

## Zur Lehre von den Fermenten.

Von

M. Mühlmann.

Privatdozent an der Universität und Prosektor am Krankenhaus Baku-Baluchany.

Die Lehre von den Abwehrfermenten geht von der Annahme aus, daß im Blutplasma normalerweise keine Fermente vorhanden sind<sup>1)</sup> und solche erst nach Einfuhr von blutfremden Stoffen auftreten. Die Spezifität der Abwehrfermente wird bekanntlich mittels zweierlei Methoden nachgewiesen. Erstens durch die Änderung des optischen Drehungsvermögens, welche das in Pepton umgewandelte Serumweiß infolge der Einwirkung der hinzugekommenen Fermente erfährt, zweitens mittels Dialyse des infolge der Fermentwirkung aus dem ursprünglichen Serumweiß entstandenen Peptons durch die tierische Membran. Der ersten Methode haftet der Nachteil an, daß nur größere Peptonmengen vom Polarisationsapparat angezeigt werden, was in Anbetracht der geringen Serummenge, welche namentlich bei diagnostischen Untersuchungen angewandt werden, schwer in die Wage fällt. Um so bedeutungsvoller ist die andere von Abderhalden vorgeschlagene Methode. Die tierische Membran läßt auch geringe Peptonmengen hindurch, und Ninhydrin ist ein sehr feines Reaktiv auf Pepton und sonstige Abbauprodukte. Beim Dialysenverfahren wird gewöhnlich in die Diffusionshülse 1—1½ ccm Blutserum und etwa ½ g GeWEBSSUBSTRAT hineingebracht, die Hülse wird von 20 ccm Wasser in einem Glaskolben umgeben. Nach 16—24 Stunden soll 10 ccm dieses Außenwassers mit 0,2 einer 1 proz. Ninhydrinlösung gekocht werden, um durch die erscheinende Blaufärbung vom Gehalt an diffundierten Eiweißabbauprodukten schließen zu können. Die positive Ninhydrinreaktion ist nur dann von Wert, wenn das Serum allein keine oder nur eine geringe Reaktion seines Außenwassers mit Ninhydrin aufweist. Es wird verlangt, daß das Serum bei nüchternem Magen vom Indi-

<sup>1)</sup> Abderhalden, Abwehrfermente des tierischen Organismus. 2. Auflage. 1913. S. 49—50. Es sind hier die Ergebnisse einer Arbeit mitgeteilt, die in den Jahren 1913/14 verfaßt und ausführlich in Charkowsches med. Journ. (russisch) 1915 veröffentlicht wurde. In Anbetracht der Störung, welche der Krieg wohl in der Entwicklung der Wissenschaft bewirkte, wird diese Mitteilung vielleicht nicht als veraltet angesehen werden. Autoren, welche nach Juli 1914 über Wachstumsfermente schrieben, bitte ich um Entschuldigung, daß ich sie wegen Unterbrechung der Post nicht berücksichtigen konnte.

viduum zur Prüfung genommen wird, damit die von der Verdauung stammenden Fermente resp. Abbauprodukte im Blute nicht erscheinen.

Wer viel das Dialysenverfahren übt, wird sich aber wohl überzeugt haben, daß das Serum auch bei nüchternem Magen mit Ninhydrin reagierende Stoffe enthalten kann. Es passiert nicht selten, daß Serum nicht nur von Leuten, die am Tage der Untersuchung nichts genossen, positiv reagierende Stoffe durch die Hülse durchläßt, sondern auch solcher, die am Tage vorher Abführmittel nahmen, wo also der Magendarmkanal sicher von Verdauungsprodukten frei ist. Immerhin muß anerkannt werden, daß in vielen Fällen, wo nach der obigen Vorschrift Abderhaldens die Untersuchung ausgeführt wird, in 1,0—1,5 Blutserum keine Abbauprodukte gefunden werden.

Anders aber steht die Sache, wenn man etwas mehr Blutserum, z. B. drei und mehr Kubikzentimeter davon zur Untersuchung nimmt; dann wird man auch bei leerem Magen des untersuchten Individuums regelmäßig eine positive Reaktion konstatieren können: im Blutserum sind Eiweißzerfallsprodukte stets vorhanden, und wenn sie in 1 ccm nicht gefunden werden, so geschieht dies nicht deshalb, weil sie im Blute nicht vorhanden sind, sondern weil sie in 1 ccm Serum in einer Menge vorhanden sind, welche für den positiven Ausfall der Ninhydrinreaktion oder der optischen Methode nicht ausreicht. Bei der Untersuchung großer Blutquantitäten hat ja Abderhalden selbst eine enorme Menge von Abbaustoffen darin nachweisen können.

Man kann aber auch in einer geringen Menge Blutserum die Anwesenheit von Proteinabbaustoffen mit dem Dialyseverfahren konstatieren, wenn man die Außenflüssigkeit, in welche sie diffundieren sollen, nicht in einer Menge von 20 ccm, sondern weniger namentlich 10 ccm nimmt, wenn man sie also konzentriert. Dieselbe Peptonmenge, welche stärker gelöst mit Ninhydrin nicht reagiert, tut es, sobald sie in stärkerer Konzentration gekocht wird. Das Dialyseverfahren gibt also feineren Ausschlag, wenn man weniger Außenwasser nimmt. Ich gebrauche Zylinderbecken, deren Innenraum 9 cm Höhe und 4 cm im Durchmesser hat. Die Höhe von 10 ccm Wasser ist markiert. Um den 1,6 cm breiten Schlauch bleibt genügend Raum für die Diffusion der Abbaustoffe übrig. In den Schlauch bringe ich 1 ccm Blutserum, und in jenen Versuchen, wo weniger Blutserum angewandt wurde, würde die bis 1 ccm fehlende Menge durch physiologische Lösung ersetzt.

Auch durch diese Änderung des Verfahrens werden in 1 ccm Serum nicht immer Abbaustoffe gefunden. Das will aber ebenfalls nicht heißen, daß in diesem Blutserum keine davon vorhanden sind, denn nach Verdoppelung oder Verdreifachung der betreffenden Serummenge werden Abbaustoffe in der Diffusionsflüssigkeit gefunden. Es ist also klar,

daß im Organismus Prozesse stattfinden, welche zur Bildung von Abbaustoffen und zu ihrem Übergang ins Blut führen.

Woher gelangen diese Stoffe ins Blut? Sind es Verdauungsprodukte der Nahrung, Zerfallsprodukte der Blut- oder der Körperzellen?

Die ersten können ausgeschlossen werden, da die Abbaustoffe auch beim Hungernden gefunden werden. Wären sie durch Zerfall der Blutelemente zustande gekommen, dann müßte ihr Gehalt darin mehr oder minder regelmäßig konstatiert werden, was nicht der Fall ist. Es bleibt denn die dritte Möglichkeit übrig, für welche sich mehrere Autoren bereits aussprachen.

Schon Abderhalden selbst mußte unter dem Drang der Tatsachen den ursprünglichen Standpunkt verlassen, daß Fermente unter dem Einfluß von darauf einwirkenden Substraten auftreten, und gibt neuerdings zu, daß bestimmte Zellen Fermente in das Blut abgeben, ohne daß ein bestimmtes Substrat darin kreisen mußte (Dtsch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 6). Er stimmt somit mit Guggenheimer (daselbst, Nr. 2) überein, der zum Schluß kommt, daß „das Auftreten der Abderhaldenschen Reaktion nicht als eine Reaktion gegen blutfremde Substanzen zustande kommt, sondern auf eine primäre Abgabe spezifischer Organfermente an die Blutflüssigkeit zurückzuführen ist“. Diese Abgabe von Fermenten seitens der Organe kommt nach der Meinung mehrerer Autoren infolge des Zerfalls von Gewebeelementen zustande. Die klinische und autoptische Analyse mehrerer Krankheitsfälle, bei welchen das Blut auf das Vorhandensein von Fermenten, die verschiedene Organsubstrate abbauten, untersucht wurde, überzeugten Oellei und Stephan (Münch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 11), „daß das Auftreten von Abwehrfermenten an einen Zerfall von Gewebe in der Blutbahn und an eine Resorption des toten Materials geknüpft ist“. Jedes Organ und jedes Gewebe enthält nach Mandelbaum (ebenda, Nr. 9) Fermente, welche während des Lebens mit äußerer Zähigkeit von den Zellen zurückgehalten werden. Nur bei raschem Zelltod erscheint das Ferment im Blute. Zum Beweise dienen die positiven Ergebnisse der Fermentprüfung des Blutes in Fällen von konsumptiven und infektiösen Erkrankungen. Sehr instruktiv sind in dieser Beziehung die Versuche von Ferrai (ebenda, Nr. 23), sowie von Pfeiffer (ebenda, Nr. 20), welche zeigten, daß das Blutserum bebrüteter Tiere eine Vermehrung von Abbaustoffen zeigt. Zweifellos röhrt die Fermentbildung von dem dabei stattfindenden Zellzerfall her. Pinkussohn (Dtsch. med. Wochenschr. Nr. 9. 1914) kommt zum Schluß, daß jedem normalen Serum die Fähigkeit innewohnt, Pepton aus seinem eigenen Organeiweiß abzubauen. „Der ganze tierische Organismus ist in einer fortwährenden Mauserung begriffen; fortwährend werden

Zellen zerstört und aufgebaut.“ Man kommt somit dazu, die Bildung der Fermente im Zerfall zu suchen, welcher nicht nur in pathologischen Fällen stattfindet, sondern normalerweise während des Wachstums des Organismus Platz greift. Das ist der Schluß, zu welchem ich schon längst bei meinen Altersstudien gelangt bin<sup>1</sup>), nämlich, daß der Zerfall der Zellen eng mit ihrem Wachstum verknüpft ist, eine unmittelbare Folge des letzteren darstellt. Während des ganzen Lebens wechseln im Organismus progressive Vorgänge mit regressiven ab. Beim Beginn des Wachstums überwiegen die ersteren, beim Abschluß die letzteren. Die regressiven Vorgänge lassen sich in zahlreichen Tatsachen morphologischer und chemischer Äußerung des Wachstums nachweisen, die ich von Schritt zu Schritt während der ganzen Entwicklung bis zum physiologischen Tode hin zu verfolgen versuchte und in plastische, histogenetische und degenerative Atrophie einteilte<sup>2</sup>). Wenn ich hier an den Zerfall der Rauberschen Schicht platter Zellen, die Höhlenbildungen beim Embryo, die Rückbildung des Thymus, der Zelldegeneration, welche bei der Metamorphose der Insekten und Reptilien stattfinden, die Zerstörung der Knorpelzellen bei der Knochenbildung, die fortwährende Resorption des Knochens, die Abschuppung der Epidermis, der Schleimhäute, die Verödung der Follikel im Ovarium kurzweg erinnere, so tue ich dies nur, um Beispiele der Reduktionsprozesse vorzuführen, die einen winzigen Teil der während des Wachstums vorkommenden repräsentieren. Womit sind denn die Kohlensäurebildung, die äußere und innere Sekretion als nicht mit Reduktionsprozessen auf Kosten des lebenden Materials verbunden? Die Bildung von Ablagerungsprodukten, von lipoiden Stoffen, sog. Pigmenten, aus dem Zellprotoplasma und dem Zellkern ist gleichsam ein regressiver Vorgang. Es ist neuerdings von Fontanesi (Pighini<sup>3</sup>) (Biochem. Zeitschr. 1914, Bd. 63) direkt nachgewiesen, daß Lipoidkörper in den Nervenzellen sich während deren Autolyse bilden; die Autolyse ist gerade ein Vorgang, welcher während des Wachstums infolge der durch die Wirkung physikalischer Wachstumsgesetze zustande kommenden Ernährungsmangels der Zellen fortwährend stattgreift. Schließlich selbst die Bildung von Fermenten, welche die Nahrungsstoffe verdauen, geschieht auf Kosten des lebenden Stoffes. Bei allen diesen Prozessen kommt es zur Bildung von Abbaustoffen des Zellplasmas, und da Protein den Hauptgehalt des letzteren bildet, so ist ohne weiteres verständlich, weshalb im Blutserum die im Wasser löslichen Proteinabbaustoffe stets gefunden werden.

<sup>1)</sup> M. Mühlmann, Über die Ursache des Alters. Wiesbaden 1910.

<sup>2)</sup> Vgl. M. Mühlmann, Das Altern und der physiologische Tod. Jena 1910. Siehe auch Über Entwicklung und Atrophie. Dtsch. med. Wochenschr. 1900.

<sup>3)</sup> Biochem. Zeitschr. 64. 1914.

Wie bilden sich Peptone und andere Eiweißprodukte beim normalen Wachstum des Organismus? Um diese Frage zu beantworten, müßten wir zur Chemie dieser Prozesse greifen, soweit sie in der Physiologie bekannt sind. Leider sind wir trotz den großen Eroberungen, welche durch die Arbeiten von E. Fischer, E. Abderhalden und ihren Schülern auf diesem Gebiete erreicht sind, in dieser Frage noch längst nicht im klaren. Es ist festgestellt, daß die Bildung der Peptone aus Eiweiß entweder vermittels der Fermente oder durch einfachere chemische Reaktion geschieht. Das letztere ist aber nur im Laboratorium erreicht worden, im Organismus findet die Hydrolyse nur vermittels der Fermente statt, wenigstens wird jeder Peptonbildung im Organismus eine Fermentbildung zugrunde gelegt.

Das Geheimnis des Zusammenhangs zwischen dem Eiweißabbau und der Fermentbildung wird durch die neueren Untersuchungen von Herzfeld<sup>1)</sup> einigermaßen enthüllt. Er fand, daß die Tätigkeit des Pepsins und des Trypsins ihrem Gehalt an Pepton resp. Aminosäuren zu verdanken ist, mit anderen Worten, daß diese Eiweißprodukte Katalysatoren darstellen, welche unter günstigen physikalischen und chemischen Bedingungen die langsam verlaufenden Eiweißhydrolysen beschleunigen und bis zu jenem Stadium führen, in dem sie sich selbst befinden<sup>2)</sup>. Die Fermente (also Peptone) beschleunigen also die Hydrolyse, was aber diesen Prozeß von vornherein anlegt, darauf gibt Herzfeld keine Antwort. Meine Altersttheorie geht von der Tatsache aus, daß der Zerfall der lebenden Substanz eng mit ihrem Wachstum verbunden ist. Indem die Eiweißmolekel Nahrungsstoffe assimilieren, lagern sie sich einander (wachsen) so an, daß die neu hinzukommenden durch rein physikalische Umstände den alten hinderlich sind in demselben Maße, wie früher die umgebenden Stoffe zu assimilieren, weshalb die alten zentralwärts liegenden Metagranula in einen Hungerrzustand geraten. Partikel der lebenden Materie, welche der Nahrung beraubt sind, verfallen der Autolyse. Die Autolyse besteht in einem mit Fermentbildung verbundenen Zerfall. Autolyse, Zerfall sind Grundeigenschaften der lebenden Substanz, durch physikalische (stereochemische) Gesetze des Wachstums bedingt. Dem lebenden Eiweißmolekel sind Peptone unvermeidlich beigemischt. Sind die letzteren aber einmal da, so ist ihre weitere Anbildung nach Herzfeld gesichert.

Die Qualifizierung der in den Säften des Organismus zirkulierenden Fermente als Wachstumsprodukte eröffnet ein weites Feld für die Forschung. Die immense Verschiedenheit der chemischen Zusammen-

<sup>1)</sup> Biochem. Zeitschr. 64. 1914.

<sup>2)</sup> Analoge Ansicht wurde übrigens schon früher von Goss in seiner „Fermentative Theorie der Immunität“ (1911) ausgesprochen.

setzung der verschiedenen Zellen des Organismus in verschiedenen Organen, in verschiedenem physiologischen Zustand muß von Einfluß auf die Fermentproduktion sein. Man braucht nicht die Frage zu diskutieren, wie wichtig für die medizinische Wissenschaft sowohl in theoretischer als in praktischer Hinsicht die Untersuchung dieser Einflüsse sein muß. Hier soll zunächst die Frage nach der Spezifität der Wachstumsfermente erörtert werden.

Zur Prüfung der Spezifität der Fermente setzt man zum Serum, welches sie enthält, den einen oder den anderen Eiweißkörper, die eine oder die andere Gewebssubstanz, und wenn die letzteren abgebaut werden, während jede andere nicht abgebaut wird, so wird auf das Vorhandensein eines auf das betreffende Substrat eingestellten Ferments im Blutserum geschlossen. Nachdem wir aber in jedem Blutserum Abbauprodukte, also Produkte der Fermentbildung fanden, muß erstens festgestellt werden, ob die nach dem Substratzusatz zum Vorschein kommende Abbauprodukte durch die Wirkung eines Fermentes auf das hinzugefügte Substrat entstanden sind, und in welcher Beziehung dieses neu enthüllte Ferment zum präexistenten steht. Wenn nämlich die Fermente auf bestimmte Eiweißkörper eingestellt sind, so kann die Abwesenheit von Abbauprodukt im Kontrollgläschen nicht nur bedeuten, daß die Menge von Abbaustoffen darin so gering ist, daß sie zur Reaktion auf Ninhydrin nicht ausreichen, sondern auch entweder, daß spezifische Fermente ihre Wirkung auf die Organe des Individuums dermaßen ausübten, daß die gebildeten Peptone total aufgelöst oder anderweitig umgewandelt sind, oder daß diejenigen Eiweißkörper, welche von den im geprüften Blutserum vorhandenen Fermenten verdaut werden können, in zu geringer Menge darin vorhanden sind, um eine für die Ninhydrinreaktion ausreichende Peptonmenge zu liefern. Die negative Kontrollprobe bedeutet also nicht nur nicht, daß keine Peptone darin vorhanden sind, sondern auch nicht, daß keine Fermente darin vorhanden sind. Wenn man die Rolle der Peptone als Katalysatoren noch in Betracht zieht, so fallen beide Schlüsse zusammen. Das Individuum kann also viel mehr Fermente bilden, als man aus dem Abbau seines Eiweißes schließen kann. In der geprüften Menge Blutserums ist nicht genug seines eigenen Eiweißes (oder nicht genug eines gewissen Eiweißes) da, und wenn wir nach Zusatz eines Eiweißkörpers neue Abbauprodukte finden, so ist in diesem Serum noch ein Fermentvorrat da, welcher vom eigenen Eiweiß nicht erschöpft werden konnte und auf die hinzugesetzten Eiweißkörper wirkte. Der Substratzusatz ruft also keine neuen Fermente ins Leben, sondern ermöglicht nur, bereits vorhandene freie Fermente nachzuweisen. Ich bezeichne deshalb Fermente, welche im Serum ohne Substratzusatz gefunden werden, als **gebundene**, da sie in das

eigene Eiweiß des Individuum gewissermaßen gebunden sind, und solche, welche nach Substratzusatz erkannt werden, als freie Fermente. Solche Deutung der bei der Dialyse ans Tageslicht kommenden Fermente erklärt leicht viele Tatsachen, welche bei der Abderhaldenschen Reaktion konstatiert werden, und beseitigt scheinbare Widersprüche der Beobachtungen. Die freien Fermente haben Verwandtschaft zu verschiedenen und bestimmten Eiweißkörpern und geben mit den einen positive, mit den anderen negative Reaktion.

Um zu erfahren, ob die Serumfermente Beziehungen zum Alter des Individuum aufweisen, wurden Organe verschiedenen Alters zum Blutserum von Individuen verschiedenen Alters hinzugesetzt. Da dabei möglichst frische und gesunde Organsubstrate angewendet werden müssen und solche von menschlichen Leichen schwer zu erhalten sind, so gebrauchte ich anfangs Organe von soeben geschlachtetem Rindvieh, welche zum Blutserum derselben Tiere hinzugesetzt wurden. Von Embryonen wie vom erwachsenen Rind wurden Lungen, Herz, Leber, Milz, Niere, Gehirn, Knochen, Muskel nach Abderhaldens Vorschrift entblutet und gekocht. Vom erwachsenen Rind konnte 1 ccm Blutserum zum Dialysenversuch angewendet werden, da die Kontrollprobe dabei keine Abbaureaktion zeigt. Dagegen gab die Kontrollprobe von 1,0 ccm fötalem Blutserum sehr häufig eine positive Reaktion, weshalb gewöhnlich 0,5, in einigen Fällen 0,3—0,2 und sogar 0,1 davon zum Versuch genommen werden mußten, da nur diese Menge keine gebundenen Fermente mehr enthielt.

Die Tatsache, daß fötales Serum in einer Menge von 0,2, nicht selten auch 0,1 bei der Dialyseprobe Abbauprodukte enthält, in welcher Menge es beim erwachsenen Rind selbst in der Verdauungszeit keine besitzt, verdient unsere Aufmerksamkeit. Beim Foetus gibt es keine enterale Verdauung. Die Abbaustoffe sind also exklusive Wachstumsprodukte. In der Tatsache des verhältnismäßigen Reichtums des fötalen Serums an Abbaustoffen erscheint wir nicht nur den Beweis dafür, daß die Abbaustoffe Wachstumsprodukte sind, sondern daß zur Zeit der hochgradigen Wachstumsintensität die Quantität der regressiven Stoffwechselprodukte vermehrt ist. Wir konnten im Serum erwachsener Rinder, wenn sie in der Menge von 1, 2 und 3 ccm genommen wurden, nicht selten keine Abbaustoffe nachweisen. Leider konnte das Alter des geschlachteten erwachsenen Viehes nicht immer genau angegeben werden; da aber die fötale Periode jedenfalls die größte Wachstumsamplitude aufweist<sup>1)</sup>, so ist der Schluß gerechtfertigt, daß die Menge der Abfallstoffe parallel mit der Intensität des Wachstums steigt, was damit im Einklang steht, daß das Wachstum die Bildung derselben hervorruft.

---

<sup>1)</sup> M. Mühlmann I. c.

Als zum Fötalserum Organe verschiedener Wachstumsperioden hinzugesetzt wurden (44 Versuche), da zeigte sich, daß dasselbe fast immer freie Fermente für fötale Organe enthält und keine Wirkung auf Organe Erwachsener ausübt. Die freien Fermente zeigen eine ausgesprochene Spezifität zu fötalen Organen, allerdings nicht in so engen Grenzen, daß sie nur auf Organe des Foetus von derselben Größe, von welchem das untersuchte Blut stammt, wirkt, aber im allgemeinen kann man sagen, daß fötales Serum auf fötale Organe eingestellt ist. Das Blutserum erwachsener Rinder (42 Versuche) baute sowohl fötale als Organe Erwachsener ab. Das Serum jedes Alters enthält also freie Fermente für Organe des eigenen Alters und des vorhergehenden, nicht aber für diejenigen des nachfolgenden. Dieses Verhalten wurde deutlicher ausgesprochen bei der Untersuchung des Menschenserums, wo das Alter der Erwachsenen genauer graduiert werden konnte.

Zunächst setzte ich zum Blutserum des Menschen Rinderorgane hinzu. Ich benutzte dazu die Sera von Individuen, welche behufs Wassermannscher und Abderhaldens Reaktion ins Laboratorium gesandt wurden, wobei der größte Teil eine negative sowohl Wassermannsche als Abderhaldens Reaktion zeigten, so daß es sich im allgemeinen um gesunde Personen handelte. Es ist klar, daß die Feinheit der Reaktion der Wachstumsfermente nur bei sehr zahlreichen Versuchen Schlüsse zuläßt. Es wurden Sera von 40 Individuen im Alter von 3, 4, 5, 8, 9 (2), 10 (2), 11, 16, 19 (2), 22 (2), 23 (2), 25 (3), 26 (3), 27, 28 (2), 30 (2), 32, 33, 34, 35, 36, 39, 44, 45, 53, 60, 70 (3) Jahren untersucht. Die Zahl der Versuche (248) war zu gering, um darin die Abklänge des so verwickelten Prozesses, wie das Alter darstellt, suchen zu lassen. Am deutlichsten war die Steigerung der freien Fermentkraft mit dem Steigen des Alters ausgesprochen, indem die Prozentzahl der positiven Resultate nach dem Alter geordnet folgende war:

| Alter | + in % |
|-------|--------|
| 1—10  | 35     |
| 11—20 | 52     |
| 21—30 | 55     |
| 31—40 | 57     |
| 41—50 | 58     |
| 51—70 | 60     |

Es zeigte sich dasselbe, was bei der Prüfung der Rindersera geschah. Das Wachstum der gebundenen und der freien Fermente ist mit dem Alter gerade entgegengesetzt: die gebundenen sinken mit dem Alter, die freien steigen. Das Wachstum der gebundenen Fermente ist der Wachstumsintensität direkt proportional, sie werden beim Aufbau neuer Zellen gebildet und können als Aufbaufermente bezeichnet werden. Das Wachstum der freien Fermente verläuft

parallel der Verminderung der Aufbautätigkeit, sie wachsen mit dem Alter und können deshalb als **Abbaufemente strictu sensu** oder als **Altersfermente** bezeichnet werden.

Daß die Steigerung der zerstörenden Kraft der Altersfermente mit dem Alter stärker an fötalen Organen ausgesprochen ist als an Organen Erwachsener, ist aus folgender Zusammenstellung zu ersehen:

| Alter | + mit fötalen Organen |  | + mit Organen Erwachsener |  |
|-------|-----------------------|--|---------------------------|--|
|       | in %                  |  | in %                      |  |
| 1—20  | 30                    |  | 47                        |  |
| 21—40 | 68                    |  | 47                        |  |
| 41—70 | 64                    |  | 55                        |  |

Wenn das nicht so kraß ausgesprochen ist wie bei der Prüfung der Rindersera, so erklärt es sich vielleicht daraus, daß wir nicht fötales Menschenblut prüften, und daß Blut und Organe verschieden zoologischen Reihen gehörten.

Was das Verhalten zu verschiedenen Organen betrifft, so war das Ergebnis deutlich nur bezüglich des Gehirns und der Lungen. In den ersten 10 Jahren baute das Serum selten das Gehirn ab, bis etwa zum 50. Jahr baute es das letztere bald ab, bald nicht ab, nach diesem Alter baut das Menschenserum die Gehirnsubstanz regelmäßig ab.

Lungen werden von Kinderserum regelmäßig nicht verdaut. Im allgemeinen läßt sich aber ersehen, daß fast in jedem Serum freie Fermente vorhanden sind, die bald das eine, bald das andere Organ abbauen; während ein Organ abgebaut wird, wird das andere oder mehrere gar nicht angegriffen; sehr oft kommt es vor, daß das junge Organ von einem Serum angegriffen wird, das erwachsene von demselben Serum nicht oder umgekehrt, kurz in jedem Serum spezifische Fermente für bestimmte Organe vorhanden sind. Gemäß dem verwickelten Prozeß des Wachstums, wo Millionen von verschiedenartigen Zellen im Auf- und Abbau begriffen sind, muß der Gehalt an entsprechenden spezifischen Fermenten wechseln; ausgedehnte Forschungen können erst in diesen Prozeß eindringen.

Versuche mit menschlichen Organen sind mit größerer Schwierigkeit verbunden. Die erste Versuchsreihe mit der Dialyse-methode, welche aus 116 Versuchen mit Seris von Leuten von 4—60 Jahren, habe ich wegen der Größe der individuellen Schwankungen, die im Grunde der Sache liegt, bald verlassen, als Abderhalde die Grütznersche Methode zur Untersuchung der Abwehrfermente vorschlug, welche viele Schwierigkeiten beseitigt, die mit der Dialysemethode verbunden sind.

Die kindlichen Organe stammten von einem kräftigen Kinde, welches am Tage der Geburt an Asphyxie starb, und sofort von mir

benutzt wurden. Die Organe des Erwachsenen gehörten einem kräftigen 27jährigen Manne, der in ca. einer Stunde nach einem Beckenbruch infolge einer Blutung aus der Arteria iliaca starb und drei Stunden nach dem Tode von mir seziert wurde. Die Organe wurden entblutet, gekocht, mit schwach ammoniakalischem Carmin 24 Stunden imbibiert, gewaschen und mehrmals gekocht, bis keine Rotfärbung an das umgebende Wasser mehr eintrat, und in einer Menge von ca. 0,5 g zum untersuchten Serum hinzugesetzt. Man braucht zu diesem Zweck nicht immer 1 ccm Serum zu nehmen, da die Erfahrung lehrte, daß auch eine geringere Quantität, sogar 0,1 Serum genügt, um mit dieser Methode die Anwesenheit des Verdauungsfermentes zu verkündigen. Die Anwendung von 0,1 Serum gab den Vorteil, mit einer verhältnismäßig geringen Serummenge mehrere Versuche mit mehreren Organen vorzunehmen. Die Ablesung konnte schon nach 4 Stunden erfolgen. Zu 0,1 Serum wurde 0,9 phys. Lösung hinzugesetzt. Jede Versuchsreihe bestand hier sowohl wie bei der Dialysemethode aus gleichzeitigem Zusatz von jungen als älteren Organen zu demselben Serum und in derselben Menge des letzteren.

Mittels der Carmimmethode wurden 432 Proben angestellt mit dem Gehirn, Muskel, Knochen, Leber, Milz, Lungen, Nieren, Haut, Herz, Darm und Nebenniere an Sera von Individuen, die 3, 4, 4 $\frac{1}{2}$ , 5 (3), 8, 9 (3), 14 (2), 15, 19, 20, 22, 23 (3), 24, 25 (2), 28, 29, 30 (2), 41, 46, 47, 50 (4), 58 (2), 60 (2), 65 (2), 67, 70 und 80 Jahre alt waren. Leider reichte nicht in allen Fällen die Serummenge aus, um alle Organe hineinzulegen.

Die Zahl der positiven Ergebnisse ordnete sich nach den Jahren folgendermaßen:

| Jahre | + in % |
|-------|--------|
| 1—20  | 31     |
| 11—20 | 60     |
| 21—30 | 55     |
| 41—50 | 58     |
| 51—80 | 73     |

Das Wachstum der freien Fermente mit dem Wachstum tritt hier noch deutlicher hervor als bei der Dialysemethode.

Der Unterschied im Verhalten der Sera zu Organen des Kindes und des Erwachsenen trat hier nicht so deutlich hervor, wahrscheinlich weil bei der Dialyse Fötalorgane hinzugesetzt wurden, hier dagegen kindliche Organe; beim Kinde ist die Menge der freien Fermente größer als beim Foetus, was den Unterschied zwischen dem Kinderserum und demjenigen des Erwachsenen eben geringer macht.

Der Muskel wurde fast in allen Fällen verdaut, ebenso die Haut, die Nebennieren und der Darm.

Das Gehirn wurde hier gleichsam regelmäßig von den Seris alter Leute verdaut; im allgemeinen wurde die junge Gehirnsubstanz öfter abgebaut als die des Erwachsenen.

Die Lungensubstanz wurde auch bei dieser Methode von kindlichen Seris schwerer verdaut.

Die Leber und die Milz zeigten starke Resistenz gegen die Fermentwirkung, besonders von den Seris junger Individuen.

Schließlich wird das Herz und die Nieren ziemlich unregelmäßig abgebaut von den Seris junger Individuen und regelmäßig von denjenigen älter.

Bei der Beurteilung der Ergebnisse unserer Versuche muß in Betracht gezogen werden, daß wir die Wirkung der Sera auf Organe eines Kindes und eines Erwachsenen prüften, was ungenügend ist, um allgemeinere Schlüsse ziehen zu lassen. Die Ergebnisse widersprechen jedenfalls nicht den Schlußfolgerungen, welche ich bei meinen früheren Altersstudien machte. Die leichte Verdaubarkeit der Haut und des Darms könnte damit zusammenhängen, daß diese Organe am längsten wachsen, ihr Epithel ist am längsten regenerationsfähig, enthält also mehr natives Eiweiß: Fermente, welche natives Eiweiß verdauen, bis zum hohen Alter am reichhaltigsten, wie wir oben sahen, im Blute vorhanden sind. In derselben Weise kann die leichte Verdaubarkeit des jungen Gehirns erklärt werden, dessen Neuroglia mehr natives Eiweiß enthält, da es regenerationsfähig ist.

Die angezeigte Ursache der geringeren oder schwierigen Verdaubarkeit der Organe ist wahrscheinlich nicht die einzige. Wenigstens wissen wir nicht, inwiefern sie zur Erklärung der leichteren Fermentierbarkeit der Nebenniere paßt, ebenso ob auf diese Weise die leichtere Fermentierbarkeit des Darms des Erwachsenen im Vergleich mit demjenigen des Neugeborenen oder die Resistenz der Leber erklärt werden kann. Es ist möglich, daß die Resistenz einiger Organe von der Unvollkommenheit der Technik herrührt: bei der Zerkleinerung des Organs, beim Waschen, häufigen Kochen wird das Epithel wohl in hohem Grade geschädigt und entfernt, was zu falschem Schlusse führt.

Zum Schluß möchte ich die Versuche mit menschlichem Placentarblut und Placentarsubstrat mitteilen.

Dialyse.

Placentarblutserum mit Rinderitalorganen | Placentarblutserum mit Organen des erwachsenen Rindes

(jeder + oder - gehört je einem Versuch)

|                   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|-------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Gehirn . . . . .  | + | + | + | + | + | + | + | - |
| Muskel . . . . .  | + | + |   |   | - | - | + | + |
| Knochen . . . . . | + | + |   |   | - | - | - | - |
| Leber . . . . .   | + | + | + |   | - | - | - | - |
| Lungen . . . . .  | + | + | - |   | - | - | - | - |
| Niere . . . . .   | + | + | + |   | - | - | - | + |
| Haut . . . . .    | - |   |   |   | - |   |   |   |
| Herz . . . . .    | + | + |   |   | - | - | - | - |

Mit Ausnahme des Gehirns, welches jung und älter fast gleichartig abgebaut wurde, werden fast alle übrigen Organe von 0,5 Placentar-serum nur im Fötalzustande abgebaut und bleiben in reifem Zu-stande resistent. Somit bekämen wir fast dasselbe Ergebnis wie mit dem fötalen Rinderserum.

Das Ergebnis ist insofern lehrreich, als zwischen dem Placentar-blut und dem Fötalblut sich eine gewisse physiologische Homologie erwies, somit auch die Bedeutung der freien Fermente als Wachstums-produkte verstärkt wurde, besonders aber ist das Ergebnis von Be-deutung, da das Blut des Rindes und desjenigen des Men-schen fast gleich reagierte, was die Anstellung der übrigen bereits erwähnten Versuche rechtfertigt. Einen einzigen Unterschied stellt in dieser Beziehung das Verhalten zur Hirnsubstanz dar; vielleicht weil dem Placentarblut auch Mutterblut beigemischt ist.

#### Carminmethode.

Versuche mit 2 Placentarblutproben an Rinderorganen gaben ganz gleiche Resultate, indem fötale Organe, namentlich der Muskel, das Gehirn, die Nieren und die Milz von beiden peptonisiert wurden, die-selben Organe des Erwachsenen dagegen nicht. Eine Ausnahme stellte die Leber und die Haut dar: die erstere wurde weder jung noch alt, die Haut in beiden Fällen peptonisiert. Im allgemeinen spricht also das Verhalten demjenigen der Dialyseversuche.

Die Versuche mit Menschenorganen wichen nicht sehr von den-jenigen mit Rinderorganen ab.

Was das Placentarsubstrat betrifft, so verfehlte ich nicht, es in fast allen bisher erwähnten Versuchen anzuwenden; ich verschob aber die Besprechung der Ergebnisse hierüber zum Schluß in Anbetracht der Bedeutung, welche dieses Substrat für die Schwangerschafts-diagnose nach Abderhalden gewann. Bei dem Versuchsmodus, wel-chen ich gebrauchte, wurde das Placentargewebe, welches genau nach der Vorschrift Abderhaldens bereitet wurde, in den meisten Fällen abgebaut, ohne Rücksicht auf das Alter und Geschlecht des Individuums, von welchem das zu untersuchende Blut entnommen wurde. Dies geschah sowohl in den Dialyseversuchen mit 0,5 g Serum als bei der Carminmethode selbst bei Anwendung von 0,1 Serum. Dieses Verhalten der Placenta entspricht also im allgemeinen demjenigen der fötalen Organe, welche sowohl vom Serum junger, als alter Individuen abgebaut wird. Deshalb wird es auch von Schwangeren regel-mäßig abgebaut.

Damit will ich nichts gegen die praktische Bedeutung der Abder-haldenschen Probe sagen. Wenn man genau nach Abderhalden ver-fährt, wendet 20 ccm Dialysat an und beim Kochen von 10 ccm davon

0,2 ccm 1 proz. Ninhydrinlösung zusetzt, so kann man leicht im Blutserum jene „spezifischen Eigenschaften“ finden, welche ihnen den Weg in die Praxis öffneten. Damit ist aber der Wissenschaft wenig Nutzen getan, denn eine geringe Änderung der Versuchsanordnung genügt, um ihm jene spezifische Eigenschaften zu nehmen. Es bekommt dann andere spezifische Eigenschaften, welche aber nicht mehr als Abwehrmittel vor unbekannten Feinden angesehen werden, sondern als physiologische Vorgänge aufgefaßt werden müssen. Wenn wir in den Abwehrfermenten nichts als Wachstumsprodukte sehen, so verstehen wir wohl, weshalb sie verschiedenerseits gegenüber der Placenta nicht nur bei schwangeren Frauen, sondern auch bei Männern gefunden wurden. Das Placentargewebe ist mit Zellen versehen, die ein intensives Wachstum entwickeln. Es kann in dieser Hinsicht mit dem fötalen Gewebe in eine Reihe gestellt werden und wird wie das letztere von Wachstumsfermenten verschieden alter Personen intensiver als minder intensiv wachsendes Gewebe abgebaut. Daß schwangere Placentargewebe leichter abbauen als nicht schwangere, kommt vielleicht daher, daß in ihrem Blute fötale Blut mitkreist, was die fermentative Tätigkeit des Serums verstärkt. Geschwulstgewebe kann der Intensität nach seines Wachstums dem fötaler Gewebe an die Seite gestellt werden, deshalb wird es gleichsam von Schwangeren leichter verdaut, was ja vielfach mit dem Abderhaldenschen Verfahren, namentlich bezüglich des Krebsgewebes nachgewiesen ist.

Doyen et Takanime (Compt. rendues de la soc. de biol. T 77, Nr. 25) fanden, daß alte Kaninchen mit Sarkomzellen positive Abderhaldensche Reaktion geben, junge dagegen keine, weil bei alten viel Bindegewebe da ist (Arteriosklerose), deshalb geben auch Leute mit Arteriosklerose positive Reaktion bei Zusatz von Fibromyomstückchen oder von normalem Bindegewebe zu deren Serum. Wir sahen, daß ältere Leute verschiedenartige Gewebe leichter abbauen als junge, wissen, weshalb sie es tun und brauchen auf gezwungene Erklärungen nicht einzugehen. Nachdem wir die Fermente als Wachstumsprodukte anerkennen, können wir auch viele andere Beobachtungen erklären, welche sie als spezifisch für bestimmte Gewebe erklären und zu falschen diagnostischen Schlüssen verwerten.

Zum Schluß gestatte ich mir einen Satz aufzustellen, zu welchem meine Untersuchungen mich gebracht haben. Die Äußerungen des Lebens, „die Funktion, Nutrition und Formation“, bestehen in einem fortwährenden Auf- und Abbau des lebenden Moleküls, der durch Fermenttätigkeit erfolgt. Die Fermentbildung liegt im Grunde des Baues des lebenden Moleküls. Das Leben ist ein Fermentierungsprozeß.