte mir, dass die Schwämmchen allein an und für sich keine albuminolitischen oder amyloлитischen Fer- mente enthalten und daher zu keinen Täuschungen führen kön- nen. Das Resultat in IV halte ich für nicht beweiskräftig, da ich die Beobachtung zu spät gemacht habe, und die Milch auch schon so wie so geronnen sein konnte.

Dann habe ich gleiche Häufchen von Schwämmchen in künstliche Pepsin- bzw. Trypsinlösungen auf 12—14 Stunden gelegt und nach dem Abgiessen der künstlichen Verdauungsflüssigkeiten und Abspülen der Schwämmchen durch Auf- und Abgiessen von destillirtem Wasser habe ich die Schwämmchen auf Fibrin in saurer bzw. alkalischer Lösung wirken lassen. Diese Versuche haben mir gezeigt, dass die Schwämmchen sehr schwach das Pepsin entziehen und stärker, als das Pepsin, aber auch

schwach das Trypsin aufsaugen. Ich konnte in diesen Fällen die pepsinöse bzw. trypsinöse Wirkung der Schwämmchen auf die von den Schwämmchen bei ihrer Quellung aufgesogenen Verdauungsflüssigkeiten beziehen.

Versuche, bei denen ich in derselben Weise die Schwämmchen das Pepsin bzw. das Trypsin aus verschiedenen Harnen (gesunden und pathologischen) in 2 und in 12—15 Stunden aufsaugen liess, haben mir gezeigt, dass wir hier eine schwache Aufsaugungskraft der Schwämmchen haben, da die Andeutungserscheinungen von dem Vorhandensein dieser Fermente im Harn von Seiten der Schwämmchen sehr schwach und nach langer Zeit zuweilen gar nicht ausgesprochen waren.

Ich bin daher zu dem Schluss gekommen, dass die Schwämmchen für die Pepsin- sowie Trypsinuntersuchungen des Harns uns nicht viel nutzen können.

Ich muss hier vor dem geringen Kochen der Schwämmchen warnen. Die Schwämmchen müssen gut gekocht werden, bis sie gut einschrumpfen, tüchtig gewaschen und ausgepresst werden, sonst kann man täuschende Resultate erhalten, wie ich es gesehen habe.

Was die Ptyalinuntersuchung in dieser Beziehung anbetrifft, so habe ich vorher die Versuche mit Gemischen von Harnen und mit Kleister angestellt. Dann habe ich gleiche Häufchen Schwämmchen in Harnen zwei Stunden liegen lassen und nach dem Abgiessen der Harnen habe ich die Schwämmchen mit destillirtem Wasser abgespült und auf Stärke wirken lassen. Ich führe hier z. B. einen Versuch an:

#### Versuch.

In 2 Reagenzgläsern, mit Ia und Ib bezeichnet, wurden zu 15 ccm Harn gegossen; Ib gekocht und dann zu beiden je 5 ccm Kleister hinzugesetzt. In 2 andere Gläsern, mit IIa und IIb bezeichnet, wurden zu den Schwämmchen, welche etwa 2 Stunden in je 30 ccm auch normalen Harnes gelegen hatten, je 10 ccm Stärkekleister zugesetzt. In IIb war der Harn vor dem Einlegen der Schwämmchen einige Minuten aufgeköcht. Sämmtliche Gläser wurden bei 40° im Brütöfen 2½ Stunden gehalten, dann herausgenommen. Der Zusatz von der Jodkaliumlösung hat bei Ia eine schnell vorübergehende Bläuung, bei Ib eine lange anhaltende Bläuung gezeigt. In derselben Weise haben sich auch die Proben IIa und IIb verhalten, der Farbenunterschied war aber nicht so gut ausgesprochen, weil ich zu viel der Jodkaliumlösung im II. Falle hinzugesetzt habe. Die Trommer'sche Probe hat bei Ia und IIa nach längerem Kochen sämmtlicher Gläser die Reduction des Kupferoxyds gezeigt, in Ib und IIb war zu derselben Zeit keine Reduction nachweisbar.

Abgesehen davon, wie diese Versuche in Beziehung zum Vorhandensein des Ptyalins im Harn im Allgemeinen erklärt werden können, zeigte mir dieser Versuch, sowie die vielfache Wiederholung desselben mit normalen und pathologischen Harnen, dass bei der Untersuchung auf Ptyalin uns die Schwämmchen gute Dienste zu leisten vermögen. Ich wollte möglichst den Harn aus den Untersuchungen entfernen, weil es in normalen wie in pathologischen Harnen noch viele andere reduzierende Substanzen, abgesehen vom Traubenzucker, wie z. B. die Harnsäure, die Glycuronsäure, das Kreatinin u. A. giebt. Wenn ich auch annehme, dass die Wirkung der Schwämmchen sich in diesem Falle darum nur entfaltet, dass sie eine gewisse Menge auch von anderen Harnbestandtheilen aufgesogen haben und nicht Ptyalin allein, so schien es mir doch besser, mit den Schwämmchen zu arbeiten, weil wir doch auf diese Weise grössere, ich will schon nicht sagen, bessere Entfernung der Harnbestandtheile erzielen können. Jedenfalls ist diese Methode besser als die „eiweisshaltige“ Probe, der wir auch, abgesehen von dem vorher Gesagten, nicht wissen, wie so das Fibrin das Ptyalin aufsaugt. Nach meinen Untersuchungen über die Aufsaugungskraft des Fibrins und der Schwämmchen, möchte ich glauben, dass das Fibrin das Ptyalin nur mechanisch an sich zieht, dagegen will ich meinen, dass das Pepsin mehr als mechanisch an das Fibrin gebunden ist. Hier muss ein engerer, um nicht zu sagen chemischer Zusammenhang zwischen dem Pepsin und dem Fibrin stattfinden.

Um die Angelegenheit der Schwämmchen zu Ende zu bringen, will ich hier noch eine kurze Bemerkung anfügen. Bei der Bearbeitung eines stark icterischen Harnes habe ich bemerkt, dass die Schwämmchen gut die Gallenpigmente aufsaugen, bezw. sie auf sich condensiren, concentriren. Die Schwämmchen färben sich nehmlich gelb, bezw. gelbbraun. Nachdem ich den Harn, der auf den Schwämmchen etwa 15 Stunden geblieben war, abgegossen hatte, habe ich 2—3 Mal auf die Schwämmchen destillirtes Wasser aufgegossen. Mit diesen Wässern hatte ich die Gmelin'sche Reaction angestellt. Diese Reaction hatte zwar mit dem Harn allein die charakteristische grüne Färbung ergeben, doch ist sie, wie meistens in ähnlichen Fällen, sehr schnell durchgelaufen. Die einzelnen Ringe gingen rasch vorüber, und die Reaction hielt sich nicht lange. Dagegen aber hat die mit den von den Schwämmchen abgegossenen Wässern angestellte Gmelin'sche Reaction eine sehr ausgeprägte, charakteristische Regenbogen-

färbung gegeben, die sich lange in ihrem für die Gallenpigmente charakteristischen prachtvollen Zustande hielt, obwohl die Intensität der Farbe einzelner Ringe nicht sehr stark war. In ein Reagenzgläschen habe ich ein grösseres Stück des Schwammes hineingelegt und mit 30 ccm stark icterischen Harnes übergossen. Der Harn musste durch den Schwamm theilweise hindurchfiltriren. Nach 12–15 Stunden habe ich im Reagenzgläschen Folgendes bemerkt: Die untere Schicht, welche unterhalb des Schwammes gewesen ist, war etwas entfärbt, in's Grünliche fallend; die obere, oberhalb des Schwammes gebliebene Schicht hat ihre gelbbraune Färbung beibehalten. Dies lässt mich vermuthen, dass in Fällen, in denen es wenig Gallen- oder andere Pigmente giebt, es nützlich wäre, den Harn auf Schwämmchen zu infundiren, oder noch besser durch grössere Stückchen Schwamm, wie auf einem Filter, grosse Mengen des Harnes oder anderer Flüssigkeiten filtriren zu lassen und dann mit Wasser bezw. Chloroform, Alkohol, Aether die Schwämmchen zu extrahiren und die entsprechenden Reactionen anzustellen. Zuweilen habe ich mit dem Alkohol-Aetherextract eine grünliche Färbung erhalten, wo ich mit dem wässerigen Infus und mit dem Harn allein keine Gmelin'sche Reaction bekommen konnte. Zuweilen, bei geringem Pigmentgehalt, hat mich dieses Verfahren im Stiche gelassen.

Wenn die Beobachtung, die ich bei stark icterischem Harn gemacht habe, nur dadurch erklärt werden könnte, dass das von den Schwämmchen abgossene Wasser dadurch die Gmelin'sche Reaction gegeben hat, dass diese wässrige Flüssigkeit nur die Menge des Harnes enthielt, welche von den Schwämmchen bei ihrer Quellung aufgesaugt war, so soll meine Beobachtung, dass die Gmelin'sche Reaction in dieser Bearbeitung bedeutend besser ausgesprochen und haltbarer dargestellt war, als es mit dem Harn allein der Fall war, jedenfalls den Schluss ziehen lassen, dass es in diesen Fällen, in denen es sehr viele Gallenpigmente giebt und die Gmelin'sche Reaction sehr rasch und daher nicht gut ausgesprochen ausfällt, bedeutend besser ist, die Gmelin'sche Reaction so anzustellen, wie ich es gethan habe, oder noch leichter, die Reaction anzustellen mit verdünntem Harn, so dass der Harn nicht braungelb, sondern rein gelb sei.

Aus diesen vorher angeführten Gründen habe ich meine Untersuchungen an normalen und pathologischen Harnen in folgender, theilweise schon besprochener Weise angestellt:

Für die Pepsinuntersuchung habe ich das Fibrin unter der Wasserleitung von dem an ihm haftenden Glycerin befreit. (Ich habe dabei noch zu bemerken, dass das Liegen des Fibrin in Glycerin für die Ptyalinuntersuchung auch nicht indifferent sein soll, da v. Wittich<sup>1)</sup> gezeigt hat, dass das Glycerin

<sup>1)</sup> v. Wittich, Ueber eine neue Methode zur Darstellung künstlicher Verdauungsflüssigkeiten. Pflüger's Archiv Bd. II. S. 192.



eine Wirkung bei der Zuckerbildung haben kann.) Dann habe ich das Fibrin mit einer geglühten Scheere auf kleine Stückchen zerkleinert, mit destillirtem Wasser in einem Porzellanschälchen ausgewaschen, auf ein schräg gestelltes Glasschälchen gelegt, um das Wasser abrinnen zu lassen, zuweilen auch, um das Wasser besser zu entziehen, das Fibrin auf Filtrirpapier ausgebreitet, auf gleichen Stückchen Papier zu 0,5 abgewogen in Reagenzgläsern hineingelegt, in denen zu 30 ccm Harn abgemessen waren. Dann wurden die Harne abgegossen, das Fibrin möglichst von Harnbestandtheilen befreit durch Auf- und Abgiessen destillirten Wassers; in jedem Gläschen das Fibrin mit 10 ccm 0,1procentiger Salzsäure übergossen und sämtliche Gläser zu ein und derselben Zeit alle in einem Gestell oder in einem grösseren Glase in den Brütöfen gebracht. Die Gläser waren möglichst gut gewaschen, zuweilen mit Säure bzw. Alkali gereinigt und diejenigen Gläser, in denen vorher albuminöse Flüssigkeiten gewesen waren, die an den Wänden anhaften, mit einer Sublimatlösung und dann wieder mit Wasser tüchtig gewaschen. Der Brütöfen wurde gleichfalls von Zeit zu Zeit mit Sublimat gewaschen. Die Oeffnung der Gläser habe ich mit antiseptischer Watte verschlossen. Ueberhaupt habe ich mich möglichst bemüht, antiseptische Cautelen zu treffen.

Für die Trypsinuntersuchungen habe ich von meistens frischen Harnen und zuweilen von den 24stündigen Mengen zu 5 ccm in Reagenzgläsern hineingegossen, in jedes 0,5 Fibrin, wie vorher beschrieben, hineingethan und je 10 ccm 1procentiger Sodalösung hinzugefügt. Im Uebrigen war die Behandlung wie bei den Pepsingläsern.

Für die Ptyalinuntersuchung habe ich in nur wenigen Fällen zu je 5 ccm der Harne jedesmal 10 ccm 1procentiger vorher gekochten Stärkekleister zugesetzt. Meistens aber habe ich die Schwämmchen in der oben beschriebenen Weise in Anwendung gebracht. Meistens liess ich dieselben zwei Stunden, zuweilen jedoch über Nacht, liegen; dann wurden die Schwämmchen nach Abgiessen der Harne und Ausspülen derselben durch Auf- und Abgiessen von Wasser mit 10 ccm Kleister übergossen und etwa zwei Stunden im Brütöfen stehen gelassen. Dann wurden die Gläser herausgenommen und die amylolytische Wirkung be-

obachtet. Zu Portionen aus allen Gläschen wurde die Jod-Jodkaliumlösung tropfenweise zugesetzt, dann wurden sämtliche Gläschen nach Zusatz von Kalilauge und Kupfersulfat im Wasserbade gekocht und die Reduction des Kupferoxyds beobachtet. In einigen Fällen habe ich auch die Moor-Heller'sche Probe angewendet.

Zur Controle habe ich bei allen Untersuchungen auf Pepsin, Trypsin und Ptyalin, Proben mit gekochtem Harne angestellt und meistens die Gläschen mit ungekochtem Harne mit „a“, die Gläschen mit gekochtem Harne mit „b“ bezeichnet. Da v. Wittich angiebt, dass die Salzsäure allein „die bekannte Umwandlung des Fibrins“ hervorzurufen vermag, habe ich zuweilen bei Pepsinuntersuchungen auch Controlproben mit 0,5 Fibrin, zu welchem 10 ccm einer 0,1 procentigen Salzsäurelösung zugesetzt waren, angestellt. — Bei Trypsinuntersuchungen habe ich gleichfalls zuweilen in dieser Weise Controlproben angestellt, indem ich zu 0,5 Fibrin nur 10 ccm der 1 procentigen Sodalösung zugesetzt habe. — In sehr wenigen Fällen habe ich bei den Trypsinuntersuchungen den Bromkörper auszufällen versucht (doch lege ich darauf keinen Werth), wie auch die Indolreaction angestellt (mit Salzsäure und Nitrit). Obwohl man sich bei der Anwesenheit der Controlproben schon aus dem Gange der Lösung des Fibrins allein eine Vorstellung machen kann über den Fermentgehalt der Harne, besonders wenn man das gänzliche Fehlen oder eine bedeutende Zunahme hauptsächlich ins Auge fassen will, so habe ich doch in vielen Fällen die Biuretreaction angewendet. Nur in wenigen Fällen habe ich nach dem Ausfällen der Albumosen die Peptone mit Phosphorwolframsäure auszufällen versucht und lege daher darauf keinen Werth. Der Gebrauch des schwefelsauren Ammoniaks, welches nach Kühne alle Albumosen ohne die Peptone ausfällt, hat mir keine befriedigenden Resultate ergeben. Möglich dass ich zu viel oder zu wenig von diesem Präparat hinzugesetzt habe, jedenfalls habe ich damit in den Fällen, in denen Peptone gewiss vorhanden waren, keine Biuretreaction herausbekommen können. Nach dem Zusatze von Kalilauge und Kupfersulfatlösung habe ich im Filtrate nur eine tief blaue Färbung erhalten, wie sie bei Zusatz dieser Reagenzien zu Traubenzuckerlösungen vorkommt. Ueber-

haupt ist das Ausfällen der Albumosen sehr zeitraubend. Wenn man wenig Material zur Untersuchung hat und man setzt einen oder zwei Tropfen zuviel von der Kupfersulfatlösung hinzu, so kommt gewöhnlich die Biuretreaction nicht gut ausgesprochen heraus, da das Albumen sich in diesem Falle blau färbt und das Charakteristische in dieser Reaction vortäuscht. Ich habe versucht ein Mittel zu finden, welches auch die Möglichkeit giebt, ohne Ausfällen der Albumosen sich eine zweifelhaft ausfallende Biuretreaction klarer vorzustellen<sup>1)</sup>.

Endlich will ich noch auf eine kleine Vereinfachung bei der Ausführung der Phloroglucin-Vanillin-Probe aufmerksam machen, die ich bei meinen Arbeiten in Anwendung gebracht habe<sup>2)</sup>.

<sup>1)</sup> Ich habe dazu folgende Versuche angestellt: Ich habe eine schwache künstliche Peptonlösung (Finzelberg's Pepton), welche vor und nach der Filtration eine sehr ausgesprochene Biuretreaction gab, vorbereitet. Dann habe ich mir eine acidalbumin- bzw. eine andere albumosenhaltige Flüssigkeit angestellt, indem ich 0,1procentige Salzsäure auf Fibrin wirken liess. Die letztere hat auch nach dem Filtriren keine Biuretreaction gegeben. Von der letzteren Flüssigkeit habe ich etwas zu der Peptonlösung zugesetzt. Mit diesem Gemisch habe ich schon eine sehr zweifelhafte Biuretreaction herausbekommen. Nachdem ich gleich das ganze Gemisch auf das befeuchtete Filter gegossen hatte, habe ich gleich schon in der Röhre des Filters wie im Reagenzglaschen die für die Biuretreaction charakteristische Färbung ganz klar hervortreten gesehen. Es ist also zweckmässig, in diesen Fällen, die ich erwähnt habe, die Biuretreaction auch ohne Ausfällen der Albumosen anzustellen und das Gemisch sogleich zu filtriren. Ich lasse hier dahingestellt, ob das Filter nur mechanisch die im Ueberschuss hinzugefügten Reactive enthält, oder ob hier auch einige chemische Prozesse vorkommen. (Vielleicht fällt bei sauren Flüssigkeiten die zugefügte Kalilauge das Neutralisationsalbumen aus und das Kupfersulfat andere Albumosen, welche sämmtlich auf dem Filter bleiben. Wenn es so wäre, dann wäre es vielleicht gut, bei alkalischen Lösungen vorher etwas Säure hinzuzufügen, um das Neutralisationsalbumen auszufällen, und nach dem Zusatz der Reagentien alles zu filtriren.)

<sup>2)</sup> Bei der Ausführung dieser Arbeit und auch zu anderen Zwecken musste ich viele Untersuchungen des Magensaftes bei verschiedenen Personen anstellen. Bei der Untersuchung auf freie Salzsäure habe ich der Congoreaction keinen unbedingten Werth beigelegt, da sie mich selten, aber doch hier und dort zu Täuschungen führte. Ich habe immer die Phloroglucin-Vanillinprobe gemacht. Das „vorsichtige“ Er-

Damit will ich denn meine Vorbemerkungen und die Ausführung der Gründe für die Wahl dieser oder jener Untersuchungs-

wärmen aber ist verhältnissmässig zeitraubend. Ich habe daher versucht, in folgender Weise zu verfahren. Ich habe in ein Porzellanschälchen möglichst von den wässerigen Partien 2—3 Tropfen nicht filtrirten Mageninhaltes gethan, dann habe ich 2—3 Tropfen der Phloroglucin-Vanillinlösung (Phloroglucin 0,5, Vanillin 1,0, Alkohol 50,0) und zuweilen noch einige Tropfen Alkohol hinzugesetzt, das Ganze mit einem Streichholz oder durch Umdrehen des Schälchens mit der Spiritusflamme entzündet und brennen lassen. Schon sehr schnell beginnen am Rande der Flamme die charakteristischen rothen Krystalle auszufallen, und wenn genug Alkohol da ist, so dass alles verbrennt und die Flamme sich allein auslöscht, so bleiben an dem Schälchen concentrische rothe Ringe oder ein breiter intensiv roth gefärbter Ring, welcher sich lange hält und schwer abgewaschen werden kann (leichter nach Zusatz von Kalilauge). In vielen Fällen, in denen ich dieses beschleunigte, vereinfachte Verfahren (brennendes Verdampfen) parallel mit der gewöhnlichen Ausführung der Phloroglucin-Vanillinreaction ausgeführt habe, habe ich mich überzeugt, dass die Reaction bei dieser Modification in einigen Fällen auch charakteristischer herausgekommen ist, als bei dem gelinden Erwärmen. In einigen Fällen, in denen ich keine freie Salzsäure fand, oder in denen die Reaction des Mageninhalts neutral war, habe ich nie bei diesem Verfahren eine Täuschung durch eine Rothfärbung erlebt. In den Fällen, in denen es sehr wenig Salzsäure giebt, kommt es manchmal vor, dass sich die rothe Färbung sehr schnell in die gelbe bzw. schwarzgelbe verwandelt und deswegen kaum bemerkbar ist. In diesen Fällen, also wenn die Rothfärbung schon anfangs schwach auftritt, kann man die Flamme auslöschen, und die rothe Färbung bleibt erhalten. Wenn man zu viel Magensaft genommen hat, so dass der Alkohol der Lösung sehr verdünnt ist, muss man Alkohol zusetzen, dass die Flüssigkeit brennt. Man soll aber nicht zu viel Alkohol zusetzen, damit die Phloroglucin-Vanillinlösung nicht zu schwach wird. Gewöhnlich genügt schon der Zusatz einiger Tropfen der oben genannten Lösung allein zum Ausführen der Reaction in dieser Weise. In einigen Fällen, in denen ich alkoholische, bzw. ätherische oder alkohol-ätherische Extracte verdampfen musste, um den Rückstand aufzunehmen, habe ich auch dieses beschleunigte Verdampfen im Porzellanschälchen nicht ohne Zeitgewinn angewendet. Natürlich lege ich auf dieses vereinfachte Verfahren keinen grossen Werth, doch glaube ich, dass es für die Privatpraxis nicht ganz ohne Bedeutung sein mag, besonders wenn wir dieses Verfahren mit der Methode vereinigen, welche, scheint mir, Einhorn aus America für die Gewinnung kleiner Magensaftmengen vorgeschlagen hat.

methode schliessen und nur kurz einige meiner Versuche besprechen, da ich vieles, was eigentlich in dem folgenden Theile ausgeführt werden sollte, nothwendig schon in den Vorbemerkungen erwähnen musste.

### Pepsin.

Schon bei meinen Vorversuchen und bei vielen in besprochener Weise angestellten Versuchen habe ich bestätigen können, dass es im normalen Harn immer eine Substanz giebt, welche das Fibrin bei saurer Reaction zur Lösung bringt. Diese pepsinartige Substanz wird durch das Kochen vollständig zerstört, was unserer Anschauung von der pepsinartigen Natur der Substanz völlig entspricht.

Ich will hier die Versuche nicht ausführlich vorbringen, sondern nur soviel bemerken, dass mir alle Versuche die Möglichkeit gewährten, nicht nur das Vorhandensein des Pepsins zu bestätigen, sondern mich auch noch den Schluss ziehen liessen, dass die Ausscheidungsmenge bei normalen Personen vielen Schwankungen unterliegt. Schon diese Thatsache allein genügte, um zu sagen, dass die Schwankungen der Ausscheidungsmenge bei Kranken für uns bisweilen keine Bedeutung haben kann, jedenfalls keine für diagnostische Zwecke verwendbare Folgen. Der Versuch soll diesbezüglich Aufklärung geben:

### Versuch.

Am 2. Juni um 7 Uhr 45 Minuten habe ich den Vormittagsbarn bei einem Gesunden (Vergleichsharn) und 4 Kranken herausbekommen.

- 1) Normaler Harn: 230 ccm, spec. Gew. 1018—1020, sauer.
- 2) Kunzendorf, 45 Jahre alt: Klassische Zeichen von Diabetes insipidus (12 Liter Harn in 24 Stunden), 210 ccm, spec. Gew. 1002, sauer.
- 3) Frau Köske, 48 Jahre alt: Beträchtliche Ectasia ventriculi cum dislocatione, keine bedeutende motorische Störung.

Untersuchung des Magensaftes: Congo + Ph-V<sup>1)</sup> + (Hyperacidität).

Harn: 150 ccm, niedrig gestellt, spec. Gewicht 1003.

- 4) Frau Kowald, 38 Jahre alt: Reaction des Magensaftes neutral, motorische Störung, Ph-V natürlich negativ.

Harn: 95 ccm, spec. Gew. 1008, sauer.

<sup>1)</sup> Ph-V = Phloroglucin-Vanillinreaction.

5) Peters, 52 Jahre alt, Mann.

Magensaft: Congo + Ph-V + (Hyperacidität).

Harn: 100 ccm, spec. Gew. 1020, sauer.

Ich habe den Magensaft in diesen und in anderen Fällen parallel mit dem Harn untersucht, um zu sehen, ob ich vielleicht irgend einen Zusammenhang zwischen dem Pepsin im Magen und im Harn finden könnte. In einigen Fällen habe ich die Acidität bestimmt (meistens nach 70 ccm Normalnatronlauge die Bestimmung abgebrochen und nur in seltenen Fällen die Bestimmung der organischen Säuren gemacht), um zu sehen, ob die Pepsinausscheidung vielleicht mit diesen Facten im Zusammenhang steht (da man bekanntlich annimmt, dass es eine chemische Verbindung „Pepsinchlorwasserstoffsäure“ giebt). Leider konnte ich in dieser Beziehung zu keinem Schluss gelangen. Der angeführte Versuch liess mich schliessen, dass in dem Falle mit dem neutralen Magensaft eine anscheinend vergrösserte Fermentausscheidung vorhanden war. In einem Falle (III) mit Hyperacidität des Magensaftes ist die Ausscheidungsmenge anscheinend vergrössert gewesen; in einem anderen (V), auch mit Hyperacidität war die Ausscheidungsmenge anscheinend beträchtlich vermindert.

In einem Falle, bei einem 15jährigen Knaben (also Carcinom ausgeschlossen), wo beträchtliche Verdauungsstörungen von Seiten des Magens vorhanden waren (keine freie HCl, bedeutende motorische Störung, Semmel selbst nach Stunden unverändert), habe ich vergleichende Verdauungsversuche mit dem Magensaft und dem Harn gemacht. Einmal fand ich dabei gänzliches Fehlen des Pepsins im Harn, nach einigen Tagen habe ich dann eine verminderte Fermentausscheidung gefunden. (Der Magensaft hat, nicht angesäuert, Fibrin in 24 Stunden nicht verdaut, angesäuert hat er dasselbe in  $1\frac{3}{4}$  Stunden ganz verdaut.) In einem Falle, in welchem die classischen Zeichen des Carcinoma ventriculi vorhanden waren (der Tumor war zwar nicht zu fühlen), habe ich eine kaum verminderte Fermentausscheidung gefunden. Im Allgemeinen kann ich mit Leo, dem „eine Abnahme des Pepsingehalts im Harn bei den verschiedensten gastrischen Störungen aufzutreten scheint“ nicht übereinstimmen, denn ich fand hie und da eine ver-

grösserte und verminderte Fermentausscheidungsmenge. Leo fand besonders häufig bei chronischer Nephritis einen herabgesetzten Pepsingehalt im Harne. In einem Falle von chronischer Nephritis habe ich eine anscheinend bedeutende Vergrösserung der Fermentmenge gefunden. Bei diesem Falle muss aber in Betracht gezogen werden, dass der Harn Albumen enthielt. Da dieses Albumen, meiner Meinung nach, durch das im Harne vorhandene Ferment im Pepton übergeführt werden konnte, so ist deshalb vielleicht in der nephritischen Probe die Biuretreaction in einer intensiveren Form ausgefallen.

Ich kann auch mit Mya und Belfanti, welche niemals das Pepsin im Harne vermissten, nicht übereinstimmen. Ohne auf die betreffenden Versuche näher einzugehen, will ich hier nur feststellen, dass ich in einem Falle von Ileotyphus in der dritten Woche beträchtliche Mengen von Pepsin im Harne gefunden habe, in der vierten Woche nichts.

In einem Falle, in welchem die Diagnose auf Grund der Fiebercurve, der Milzschwellung, der Roseola und der Diazo-reaction auf Ileotyphus gestellt war, in welchem aber bei der Autopsie eine Peritonitis und beiderseitige puerperale Salpingitis, die intra vitam keine Erscheinungen gemacht hatte, gefunden wurde, habe ich 3 Tage vor dem Tode Pepsin in der 24stündigen Harnmenge vollständig vermisst. Nach 4 Tagen ist die Probe mit diesem Harne, sowie die gekochte Probe bei dem Versuche unverändert geblieben. Die letzte, sowie viele ähnliche Thatsachen zeigen uns, dass die Fäulniss gar nicht so zu befürchten ist, wie einige es glauben.

In einem Falle von schwerem Icterus (bei der Autopsie Carcinoma vesicae felleae et hepatis, Peritonitis, Parametritis [carcinomatosa?]) habe ich ein paar Wochen vor dem Tode dieser Patientin eine verminderte Menge der Fermentausscheidung gefunden; dasselbe habe ich auch in einem Falle von Icterus catarrhalis beobachtet.

Nebenbei will ich bemerken, dass das Fibrin die Pigmente aus den icterischen Harnen gut aufgenommen hat; es hat sich gefärbt und in saurer Lösung die Pigmente zurückgegeben.

In dem Harne des mit Icterus catarrhalis behafteten Patienten ist das Fibrin zusammengeschrumpft, und man kann an-

nehmen, dass dabei die Gallenbestandtheile nicht ohne Einfluss gewesen sind.

In einem Falle von Diabetes mellitus hatte ich eine vergrösserte Menge der Fermentausscheidung; dasselbe zeigte sich auch in einem Falle von Diabetes insipidus.

Ich glaube zur Genüge dargethan zu haben, dass nicht nur die Schwankungen der Fermentausscheidung auch bei pathologischen Harnen keinen diagnostischen Werth haben können, sondern dass auch das gänzliche Fehlen des Pepsins im Harne keinen diagnostischen Werth haben kann. Vielmehr mag es eine grosse physiologische Bedeutung haben.

In vielen Fällen habe ich die Biuretreaction gar nicht angestellt, in seltenen Fällen habe ich beim Anstellen der Biuretreaction keine deutlichen Resultate bekommen. Jeder, der mit urinverdauenden Gemischen und mit Magensaft Verdauungsversuche gemacht hat, wird wohl bemerkt haben, dass die Wirkung des Harnfermentes sich bedeutend schwächer äussert als die des Magensaftes, jedenfalls in der Zeit der Verdauungsgeschwindigkeit. Es giebt zwar im Harne viele Substanzen, welche die Wirkung des Pepsins verhindern, — schon die Salze allein können eine beträchtlich verhindernde Kraft ausüben — doch können wir nicht sicher sein, dass der Unterschied der „sauren Harnverdauung“ von der Magenverdauung nur ein quantitativer ist; es ist die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, dass wir hier einen qualitativen Unterschied haben. Das Pepsin kann sich in verschiedener Weise am Orte seiner physiologischen Wirkung, oder im Blute bzw. den Organen, oder in den Harnwegen verändern und sich deshalb vom Magenpepsin verschieden zeigen.

Jedenfalls glaube ich, dass es bisweilen der Unterscheidung und der Vorsicht wegen besser und auch bequemer ist, das Verdauungsferment, welches im normalen Harne immer vorhanden ist, in einigen pathologischen Harnen fehlt und bei saurer Reaction seine Wirksamkeit entfaltet, mit dem Namen Uropepsin zu belegen.

Wenn ich rohes Fibrin im Harne 10 bis 12 Stunden liegen liess, so bemerkte ich oberhalb der Schicht des Fibrins einen ziemlich starken Nebel von gelöstem Fibrin, auch wenn ich



den Harn nicht angesäuert hatte. Diese Lösung des Fibrins im Harne zwingt uns, vorsichtig zu sein bei der Untersuchung des Harnes auf verschiedene Formen von Eiweiss (Globulin, Hämalbumin, Pepton u. A.). Das Eiweiss kann z. B. in Form von Serumalbumin ausgeschieden werden und schon im Harne selbst der Wirkung der dort vorhandenen Verdauungsfermente unterliegen und in andere Formen von Eiweiss umgewandelt werden. Die Peptone können sich z. B. im Harne bilden und zu der Annahme verleiten, dass die Peptone als solche aus dem Organismus ausgeschieden werden. Das würde also keine Peptonurie sein, sondern Uropeptone. Jedenfalls meine ich auf Grund des Angeführten, dass wenn man den Harn auf Peptone z. B. untersucht (besonders noch deshalb, weil man in diesen Fällen zum Zwecke der Untersuchung den Harn von grossen Zeiträumen sammelt, wobei die Fermente die volle Möglichkeit haben, ihre Wirkung zu äussern), dass man da die frisch entleerten Portionen der Harne jedesmal möglichst bald gut siedet. Auf diese Weise können wir mindestens die Wirkung des Uropepsins ausschliessen. Ueberhaupt will ich nochmals betonen, dass bei allen analogen Untersuchungen das Vorhandensein verschiedener Fermente im Harne eine Thatsache darbietet, welche wohl berücksichtigt werden muss.

### Trypsin.

Zunächst will ich einige meiner Versuche anführen und nachdem einige Schlüsse ziehen.

Am 29. Mai um 10 Uhr 55 Minuten wurden 2 Gläschen mit verdauenden Gemischen aus normalem Vormittagsharne bei alkalischer Reaction in oben beschriebener Weise bearbeitet und in den Brütöfen gebracht. Eines wurde mit Ia bezeichnet, das andere 20—25 Minuten gekocht und mit Ib bezeichnet.

Gläschen	Um 12 Uhr	Um 1 Uhr 5 Min.	Um 2 Uhr 10 Min.	Um 5 Uhr 20 Min.
I a	keine Veränderung des Fibrins	} dasselbe	opalescirende Trübung	Fibrin zerfallen. Opalescenz. Am Boden feines Sediment.
I b	dito		klar, Fibrin unverändert	Fibrin nicht zerfallen, etwas angegriffen.

Am 2. Juni

I a Fibrin in sehr feines Pulver zerfallen, leichtes feines Sediment.

I b Fibrin auch jetzt nicht ganz zerfallen.

Ich habe die Versuche in dieser Weise wiederholt und fand, dass diese in alkalischer Lösung urinverdauende Substanz sogar durch das längere Kochen nicht immer zerstört wird, dem ist also nicht so, wie es Sahli angiebt. Umgekehrt habe ich in den gekochten Proben sehr oft dasselbe Resultat bekommen, wie in den nicht gekochten, und selten waren die gekochten Proben weniger bezw. gar nicht angegriffen in den Fällen, in denen in den nicht gekochten ein Zerfall des Fibrins stattfand.

In derselben Weise habe ich pathologische Harne untersucht, um zu sehen, wie sich diese Substanz dort verhält. Einige dieser Versuche werde ich hier kurz anführen:

Von den 24stündigen Urinmengen eines normalen Harnes (Vergleichsharnes) (V a und V b) und von 3 Patientinnen — einer mit Salpingitis et Peritonitis puerperalis (VI a und VI b), einer mit Ileotyphus (VII a und VII b) und einer auf Carcinoma ventriculi Verdächtigen (VIII a und VIII b) — habe ich in je 2 Gläschen die Proben angestellt. Nachdem alle Gläschen über Nacht im Brütöfen gestanden hatten, bemerkte ich Folgendes:

Fibrin nicht angegriffen in: I a, I b, VIII a, VIII b.

Zerfall des Fibrins fast gleichmässig begonnen in: VI a, VI b, VII a, VII b.

Nach 24 Stunden war der Zustand so:

Fibrin ein wenig zerfallen in: I a, I b.

Fibrin kaum merkbar zerfallen in: VIII a.

Fibrin fast ganz zerfallen in: VI a, VI b, VII a, VII b.

Fibrin unverändert in: VIII b.

#### Versuch.

Von normalem Vormittagsharne (M a und M b), von einer 24stündigen Menge normalen Harnes (IV a und IV b), von dem Vormittagsharne von einer Patientin mit schwerem Icterus (Carcinoma hepatis) (V a und V b), von einem Patienten mit Icterus catarrhalis (VI a und VI b) und einem Patienten mit Ulcus ventriculi (Urin eiweisshaltig) (P a und P b) wurden sämtliche mit „b“ bezeichneten Proben gekocht.

4. Juni um 9 Uhr Abends wurde alles in den Brütöfen gestellt.

Am folgenden Tage um 10 Uhr Morgens, d. h. nach 12 Stunden, und ebenso nach 24 Stunden:

IV a und IV b bedeutender Zerfall und Trübung, im letzteren weniger als im ersteren.

Va, Vb, VIa, VIb, Pa und Pb ganz unverändert, Flüssigkeit klar, Fibrin nicht angegriffen.

Nach einigen Tagen in dem icterischen Harne und in dem Harne von dem Patienten mit *Ulcus ventriculi* nicht verändert:

#### Versuch.

Mit den Harnen, mit denen ich auch, wie oben angegeben, Untersuchungen auf Pepsin angestellt habe, habe ich auch solche auf Trypsin gemacht. Ohne auf die Harnmenge u. s. w. einzugehen, will ich hier nur kurz anführen:

Ia und Ib Harn von Patienten mit *Diabetes insipidus*.

IIa und IIb normaler Vormittagsharn.

IIIa und IIIb Hyperacidität des Magensaftes.

IVa und IVb neutrale Reaction des Magensaftes.

Va und Vb *Ectasia ventriculi cum dislocatione*.

Um 7 Uhr 10 Min. wurden alle Proben (b gekocht) in den Brütöfen gestellt.

Um 9 Uhr 40 Min. in sämtlichen Proben keine Veränderung.

Folgender Tag:

Um 10 Uhr 30 Min. ist ein Unterschied in den Gläschen bemerkbar.

Um 1 Uhr 55 Min. folgende Verdauungsscale, von den mehr fortgeschrittenen Harnen anfangend:

- 1) IVa + IVb  
IIa + IIb
- 2) IIIa  
IIIb
- 3) Ib
- 4) Ia
- 5) Va sehr geringer Zerfall
- 6) Vb unverändert.

#### Versuch.

Am 23. Juni sind um 8½ Uhr Abends in 8 Gläschen Portionen von folgenden in der angegebenen Weise bearbeiteten Harnen in den Brütöfen gebracht worden.

IIa und IIb normaler Harn, des Morgens um 9 Uhr gelassen, nachdem seit 12 Uhr Nachts kein Urin gelassen war.

VIIa und VIIb Vormittagsharn desselben normalen Menschen. Der Harn war etwa 3 Stunden in der Blase.

VIIIa und VIIIb Vormittagsharn eines Patienten, der sehr beträchtliche Magenstörungen hatte.

IXa und IXb Vormittagsharn eines Patienten mit *Morbus Addisonii* und *Purpura haemorrhagica* an den unteren Extremitäten.

Am folgenden Tage:

IIa opalescirende Trübung, Zerfall des Fibrins auch ohne Schütteln.

II b auch Opalescenz, aber geringer als in II a, Zerfall des Fibrins nur nach dem Schütteln.

VII a sehr ausgeprägte Trübung, weniger unveränderte Fibrinflocken als in II a, Zerfall auch ohne Schütteln.

VII b viele unverdaute Flocken, Zerfall nur beim Schütteln.

VIII a Trübung und Zerfall auch beim Schütteln weniger ausgesprochen.

VIII b dasselbe wie in VIII a noch mehr ausgesprochen.

IX a auch nach dem Schütteln keine Veränderung des Fibrins.

IX b auch keine Veränderung der Probe.

Schon aus diesen Versuchen konnte ich ebenso wie aus vielen anderen, die ich hier nicht anführe, schliessen, dass die trypsinartige Substanz immer im normalen Harn vorhanden ist, und zwar in schwankender Menge. Bei verschiedenen Affectionen habe ich die Menge dieser Substanz hier vergrössert, dort bedeutend vermindert gefunden. In 2 Fällen von Icterus und in einem Falle von Morbus Adissonii habe ich gänzlich Fehlen dieser Substanz gefunden. Bei anderen Versuchen, die ich vergleichend mit vielen normalen und pathologischen Harnen angestellt habe, habe ich in einem Falle eine von Diabetes mellitus eine bedeutend verminderte Menge dieser Substanz, in einem anderen Falle von Diabetes mellitus ein gänzlich Fehlen derselben gefunden. In einem dritten Falle von Icterus catarrhalis habe ich auch gänzlich Fehlen dieser Substanz gefunden, obwohl diese Probe einige Tage im Brütöfen stehen geblieben ist.

Ich habe hier und da die Biuretreaction angestellt und konnte nie ganz klare Resultate bekommen bezw. nicht solche, wie ich sie in den uropepsinösen Gemischen erhielt. Ich habe etwas künstliche Peptonlösung zu Harn zugesetzt. Nach Zusatz von Kalilauge und Kupfersulfat habe ich eine stahlgraue Färbung mit einem rosavioletten Ton erhalten. Dieselbe Färbung habe ich mit den auf Trypsin untersuchten Proben beim Anstellen der Biuretreaction bekommen. Ich will nicht entscheiden, wie man diese Bemerkung verwerthen kann, ich will nur sagen, dass wir auch hier Uringemische haben. Jedenfalls meine ich, dass das Vorhandensein des Trypsins, wie wir dieses pankreatische Ferment verstehen, im normalen Harn nicht für bewiesen gehalten werden kann, da es bisweilen

noch nicht gelungen ist, alle Verdauungsproducte dieses Harnfermentes nachzuweisen.

Trotzdem kann ich auch mit den Autoren nicht übereinstimmen, die alle Erscheinungen der Fäulniss zuschreiben. Ich habe schon in den Vorbemerkungen über die Fäulniss gesprochen und will hier nur hinzufügen, dass ich in der 24stündigen Menge des normalen Harnes, wo ich in den einzelnen, besonders in den Vormittagsportionen das trypsinartige Ferment gefunden habe, schon nur Spuren, zuweilen gar kein Ferment finden konnte. In diesem Falle sind doch die Bedingungen für die Fäulniss viel günstiger, trotzdem ist diese so oft in Anspruch genommene Fäulniss nicht hervorgetreten. Bei einem 50jährigen Manne, welcher wegen der Hypertrophie der Prostata keinen Urin lassen konnte, habe ich am 27. Mai durch den Katheter 1400 ccm Urin herausbekommen. (Der Patient hat 30 Stunden kein Urin gelassen). Der Urin war trübe, sauer, specifisches Gewicht 1016, frei von abnormen Bestandtheilen. Am 28. Mai habe ich um 11½ Uhr mit diesem Harn den Trypsinversuch angestellt. Nach 5 Tagen war das rohe Fibrin unverändert. Warum ist in diesem Falle die Fäulniss nicht hervorgetreten? Womit können die von mir angeführten That-sachen, dass bei einigen pathologischen Zuständen dieses tryptische Ferment ganz und gar fehlt, erklärt werden? Die Antitrypsinisten finden besonders Einwände gegen das rohe Fibrin. Ich habe schon darüber gesprochen. Stadelmann, der das Vorhandensein des Trypsins im normalen Harn verneint, führt doch an, dass normaler Harn sowie der in demselben durch Alkohol erzeugte Niederschlag mit Wasser aufgenommen Fibrin zum Zerfall bringt selbst bei starkem Thymolisiren. Nur gekochtes Fibrin wird nach seinen Angaben vom Harn, sowie von dem mit Wasser aufgenommenen Niederschlage selbst nach einigen Tagen nicht angegriffen. Ich habe, wie gesagt, Versuche mit grossen und kleinen Trypsinmengen, Verdauungsversuche mit rohem und gekochtem Fibrin angestellt und gefunden, dass auch bei grossen Trypsinmengen gekochtes Fibrin bedeutend langsamer verdaut wird. Gegen das Vorhandensein des Trypsins im Harn haben verschiedene Autoren angeführt, dass das Trypsin bei den Einspritzungen unter der Haut, wie es Paw-

low<sup>1)</sup> gezeigt hat, Eiterungen und Zerstörungen hervorruft, es könnte also, wenn es in's Blut und die Organe gelangte, grosse, zerstörende Wirkungen ausüben. Dann führen sie an, dass Kühne nirgends im Thierkörper Trypsin finden konnte. Dagegen aber muss ich bemerken, dass Kühne mit Thymol und Salicylsäure gearbeitet hat; vielleicht konnte er deshalb das Trypsin nirgends finden. Derselbe Autor giebt doch an, dass grosse Mengen von Trypsin in das Blut gespritzt ohne Schaden für den Organismus durch den Harn ausgeschieden wurden. Also sind die Zerstörungen durch Trypsin nicht so sehr zu befürchten. Dann wissen wir, dass Hüfner<sup>2)</sup> sehr viel Trypsin in den Lungen und in anderen Organen des Thierkörpers gefunden hat. Hoffmann, der das Vorhandensein des Trypsins im normalen Harne verneint, fand dasselbe Ferment in der Leber, der Milz und den Nieren verschiedener Thiere. Hoffmann hat zur Trypsinuntersuchung des Harnes das Ferment aus dem Harne mittelst Fibrin aufsaugen lassen. Da ich nun diese Methode für diese Untersuchung nutzlos befunden habe, so wundere ich mich nicht, dass dieser Autor wie auch andere, welche auf diese Weise gearbeitet haben, das Trypsin nicht gefunden haben. Es soll aber meiner Meinung nach nicht beweisen, dass es im normalen Harne keine trypsinartige Substanz giebt.

Den grössten Einwand kann die Thatsache hervorrufen, dass auch in den gekochten Proben der Fibrinzerfall stattgefunden hat. Das muss ich zugeben, da es aus meinen Untersuchungen folgt. Das ist auch der Hauptunterschied zwischen dem tryptischen Ferment im Harne und zwischen dem Pankreasfermente. Möglich, dass es in einigen Harnen eine Substanz giebt, die durch das Kochen nicht zerstört wird und auch bei alkalischer Lösung zu Täuschungen führt. Es ist aber auch möglich, dass das Pankreasferment in irgend einer Weise verändert wird bis es in den Harn übergeht, und dass es sich dann anders zum Kochen verhält. Ich habe mir diese Frage in folgender Weise zu erklären versucht:

Zu starken und schwachen Trypsinlösungen, die mit Soda

<sup>1)</sup> Pawlow, Pflüger's Archiv. 1878.

<sup>2)</sup> Hüfner, Journal für praktische Chemie. V. 1872. S. 392.

versetzt waren, habe ich gleiche Mengen rohen und gekochten Fibrins hinzugesetzt; von allen parallel gekochte Proben angefertigt. In den gekochten Proben blieb das Fibrin unverändert, nur in einer Probe war auch das gekochte Fibrin nach längerer Zeit angegriffen und fing an zu zerfallen; in den nicht gekochten Proben wurde das Fibrin verdaut, aber das gekochte Fibrin wurde langsamer verdaut. Dann habe ich zwei Proben (eine stärkere und eine schwächere) von denen, wo das rohe Fibrin ganz verdaut war, genommen, beide in je zwei gleiche Theile getheilt und so 4 Proben (2 stärkere, Ia und Ib, und 2 schwächere, IIa und IIb) bekommen. Die Proben mit b habe ich gekocht und dann zu allen grosse Flocken rohes Fibrin zugesetzt. In den gekochten Proben sollte das Trypsin zerstört werden. Da ich die hindernde Wirkung der in den Proben vorhandenen Verwandlungsproducte theilweise beseitigen wollte, so habe ich alle Proben mit gleichen Mengen Sodalösung verdünnt. Nach 2tägigem Stehen im Brütöfen war das Fibrin in den schwächeren Proben (IIa und IIb) ganz unverändert, in den stärkeren (Ia und Ib) ist das Fibrin beim Schütteln nicht zerfallen. Ich habe in beiden letzteren Proben, in der gekochten sowohl wie in der ungekochten einen unbedeutenden Zerfall des Fibrins bemerkt. Diese Versuche zeigten mir einerseits, dass auch hier die Verwandlungsproducte eine hindernde Wirkung auf die Verdauung des Trypsins entfalten. Ferner liessen sie mich annehmen, dass sich das Trypsin bei seiner Wirkung verbraucht, und dass verbrauchtes Trypsin sich vielleicht anders zum Kochen verhält, als das Ferment, welches noch nicht seine spezifische Wirkung geäussert hat.

Auf Grund meiner Versuche halte ich mich zu dem Schlusse berechtigt, dass es im normalen Harne eine Substanz giebt, welche in alkalischer Lösung Fibrin zum Zerfall bringt. Da diese Substanz in vielen Beziehungen dem pankreatischen, albuminolitischen Fermente ähnlich ist, in einigen Beziehungen aber sich von ihm unterscheidet, so meine ich, dass es am besten ist, diese Substanz mit dem Namen Urotrypsin zu benennen. Ich glaube, dass wir im Harne verbrauchtes Pankreastrypsin haben. Warum das Urotrypsin durch das Kochen nicht zerstört wird, lässt sich eigentlich noch nicht gut entschei-

den. Ich will hier nur anführen, dass Salkowski<sup>1)</sup> gezeigt hat, dass trockenes Trypsin bis auf 160—170° erhitzt werden kann ohne seine Wirkung zu verlieren. Dann hat Paschutin<sup>2)</sup> gezeigt, dass das Ptyalin, welches von 53° an schwächer zu wirken anfängt und bei 73° seine Wirkung verliert, nach dem Kochen wieder seine sacherificirende Wirkung bekommt. Paschutin erklärt diese Thatsache durch Bakterienwirkung. Ferner hebt C. A. Ewald in seinem vortrefflichen Werke<sup>3)</sup> hervor, dass „die Fermente nicht so leicht durch Hitze zerstörbar sind, als man früher glaubte“. Er hat „Magen und Pankreasglycerinextract unter Zusatz von Wasser bis 15 Minuten im Kochen gehalten und doch blieb die peptonbildende Eigenschaft erhalten“. Ewald hat „wiederholt wässrigen Magensaft vom Hunde, der durch Auspumpen des lebenden Thieres erhalten war, auf dem Wasserbad zum kleinen Volumen verdampft und alsdann seine peptonisirende Wirkung nachweisen können“. „Glycerinauszüge vom Schweinemagen werden durch Kochen“, nach seinen Worten, „unter Wasserzusatz überhaupt nicht unwirksam“. Nach nachträglichen Versuchen desselben Autors soll zwar die Wirkung des gekochten Extractes länger dauern, als die des ungekochten, es soll noch zweifelhaft sein, ob die Angabe über die Persistenz der Fermentwirkung in der Hitze auf eine wahre Fermentwirkung oder im Fall der Pepsinverdauung nur auf die durch die Salzsäurelösung bewirkte Umwandlung des nativen Eiweiss in Syntonin zu beziehen ist. Die Persistenz der Fermente gegen höhere Wärmegrade scheint, nach Ewald, von der Benutzung eines möglichst eiweissfreien Fermentes oder Drüsenextractes abhängig zu sein. Doch sind also Bedingungen vorhanden, welche das Verhalten der Fermente zum Kochen bei verschiedenen Zuständen ändern. Möglich, dass es noch andere unbekannte Bedingungen giebt, die das Verhalten besonders der verbrauchten Fermente zum Kochen ändern.

Ich will noch bemerken, dass ich weder auf Leucin noch

<sup>1)</sup> Salkowski, Ueber das Verhalten des Pankreasferments bei der Erhitzung. Dieses Archiv Bd. 70.

<sup>2)</sup> Paschutin, Reichert's und Du Bois-Reymond's Archiv. 1872.

<sup>3)</sup> Ewald, Die Lehre von der Verdauung. S. 8, 54.



auf Tyrosin untersuchte. Dagegen habe ich in Fällen, in denen ich Urotrypsin fand, doch keine Indolreaction bekommen.

Das Urotrypsin ist im normalen Harne in schwankenden Mengen vorhanden, dann habe ich das Fehlen des Urotrypsins bei verschiedenen Krankheiten gefunden. Daher glaube ich, dass die Schwankungen der Ausscheidungsmengen des Urotrypsins, sowie das gänzliche Fehlen in irgend einem Harne bisweilen keinen diagnostischen Werth haben kann, es mag vielmehr bisweilen eine physiologische Bedeutung haben.

Gegen die Annahme der Anwesenheit des Pepsins und besonders des Trypsins im normalen Harn geben einige Autoren an, dass künstliches Pepsin und Trypsin im Harne zerstört werden. Aus den Versuchen, die ich diesbezüglich angestellt habe, folgt auch, dass der Zusatz künstlichen Pepsins bzw. Trypsins die uropepsinöse bzw. urotrypsinöse Verdauung verlangsamt, in einigen Fällen sogar ganz verhindert. Darum habe ich schon auf den Trypsingehalt der 24stündigen Harnmenge aufmerksam gemacht. Man kann dies auch schon aus dem zu anderen Zwecken ausgeführten ersten Versuche ersehen. Das soll aber nicht gegen die Möglichkeit der Fermentausscheidung durch den Harn sprechen, eher könnte es für die zerstörende Wirkung des Harnes oder der Harnwege auf die Fermente, besonders auf das Trypsin, Zeugniss ablegen. Dafür könnte auch theilweise sprechen das Fehlen des Trypsins im Harne des Mannes mit der Hypertrophie der Prostata, bei welchem der Harn etwa 30 Stunden in der Blase blieb. Hier muss, wie überhaupt, in Betracht gezogen werden, dass die künstlichen Fermente nicht immer rein dargestellt werden und Eiweisskörper enthalten, die vielleicht wie die Verwandlungsproducte verhindernd auf die Verdauung wirken, obwohl es zweifelhaft ist, dass das Fibrin diese Verwandlungsproducte auch mit dem Fermente aus dem Harne aufsaugt. —

Alle Autoren aber haben eine wichtige Thatsache vernachlässigt, nemlich den relativen Säuregrad bzw. die Alkalescenzenach dem Zusatze der künstlichen Fermente. Schon die verhindernde Wirkung, dass durch Zusatz von künstlichem Pepsin zum Harne auch das vorher schon im Harne vorhanden gewesene Uropepsin

in seiner Wirksamkeit verhindert erscheint, ist wunderbar. In einem Falle, in welchem ich zu einem Harne, welcher Uropepsin enthielt, künstliches Pepsin hinzugesetzt und einen Verdauungsversuch angestellt habe, habe ich eine bedeutende Verlangsamung, ja, fast völliges Stehenbleiben der Verdauung, sogar nach langem Stehen der Probe (5 Tage) gesehen. Ich habe diese Probe in 2 gleiche Theile getheilt, so dass in beiden Portionen annähernd gleiche Mengen Fibrin waren, habe die eine nachgesäuert, die andere weiter stehen lassen. Schon nach einer halben Stunde hat sich in der nachgesäuerten Portion vollständige Verdauung gezeigt, in der anderen blieb noch lange das Fibrin unverdaut. Diese Thatsache muss ausserordentlich berücksichtigt werden. In einigen Fällen kann das Ausbleiben der Verdauung wegen des Ueberschusses von Pepsin zu der Annahme verleiten, als ob wir Fehlen des Pepsins, oder wie einige Autoren angeben, eine Zerstörung desselben vor uns haben.

Bei Zusatz von Trypsin muss man die Alkalescenz in Betracht ziehen. — In einigen Fällen können wir eine bedeutende Vermehrung des Uropepsins, eine Pepsinurie (besonders habe ich so etwas bei einem Diabetiker gesehen) erhalten, und der Gang der Verdauung kann zu der Annahme verleiten, dass wir in diesem Falle eine verminderte Fermentmenge haben. Natürlich kann in solchen Fällen entweder die Menge des Uropepsin bezw. anderer Fermente vergrössert sein, oder die Menge kann in den Harnen in einem weniger verbrauchten Zustande erscheinen. Daran aber muss man, meiner Meinung nach, immer denken, da ich mir das Uropepsin auch als verbrauchtes Magenpepsin vorstelle.

### Ptyalin.

Die Untersuchungen normaler Harne haben mir die Möglichkeit gegeben, wie es schon bei den Methoden zur Untersuchung des Ptyalin ausgeführt ist, zu bestätigen, dass es im normalen Harn immer ein amylolytisches Ferment giebt. Ich habe normale und pathologische Harne untersucht und habe dieses Ferment nie im Harne vermisst. Es könnten also pathologische Harne, in welchen dieses fehlte, auch eine dia-

gnostische Bedeutung haben. Da ich aber bisweilen in normalen wie in pathologischen Harnen eine Schwankung in der Fermentausscheidungs menge gesehen habe, so können wir eine solche Schwankung diagnostisch nicht verwerthen. In einem Falle von Diabetes insipidus (klassische Symptome, spec. Gewicht des Harnes 1002) habe ich eine verminderte, in einem Falle mit Ectasia ventriculi, in welchem aber, obwohl das spec. Gewicht 1003 betrug, keine Symptome von Diabetes insipidus vorhanden waren, habe ich eine anscheinend vergrösserte Fermentausscheidung gefunden. In zwei Fällen von Icterus, in einem Falle von Typhus und in einem Falle von Nephritis war die Fermentmenge im Harn anscheinend vermindert. In zwei Fällen von Diabetes mellitus habe ich die Fermentmenge bedeutend vergrössert gefunden. Es ist aber schwer über die Grösse der Fermentausscheidung ein Urtheil zu gewinnen. Die Moor-Heller'sche Probe kann nicht gut verwerthet werden, weil Penzold gezeigt hat, dass es im Harn, abgesehen von dem Traubenzucker, auch noch andere Substanzen geben kann, welche die zugesetzte Kalilauge zur Bräunung führen, wodurch wir zu Täuschungen kommen könnten. — Von der Geschwindigkeit des Auftretens der Färbung und von dem Farbenunterschied beim Anstellen der Trommer'schen Probe kann man sich auch nicht leicht einen Vergleichsbegriff machen, besser ist es schon vielleicht sich einen solchen herzuleiten vom Sediment des reducirten Kupferoxyds. Breusing giebt an, dass er niemals Traubenzucker in den betreffenden Harnproben gefunden hat, er hält die Trommer'sche Probe nicht für beweiskräftig für das Vorhandensein des Traubenzuckers, wenn die Reaction erst nach längerem Kochen auftritt. Ich stimme darin mit ihm überein, dass das längere Kochen wirklich nicht ganz beweiskräftig ist. Nach längerem Kochen trat öfters auch in den gekochten Proben eine Reduction hervor. Sie trat zwar bedeutend später in den gekochten Proben auf als in den ungekochten, doch trat auch in den letzteren nach verhältnissmässig längerem Kochen die Reduction hervor. Ich habe einige Proben, welche beim längeren Kochen die Reduction zeigten, 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen lassen und kein Kupfer-

oxydul erhalten. Wahrscheinlich traten hier bei längerem Erwärmen die reducirenden Substanzen der Harnе hervor. Doch will ich hier bemerken, dass in den meisten, ja, fast in allen Fällen sich in den nicht gekochten Gläschen die bekannte tiefe Bläuung sehen liess, welche bei Anwesenheit von Traubenzucker hervortritt, dass dagegen die gekochten Proben sich grünlich blau gefärbt haben, wie es bei der Abwesenheit von Traubenzucker der Fall ist. Wenn ich dann aber vorsichtig die Jodkaliumlösung zusetzte, so sah ich immer, und das verneint auch Breusing nicht, in den nicht gekochten Proben ein Verschwinden des Amylums, während in den gekochten Proben die Stärke immer vorhanden war. Ich muss also den Schluss ziehen, dass das diastatische Ferment des Harnes immer amyloлитisch wirkt und kann nicht für bewiesen halten, dass die Stärkeumwandlung bis zum Traubenzucker gelangt. Wir haben also eine Stärkeumwandlung, wie es auch Breusing meint, bis zu den vielfachen Vorstufen des Zuckers. — Gegen den Einwand Breusing's, dass das diastatische Ferment des Harnes etwa nicht von den Speicheldrüsen bzw. vom Pankreas herrühren kann, hat Hoffmann mit Recht die von Grützner<sup>1)</sup> bewiesene Thatsache ins Feld geführt, dass das Speichelferment, wie alle übrigen Fermente, dann, wenn sie entweder in sehr geringer Menge vorhanden sind, oder wenn sie durch irgend welche Mittel in ihrer Wirksamkeit gehemmt werden, wesentlich nur die ersten Umwandelungsproducte liefern. Dann hat Paschutin<sup>2)</sup> bewiesen, dass das Ptyalin sich bei seiner Wirkung, trotz Cohnheim's entgegengesetzter Meinung, verbraucht, schwächer wirkt. Ich bin auf Grund meiner Versuche und der angeführten Angaben der Ansicht, dass in normalen und pathologischen Harnen „verbrauchtes“ Speichel- bzw. pankreatisches amyloлитisches Ferment auftritt, welches ich wegen seiner Unterschiede von den Zuckerfermenten am Platze ihrer physiologischen Wirksamkeit mit dem Namen Uroptyalin benennen möchte.

In einigen Fällen (Diabetes insipidus) und besonders in zwei Fällen von Diabetes insipidus ist zwar die Reduction auch nach

<sup>1)</sup> Pflüger's Archiv Bd. XII. S. 297.

<sup>2)</sup> Paschutin, Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1874. S. 372.

gelindem Erwärmen hervorgetreten, wie es bei traubenzuckerhaltigem Harne geschieht, während die Reduction in dem zum Vergleich genommenen normalen Harne nur nach längerem Kochen sich zeigte. Ich habe zwar mit den Spülwässern der Schwämmchen die Trommer'sche Probe angestellt und den Versuch erst dann abgebrochen, wenn in den letzten Wässern keine Reduction hervorgerufen wurde (die ersten Wässer haben eine Reduction gezeigt), doch bin ich nicht sicher, dass der von den Schwämmchen, allerdings in geringer Menge, aufgesogene Harn, welcher Traubenzucker enthielt, bei der Schrumpfung der Schwämmchen durch das Kochen nicht zurückgetreten ist, da ich einmal auch in der gekochten Probe eines diabetischen Harnes das Hervortreten des Kupferoxyduls gesehen habe. Ich will also dahingestellt lassen, wie so die von mir gefundene vergrösserte Ausscheidungsmenge des Uroptyalins bei Diabetes insipidus und besonders bei Diabetes mellitus verwerthet werden kann.

Ich will hier nur bemerken, wie ich es bei dem Uropepsin und dem Urotrypsin betont habe: wenn wir im Harne eine grössere, bzw. stärkere Wirkung des Uroptyalins finden, so kann dies nach zwei Richtungen hin gedeutet werden. Es kann entweder eine vergrösserte Menge des Uroptyalins vorkommen, oder die Ausscheidungsmenge braucht nicht vergrössert zu sein, dagegen kann das Uroptyalin als ein weniger verbrauchtes Ptyalin hervortreten und deshalb eine stärkere Wirkung entfalten. Das muss immer in Betracht gezogen werden, da es trotz der physiologischen Bedeutung vielleicht auch für die Aetiologie einiger Krankheiten nicht ohne Wichtigkeit sein mag.

#### Ueber die Verdauungsfermente im Schweiss.

Um mir eine bessere Vorstellung über die Excretionsfermente zu machen, habe ich auch den Schweiss in den Kreis meiner Untersuchungen gezogen, da bisher meines Wissens eine solche Untersuchung fehlte.

Ein gesunder 25jähriger Mensch, der wiederholt tüchtig gewaschen war (mit Seife und Wasser), die Nägel und überhaupt am ganzen Körper möglichst gut gereinigt, hat sich um 5½ Uhr Nachmittags im römischen Bade in

eine mit gekochtem Wasser gewaschene emailirte Wanne gestellt und liess etwa  $\frac{1}{2}$  Stunde den Schweiss vom Körper abfliessen. (Das Schwitzbad musste bald unterbrochen werden, da Kopfschmerzen, Herzklopfen und andere Beschwerden eintraten.) Auf solche Weise habe ich 52—53 ccm Schweiss erhalten, den ich sofort in einen vorher vorbereiteten, gut desinficirten, mit desinficirter Watte verschlossenen Kolben hineingegossen habe. Der sofort untersuchte Schweiss enthielt weissliche Fetzen von Epidermis, war trübe, weisslich, Reaction neutral. Filtrirt coagulirte er nelmlich nicht beim Kochen, gab die Biuretreaction nicht, bei der Trommer'schen Probe keine Reduction.

### Ptyalin.

Da ich nur wenig Schweiss hatte, konnte ich den Versuch mit den Schwämmchen nicht anstellen und habe ohne Weiteres den Schweiss benutzt.

In 2 Gläschen wurden je 5 ccm Schweiss hineingegossen und mit a und b bezeichnet, b wurde gekocht. Zu beiden wurden je 10 ccm frisch gekochten 1procentigen Stärkekleisters zugesetzt und um 9 Uhr Abends wurden die Gläschen in den Brütöfen gestellt. Um 10 Uhr 30 Min. des folgenden Tages herausgenommen, von den Flüssigkeiten je 3 ccm für die Jodprobe abgegossen, nachher beide Proben in einem Wasserbade erwärmt, um eine gleichmässige Temperatur, wie immer, zu erzielen und zu beiden Proben gleiche Mengen Kalilauge und Kupfersulfat zugesetzt.

#### Trommer'sche Probe.

a) Nach Zusatz von Kalilauge färbte sich die Flüssigkeit rosaviolett, nach Zusatz von Kupfersulfat tiefblaue Färbung, wie sie beim Vorhandensein von Traubenzucker gewöhnlich aufzutreten pflegt. — Nach 5 Minuten des Stehens des Glases auf der Flamme (nicht des Siedens) charakteristische röthliche Reductionsfärbung, nach 10—12 Minuten gelbbraune Färbung.

b) Nach Zusatz von Kalilauge keine rosaviolette Färbung, wie in a, nach Zusatz von Kupfersulfat grünlichblaue Färbung. Nach 5 Minuten, wo bei a die Reduction schon angefangen hat, blieb die Probe noch unverändert (grünlichblau). Nach 10—12 Minuten gelbe Färbung.

Nach dem Stehenbleiben hält sich in a die charakteristische Reductionsfärbung, in b verwandelt sich die Farbe in einen grünlich-schwärzlichen Ton. In beiden feines röthliches Sediment, das nach längerem Stehen in a charakteristischer aussieht. Zu von a und b abgegossenen gleichen Portionen wurden auch noch 2 Tropfen Kupfersulfatlösung zugesetzt; a immer tiefblau, b grünlichblau.

#### Jodprobe.

a) Nach Zusatz von einem Tropfen Jodjodkaliumlösung wird die Flüssigkeit nicht blau. 2 Tropfen — ebendasselbe. 3 Tropfen — ebendasselbe. Flüssigkeit ganz entfärbt, auch keine rosa bzw. röthliche Färbung (Erythro-dextrin).

b) Nach Zusatz von einem Tropfen derselben Lösung ist die Flüssigkeit ganz blau und bleibt lange so.

Die Reduction ist also nach verhältnissmässig längerem Kochen aufgetreten und zwar in der nicht gekochten Probe schneller und charakteristischer als in der gekochten. In a die charakteristische tiefe Bläuung, in b die grünlichblaue. Ich lasse übrigens dahingestellt, wie diese Färbung im Verhältniss zu der Reduction beim längeren Kochen verwerthet werden kann<sup>1)</sup>. Dann ist in a die Stärke ganz geschwunden, in b ist die Stärke unverändert geblieben.

Ich habe also im Schweisse ein amyloлитisches Ferment gefunden. Dieses Schweiss-(Hidro-)Ptyalin verhält sich zu der Stärke so wie das Uroptyalin. Ich vermuthe also, dass das Hidroptyalin auch ein verbrauchtes Ptyalin ist.

Man könnte vermuthen, dass dieses Excretionsptyalin sich im Schweisse selbst nach seiner Entfernung aus dem Organismus bildet. Vor diesem Einwande aber schützt uns in diesem Falle die Controlprobe.

### Trypsin.

Am 26. Juni um 10 Uhr 30 Minuten Morgens wurden in 2 Gläschen (a und b) je 8 ccm Schweiss hineingegossen, b gekocht und zu beiden je 10 ccm 1procentige Sodalösung und 0,5 rohen Fibrins zugesetzt. Nach 10, nach 15 Tagen, ja sogar noch später blieb das Fibrin unverändert, nicht angegriffen, auch bei wiederholtem Schütteln ist es nicht zerfallen. Diese Thatsache kann auch einen Anhalt geben über die Berechtigung in Betreff der Fäulniss bei Versuchen auf Trypsin mit rohem Fibrin. Das Fibrin hat sich nur etwas gelb gefärbt, wie es auch bei den Urotrypsinversuchen der Fall war, wenn das Fibrin unverdaut blieb. Ich habe also im Schweisse kein Trypsin gefunden. A priori könnte man das Vorhandensein auch dieses Fermentes im Schweisse vermuthen. Ob es überhaupt im normalen Schweiss kein Trypsin giebt, oder ob es nur in dieser Portion des Nachmittagsschweisses fehlte, oder ob es im Schweisse solche Bestandtheile giebt, welche die Entfaltung der specifischen

<sup>1)</sup> Die Rosafärbung der nicht gekochten Probe bei Zusatz von Kalilauge lässt sich nicht erklären, sie kann von einem Stoffe herrühren, welcher durch das Kochen zerstört wird oder sie ist vielleicht hervorgerufen durch ein Stärkeumwandlungsproduct.

Wirkung dieses Fermentes verhindern, das liess sich nicht entscheiden, da ich keine Versuchsperson mehr finden konnte und der erste „Versuchsschwitzer“ sich nicht mehr dazu hergeben wollte.

### Pepsin.

Da ich wenig Schweiss hatte, so habe ich nur 2 parallele Versuche auf Pepsin angestellt und zwar mit verdünntem, angesäuerten Schweiss und mit Aufsaugungsfibrin nach der Wittich-Grützner'schen Methode, wie ich den Harn auf Uropepsin untersuchte. Hier habe ich nur 8 ccm zur Aufsaugung des vermutheten Fermentes gebraucht. In beiden Fällen gekochte Controlproben angefertigt.

In den verdünnten Schweissproben (5 ccm Schweiss auf 10 ccm 0,1procentige Salzsäure) blieb das Fibrin sogar nach einigen Tagen unverdaut. Hierauf wurden beide Proben nachgesäuert (je 1 Tropfen officineller Salzsäure hinzugesetzt), und das Fibrin blieb doch lange unverdaut.

Die Bearbeitung des Fibrins nach der Wittich-Grützner'schen Methode hat mir dagegen folgende Resultate gegeben. Das Fibrin hat sehr schnell zu quellen angefangen. Nach 24 Stunden war in der nicht gekochten Probe die Verdauung sehr weit vorgeschritten, die gekochte Probe aber ist weit zurückgeblieben (Fibrin gut gequollen) und nur theilweise gelöst (Fibrin verhältnissmässig mehr verändert als in den uropepsinösen Controlproben). Nach 33 Stunden dieselben Resultate noch mehr ausgesprochen. — Die Biuretreaction hat in der ungekochten Probe ein unzweifelhaftes Resultat ergeben, in der gekochten ein zweifelhaftes. Nach der Anstellung der Biuretreaction und nach dem Filtriren (wie ich es in einer Anmerkung angegeben habe) war die Peptonreaction in der nicht gekochten Probe unzweifelhaft deutlich, in der gekochten nicht vorhanden (die vorher bläuliche Flüssigkeit entfärbt). Auf Grund dieses glaube ich zu dem Schlusse berechtigt zu sein, dass im Schweisse eine pepsinartige Substanz vorkommt. Dieses Hidropepsin wirkt, wie es scheint, wenigstens nach dieser Methode bearbeitet, schwächer als das Pepsin am Orte seiner physiologischen Wirkung, doch schien es mir verhältnissmässig energischer zu wirken, als das Uropepsin. Wir haben also in



diesem Falle meiner Meinung nach auch verbrauchtes Pepsin. Dass in dem ersten Versuche, mit verdünntem Schweiss, das Fibrin unverdaut blieb, kann vielleicht davon herrühren, dass die Verdünnung zu gross war, oder was wahrscheinlicher ist, dass es im Schweisse Bestandtheile giebt, welche die Entfaltung der specifischen Wirkung des Excretionspepsins verhindern. Dass das Fibrin auch nach dem Nachsäuren unverdaut blieb, zeigt uns, dass wir in diesem Falle keine, etwa mögliche, Hyperexcretion haben (siehe oben). (Beim Excretionstrypsin ist diese Möglichkeit nicht ausgeschlossen.)

Dieses Excretionspepsin im Schweisse kann entweder in grösseren Mengen im Verhältniss zum Uropepsin ausgeschieden werden, oder es kann als weniger verbrauchtes Pepsin im Schweisse als Excretionspepsin erscheinen.

Zuletzt will ich noch ganz kurz die Resultate meiner Untersuchungen, die ich an dem Magensaft und dem Harne einer 47jährigen Patientin gewonnen habe, die an Ileus gelitten hat, hier anführen. Die Patientin hat seit Tagen keinen Stuhl gehabt. Am sechsten Tage habe ich mit den von dieser Patientin erbrochenen Massen, die neutraler Reaction waren, einen Kothgeruch hatten und kothartige Massen enthielten, Verdauungsversuche angestellt. Die Patientin hatte Morgens erbrochen und Abends 9 Uhr habe ich die Versuche angestellt. In zwei Gläschen wurden zu je 3 ccm Magensaft mit 3 ccm Aq. destill. verdünnt (Ia, Ib) in 2 je 3 ccm Magensaft + 5 ccm 1procentiger Sodalösung (IIa, IIb), in 2 je 3 ccm Magensaft + 3 ccm Aquae destillatae und zu beiden je 1 Tropfen officineller Salzsäure zugesetzt. Vor dem Ansäuern, bezw. Alkalisiren wurden alle mit „b“ bezeichneten Proben gekocht und dann zu allen 0,5 rohen Fibrins zugesetzt und in dem Brütöfen über Nacht gelassen. Am folgenden Tage nach etwa 15stündigem Verweilen der Proben im Brütöfen, war in IIIa und IIIb (Saft + HCl) alles gelöst, sehr wenig unverdaute Fetzen. In IIa (Soda) alles gelöst. In IIb Fibrin unverändert, in Ia (Saft allein) fast alles gelöst, in Ib keine Veränderung. Da ich bei neutraler Reaction des Magensaftes, fast nie sogar nach langer Zeit Verdauung des Fibrins (ohne Ansäuern) gesehen habe, so zeigen mir die Resultate in Ia, Ib, dass hier im Magen dieser Patientin Tryp-

sinverdauung stattgefunden hat. Die Resultate in IIa, IIb bestätigen diese Trypsinverdauung im Magen noch mehr. Die Resultate in III sind nicht sehr beweiskräftig, da das Fibrin auch in den gekochten Proben gelöst war. (Ich habe nach einer zu langen Zeit die Verdauungsfortschritte beobachtet.) Doch da die Salzsäure allein, in so verhältnissmässig kurzer Zeit das Fibrin zu solchem Zustande der Lösung nicht führen könnte, so ist es auch möglich, dass das Pepsin in diesem Falle vielleicht nicht vollständig durch das Kochen zerstört war und in den Proben III Pepsinverdauung stattgefunden hat. Das Pepsin wäre also auch durch längere Einwirkung des Trypsins (wie viel Zeit im Magen gebraucht wird, ist unbekannt, ausserhalb des Magens dauerte die Einwirkung der Fermente eins auf das andere etwa 8—10 Stunden) nicht zerstört. Jedenfalls hat in diesem Falle die Trypsinverdauung das Uebergewicht gehabt. Die Trypsinverdauung im Magen soll uns zwar bei Ileus nicht wundern, ich habe aber diese Versuche deshalb angestellt, weil ich folgende Bemerkung machen wollte: In den Fällen, wo man Verdacht auf anfangenden Ileus hat, und wo die erbrochenen Massen keinen unzweifelhaften Anhaltspunkt für die Diagnose geben, mag vielleicht die Trypsinverdauung im Magen auch diagnostisch einigermaassen verwerthbar sein. Dann wäre es vielleicht gut, bei Magenkrankheiten, wo wegen neutraler Reaction keine Pepsinverdauung stattfinden kann (auch grosse, in diesen Fällen verabreichte Mengen von Salzsäure helfen leider bekanntlich den Patienten in dieser Beziehung nur wenig), und wo hauptsächlich die Ernährung eine grosse Rolle in der Therapie spielen soll, z. B. bei Magencarcinom, den Magensaft nicht ansäuern zu wollen, sondern zu alkalisiren und künstliches Trypsin mit den Speisen zu verabreichen. Auf solche Weise könnten die sonst im Magen unverdaut bleibenden Speisen, die den Magen ohne Nutzen reizen, schneller gelöst werden, den Magen befreien und in die Säfte des Organismus übergehen. Natürlich müssen wir uns bestreben, nur für eine kleine Zeit dem Magen die Pankreasrolle zu verleihen und so schnell wie möglich zur Förderung der Pepsinverdauung im Magen übergehen, wenn dies überhaupt möglich ist.

Im Harn dieser Patienten hat sich die Fermentausscheidung in folgender Weise dargestellt:

Ueber die Menge des Uroptyalins konnte ich mir keine klare Vorstellung machen. Die Reduction hat zwar in dem Ileusharne schneller angefangen und war ausgeprägter als in dem normalen Harn, da wir aber, wie gesagt, die Reduction nach längerem Kochen nicht sicher auf Traubenzucker bezw. Maltose beziehen können (obwohl es auch, wie überhaupt möglich ist, dass die reducirende Substanz sich in der Stärke unter der Wirkung des verbrauchten Ptyalins nur nach längerem Kochen entwickelt), so können wir diese Thatsache für die Menge des Uroptyalins nicht verwerthen, umsoweniger in diesem Falle, da sich bei der Jodprobe eine geringere Stärkeumwandlung gezeigt hat.

Dagegen war die Menge des Uropepsins bedeutend vergrößert. In diesem Harn war kein Urotrypsin, sogar nach dem fünftägigen Stehen der alkalischen Probe im Brütöfen, indem in den von zwei gesunden Personen zum Vergleich genommenen Harnen beträchtliche Mengen von Urotrypsin waren.

Ich möchte hier noch einige Schlussfolgerungen und Erwägungen anknüpfen, da ich aber mir schon ohnedem so viel Raum zugemessen habe, muss ich es für meine bevorstehende Arbeit überlassen. Hier will ich nur bemerken, dass man die Organofermente, Hämofermente — Hämopepsin, bezw. Hämotrypsin, Hämoptyalin u. s. w. sehr viel in Betracht ziehen muss. Viele Thatsachen sprechen dafür, dass die Verdauungsfermente ihre spezifische Wirkung auch im Blute bezw. in den Organen entfalten. Wir könnten uns durch diese Annahme viele unklare Thatsachen bedeutend klarer vorstellen. Ich kann aber hier darauf weiter nicht eingehen.

Die Resultate meiner Versuche (siehe oben), wo die Verdauung nach Zusatz von künstlichen Fermenten nicht nur nicht gefördert war, sondern stehen geblieben ist, geben mir Veranlassung noch einmal zu betonen, dass man zuweilen durch Verabreichung künstlichen Pepsins bezw. anderer Fermente nicht nur keinen Nutzen, sondern oft Schaden bringen kann. Es wäre, meiner Meinung nach, wünschenswerth, dass der freie Verkauf des Pepsins, bezw. anderer Fermente, sowie der aus

denselben zubereiteten Tincturen, Weinen, Pastillen u. s. w. verboten wäre. Diese Präparate können auch in gewissem Sinne als Gifte wirken. Nicht nur das, was schnell zum Tode bringt, müssen wir als Gift bezeichnen. Nur nach Vorschrift des Arztes (nota bene: nach genauer Untersuchung der Verdauungsvorgänge der Patienten) kann die Verabreichung dieser Präparate geschehen.

Die verhindernde Wirkung, welche die „Desinficientia“ (ich habe schon über das Thymolisiren oben gesprochen) auf die Verdauung ausüben, sollte eigentlich beweisen, dass die Verabreichung der desinficirenden, antifermentativen Substanzen sich nur auf einzelne Fälle beschränken sollte. Man verhindert das „Aufstossen“, man verhindert aber auch die Verdauung. Man bekämpft die Bakterien, die letzteren können zwar Schaden bringen, man muss aber auch die Möglichkeit in Betracht nehmen, dass die Mikroorganismen für die Verdauung auch nützlich sein können. Einige Mikroorganismen besitzen doch bekanntlich die Fähigkeit Albumen zu peptonisiren. Für einige Abschnitte des Verdauungstractus hält man doch bekanntlich die Thätigkeit der Mikroorganismen für „physiologisch“ unentbehrlich. Jedenfalls möge für diesen Fall das Sprichwort: „pas trop de zèle“ gelten.

---