



OVER  
UITSCHIEDING EN OMZETTING

VAN

DIGESTIEFERMENTEN,

DOOR

L. MEES.

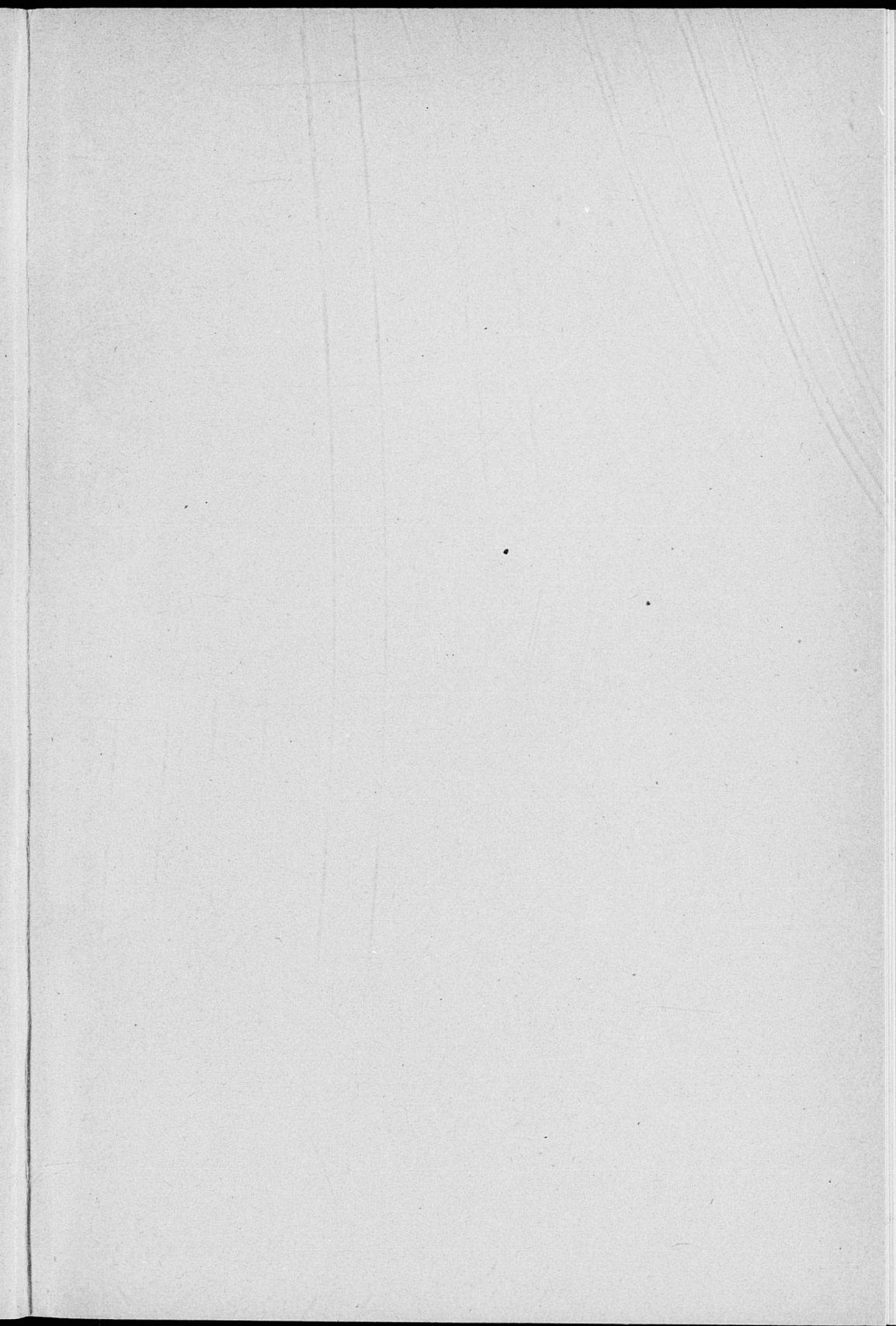
---

SCHOLTENS & ZOON. — GRONINGEN. — 1885.



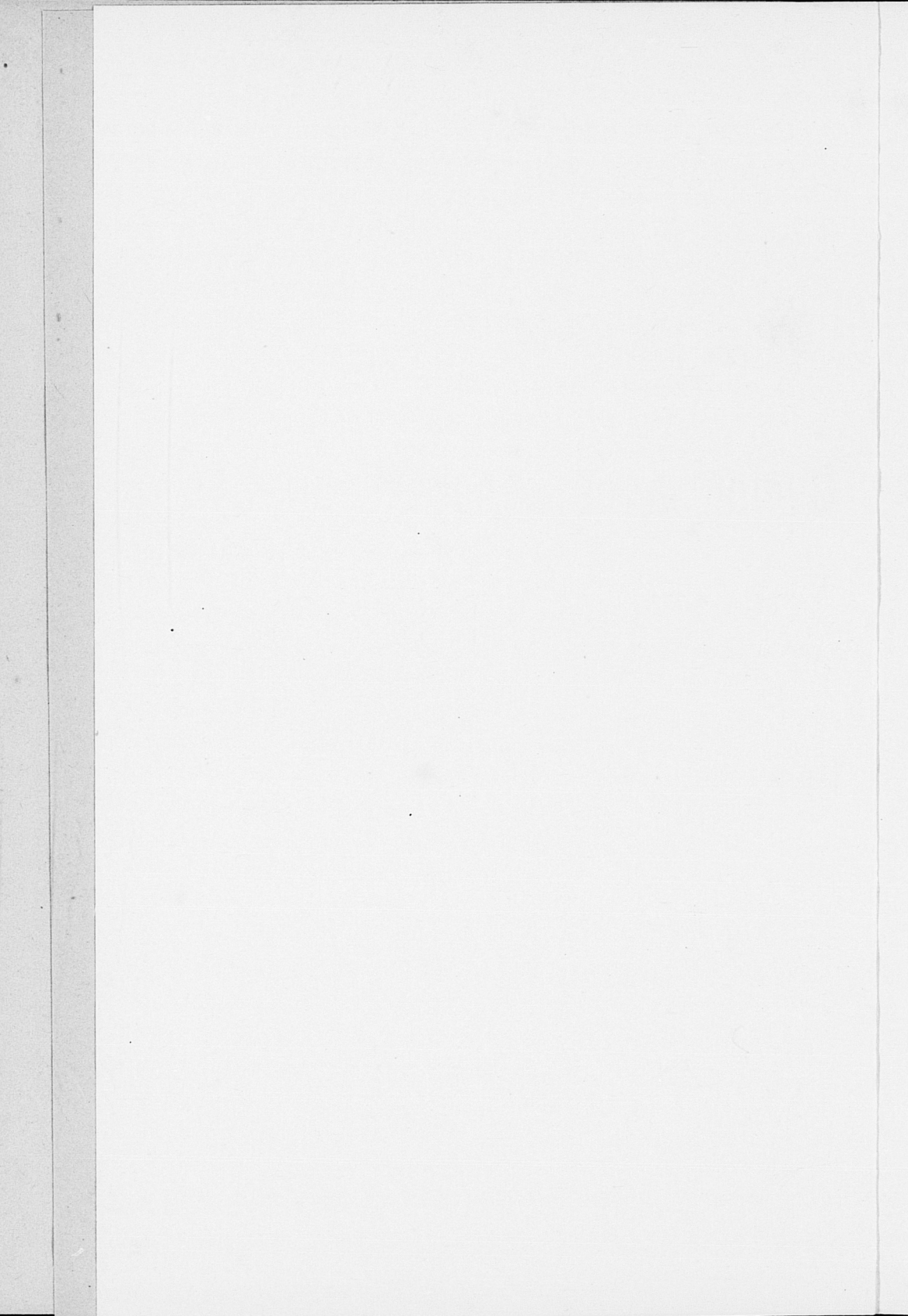








Over uitscheiding en omzetting van digestiefermenten.





O V E R  
Uitscheiding en omzetting van digestiefermenten.

---

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD

VAN

Doctor in de Geneeskunde,

AAN DE

RIJKS-UNIVERSITEIT TE GRONINGEN,

OP GEZAG VAN DEN RECTOR MAGNIFICUS

Dr. J. P. VAN BRAAM HOUCKGEEST,

*Hoogleraar in de Faculteit der Geneeskunde.*

TEGEN DE BEDENKINGEN DER FACULTEIT IN HET OPENBAAR TE VERDEDIGEN,

op Dinsdag den 15 December 1885,

des namiddags te 2 uur,

DOOR

LUCAS MEES, *Arts.*,

GEBOREN TE GRONINGEN.



---

GRONINGEN. — SCHOLTENS & ZOON. — 1885.





AAN MIJNE OUDERS

OPGEDRAGEN.

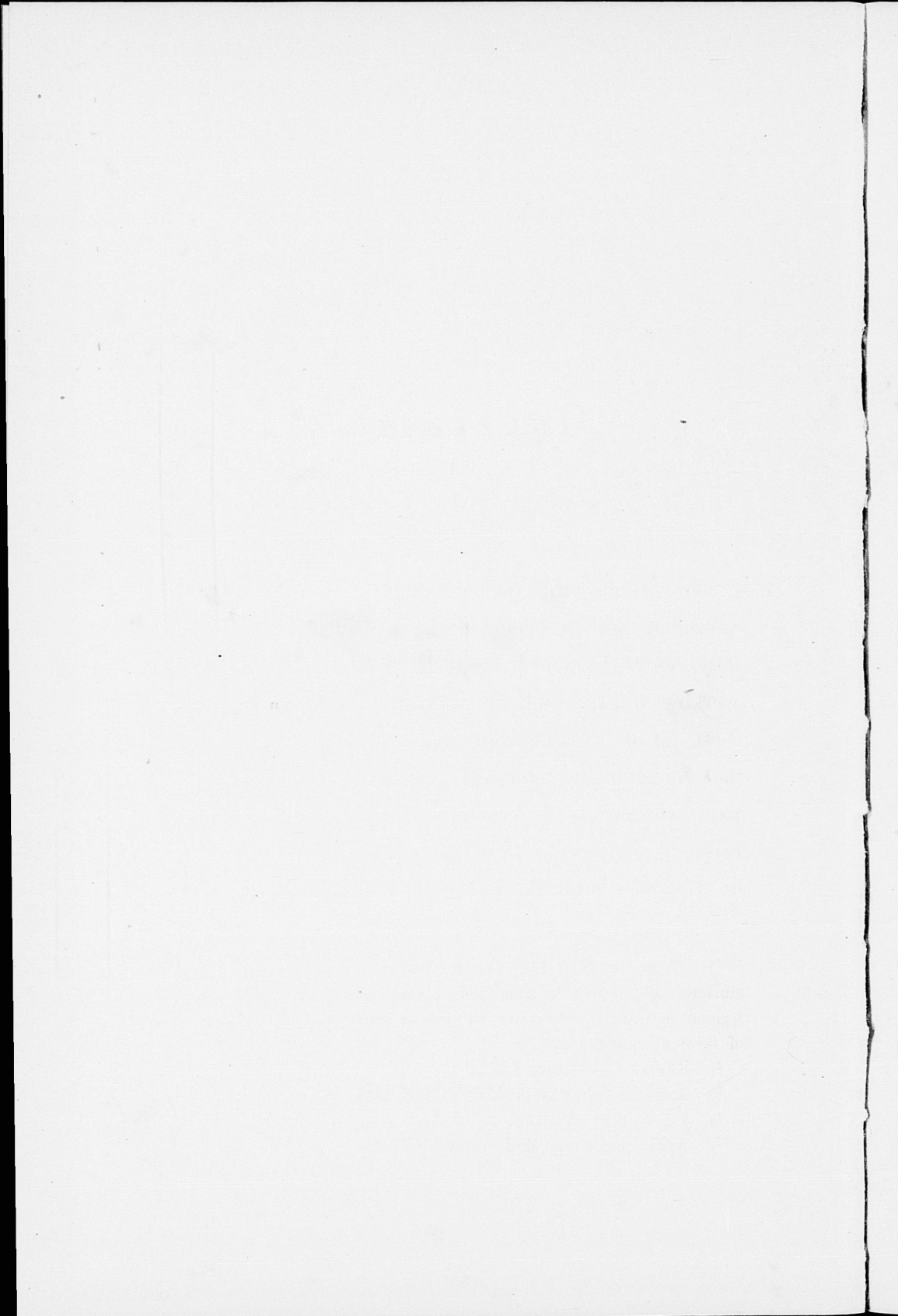


*Bij het verlaten dezer Universiteit mag ik niet nalaten U, Hooggeleerde Heeren Professoren der Medische faculteit, dank te zeggen voor het onderwijs dat ik van U mocht ontvangen.*

*In het bijzonder ben ik dank verschuldigd aan U, Hooggeleerde HUIZINGA, voor de welwillendheid en de nuttige wenken waarmee Gij mij bij de bewerking van dit proefschrift hebt ter zijde gestaan.*

---





## I N L E I D I N G.

---

Onze kennis van de fermenten <sup>1)</sup>, welke een rol te vervullen hebben bij de digestie, dagteekent eerst uit deze eeuw. LEUCHS <sup>2)</sup> ontdekte in 1831 de diastatische werking van speeksel; SCHWANN <sup>3)</sup> bereidde in 1836 het eerst uit de maagmucosa een stof die in verbinding met zoutzuur eiwit verteert; VALENTIN en CLAUDE-BERNARD vonden de 3 fermenten van pancreasvocht, de eerste <sup>4)</sup> ontdekte in 1844 het suikervormend ferment, de laatste <sup>5)</sup> bepaalde in 1849 de peptoniseerende en

---

<sup>1)</sup> Waar in dit stuk van fermenten sprake is worden uitsluitend bedoeld de zogenaamde chemische of ongeorganiseerde fermenten (RÜHNE'S ENZYME) en niet de georganiseerde fermenten of fermentorganismen.

<sup>2)</sup> KÄSTNER's Archiv. 1831.

<sup>3)</sup> Annalen der Physik XXXVIII S. 358.

<sup>4)</sup> Physiologie, I, 253.

<sup>5)</sup> Arch. génér. de Med. Janv 1849.

vetsplitsende werking, terwijl CORVISART <sup>1)</sup> de eigenschappen van het peptoonvormend ferment het eerst uitvoerig beschreef.

Staat het dus reeds eenigen tijd vast dat in het darmkanaal producten gevormd worden, die het voedsel geschikt maken om te worden opgenomen, tot dusver is het niet gelukt ze in chemisch zuiveren toestand te isoleeren. De methode, door BRÜCKE <sup>2)</sup> voor het bereiden van fermenten aangegeven, geeft een vloeistof die wel zeer rijk is aan ferment, maar toch nog veel verontreinigingen bevat.

Hieraan is het toe te schrijven dat onze kennis der fermenten betrekkelijk nog gering is, en dat hunne eigenschappen moeilijk zijn te bestudeeren. De gevolgen hiervan ten opzichte van het kwalitatief aantonen van fermenten liggen voor de hand. Want daar wij geen chemische reacties op fermenten bezitten, kan alleen tot hunne aanwezigheid worden besloten uit hun physiologische werking.

Wil men dus nagaan waar de fermenten blijven nadat zij hunne werking hebben verricht, dan kan dit slechts door zoogenaamde digestieproeven geschieden.

---

<sup>1)</sup> Corvisart, Sur une fonction peu connue du pancreas: la digestion des aliments azotées, in Gaz. hebdom. 1857, No. 15, 16, 19.

<sup>2)</sup> BRÜCKE, Sitzungsber. d. Wiener Acad. XLIII, S. 601, 1862.

BRÜCKE ) was de eerste welke deze vraag: waar blijven de fermenten? stelde. In 1861 gelukte het hem pepsine in urine aan te toonen, MUNK <sup>2)</sup> vond dit ferment in mensche speeksel, KÜHNE <sup>3)</sup> vond pepsine behalve in speeksel ook in darmvocht, chylvocht, hondenbloed, in het slijmvlies van den darm, in de hersenen, in de longen en in de glandula thyreoidea.

GRÜTZNER <sup>4)</sup> vond in normale menschenurine niet alleen pepsine maar ook trypsine, diastatisch- en lebferment, terwijl SAHLI <sup>5)</sup> aantoonde dat de urine van verschillende tijden van den dag pepsine en trypsine in verschillende hoeveelheden bevat.

In de volgende bladzijden wensch ik mijne proeven over het voorkomen van eenige fermenten in urine mede te deelen, en tevens na te gaan op welke wijze die fermenten in het darmkanaal kunnen worden omgezet of onwerkzaam gemaakt.

---

<sup>1)</sup> BRÜCKE, Beiträge zur Lehre von der Verdauung.

<sup>2)</sup> Verhandlungen der Physiol. Gesellschaft zu Berlin, 24 Nov. 1876.

<sup>3)</sup> W. KÜHNE, Verhandlungen des naturhist. medic. Vereins zu Heidelberg 1877, II, p. 1.

<sup>4)</sup> P. GRÜTZNER, Breslauer ärztl. Zeitschrift 1882, No. 17.

<sup>5)</sup> WALTHER SAHLI, Über das Vorkommen von Pepsin und Trypsin im norm. menschlichen Harn, Pfügers Archiv, blz. 209



## DIASTATISCH FERMENT.

---

Dit ferment wordt, zooals bekend is, op twee plaatsen in het lichaam gevormd, in de speekselklieren (ptyaline) en in het pancreas. Evenmin als eenig ander ferment is het ooit chemisch zuiver geïsoleerd; wat door BERZELIUS, GMELIN, SIMON, TILANUS en anderen ptyaline werd genoemd waren slechts mengsels die niets karakteristieks vertoonden. Om het in urine aan te toonen maakte ik gebruik van de bekende eigenschap van fermenten dat zij onoplosbaar zijn in alcohol, oplosbaar in water.

Bij 50 CC urine werd gevoegd 200 CC alcohol van 95 %<sub>c</sub>. Na 2 dagen hiermee te hebben gestaan werd de vloeistof gefiltreerd, en het praecipitaat opgelost in 5 CC gedestilleerd water. Deze waterige oplossing reageerde zwak zuur en werd zwak alcalisch gemaakt, aangezien diastatisch ferment in alcalische oplossing het



best werkzaam is. Hierbij werd gevoegd 10 CC van een 1 % suikervrije amylumoplossing <sup>1)</sup>, en vervolgens de vloeistof in een waterbad van 38°—40° C gebracht. Na een kwartier werd de vloeistof met FEHLING's proefvocht op suiker onderzocht. Deze was aanwezig.

Om zeker te zijn dat het ferment, dat hier de suikervorming had tot stand gebracht, uit de urine afkomstig was, werd de volgende controleproef verricht.

50 CC urine werd gedurende eenige minuten gekookt. Na te zijn bekoeld werd het op dezelfde wijze behandeld als bij de vorige proef. Bij onderzoek bleek in de amylumoplossing geen suiker aanwezig te zijn. Door de kookhitte was klaarblijkelijk het diastatisch ferment onwerkzaam gemaakt.

Gelijke proeven werden verricht met urine van verschillende personen, en steeds kon diastatisch ferment worden aangetoond, zoodat het mag worden beschouwd als een constant urinebestanddeel.

Vervolgens ging ik na of het diastatisch vermogen van urine, door denzelfden persoon op verschillende tijden van den dag geloosd, ook verschillen opleverde.

---

<sup>1)</sup> Korthedshalve spreek ik hier en in het vervolg van »amylumoplossing" en bedoel daarmee amyllum dat met kokend water behandeld en daarin opgezwollen is. Ik gebruikte altijd aardappelzetmeel.

Als maatstaf daarvoor werd gebruikt de tijd die noodig was om al het amyllum in suiker om te zetten.

Nadat in de vloeistof suiker was aangetoond, werd met jodium op amyllum onderzocht. Op de volgende wijze werd geëxperimenteerd:

- |      |   |                                        |
|------|---|----------------------------------------|
|      | { | Morgenurine.                           |
| I.   | { | Hoev. 340 CC. S. G. 1014.              |
|      | { | Reactie zuur.                          |
|      | { | Urine vóór den middagmaaltijd geloosd. |
| II.  | { | Hoev. 180 CC. S. G. 1024.              |
|      | { | Reactie zuur.                          |
|      | { | Urine na den middagmaaltijd geloosd.   |
| III. | { | Hoev. 150 CC. S. G. 1015.              |
|      | { | Reactie zuur <sup>1)</sup> .           |

Van elk dezer drie vloeistoffen werd 50 CC genomen; zij werden met alcohol gepraecipiteerd en het praecipitaat in water opgelost. Na zwak alcalisch te zijn gemaakt werden bij alle drie gelijke hoeveelheden 1 % amyllumoplossing gevoegd. 's Morgens om 11 uur werden ze in het waterbad geplaatst.

11 u. 20 m. II geeft met FEHLING's proefvocht duidelijk suikerreactie, jodium brengt in de vloeistof geen verkleuring te weeg. Alle amyllum is hier dus verdwenen.

---

<sup>1)</sup> Deze urine samen stelde natuurlijk niet de totale daghoeveelheid daar, het waren slechts 3 monsters.

I en III geven ook suikerreactie, door jodium worden ze echter nog blauw gekleurd. Hier was dus nog amyllum aanwezig.

12 u. I en III werden door jodium violet gekleurd. Amyllum als zoodanig was dus niet meer aanwezig, de violette kleur duidt op aanwezigheid van erythrodextrine, een overgangproduct tusschen amyllum en suiker.

12 u. 30 m. I en III worden door jodium ook niet meer gekleurd.

De urine, vóór den middagmaaltijd geloosd, bezat dus de eigenschap om amyllum in suiker om te zetten in hooger mate dan de beide andere monsters, waartusschen geen verschil was aan te toonen. Den volgenden dag werd met urine van denzelfden persoon dezelfde proef herhaald.

- |      |   |                                                      |
|------|---|------------------------------------------------------|
| I.   | { | Morgenurine.                                         |
|      | { | Hoev. 460 CC. S. G. 4012.                            |
|      | { | Reactie zuur.                                        |
| II.  | { | Urine vóór den middagmaaltijd geloosd.               |
|      | { | Hoev. 490 CC. S. G. 4021.                            |
|      | { | Reactie zuur.                                        |
| III. | { | Urine na den middagmaaltijd geloosd.                 |
|      | { | Hoev. 480 CC. S. G. 4024.                            |
|      | { | Reactie zuur. Bij kooking troebeling van phosphaten. |

Met 50 CC van elk dezer drie werd weer gehandeld

zooals bij de vorige proef. Om 11 uur werden ze met amyllumoplossing in het waterbad geplaatst.

11 u. 5 m. Alle drie bevatten suiker, I en III echter slechts een spoor. Ook worden alle drie door jodium nog blauw gekleurd.

11 u. 15 m. II wordt door jodium violet gekleurd, I en III worden nog blauw gekleurd.

11 u. 30 m. II wordt door jodium niet meer gekleurd, I en III kleuren zich violet.

12 u. I en III worden door jodium ook niet meer gekleurd.

Ook hier vertoonde II dus weer het sterkst de diastatische werking. Dat deze sterkere suikervorming niet samenhangt met meerdere of mindere concentratie van de urine, blijkt wanneer we het specifiek gewicht vergelijken. Bij de laatste proef had de urine van des namiddags een specifiek gewicht van 1024, die van vóór den middagmaaltijd van 1021. Toch was bij de laatste het eerst het amyllum verdwenen.

Ook andere proeven, die op dezelfde wijze werden verricht en die het dus niet noodig is hier mede te deelen, hadden steeds hetzelfde resultaat. Nemen we nu aan (en hetgeen voor pepsine door BRÜCKE <sup>1)</sup> is aangetoond geeft ons daartoe m. i. het recht) dat het

---

<sup>1)</sup> BRÜCKE, Wiener Sitzungsber, Bd. XXXVII, 1859, p 147.



gehalte aan diastatisch ferment binnen zekere grenzen evenredig is aan de snelheid waarmee amyllum in suiker wordt omgezet, dan volgt uit het voorgaande:

Normale urine bevat steeds diastatisch ferment, 't welk gemakkelijk is aan te toonen. De hoeveelheid hiervan in de urine is niet op elken tijd van den dag dezelfde; het maximum bevindt zich in de urine welke vóór den middagmaaltijd wordt geloosd.

Verlaat dus het diastatisch ferment voor een deel het lichaam met de urine, eene andere vraag is of het bij de amyllumomzetting ook gemodificeerd wordt, m. a. w. kan diastatisch ferment, als het eenmaal tót suikervorming is gebruikt, nog onverzwakt ander amyllum omzetten?

Om deze vraag te beantwoorden werd 50 CC van een 1 % amyllumoplossing met 1 CC speeksel (verkregen door den mond te houden boven aetherdamp, en het uitlopende speeksel op te vangen) in het waterbad geplaatst. Na eenige minuten was alle amyllum in suiker omgezet, jodium bracht in de vloeistof geen verkleuring meer te weeg. Vervolgens werd nog 10 CC van dezelfde amyllumoplossing toegevoegd, en weer in het waterbad geplaatst te gelijk met 10 CC van dezelfde amyllumoplossing, waarbij ook 1 CC speeksel was gevoegd. Na 2 minuten werden beide vloeistoffen onderzocht, en geen van beide werd meer door jodium

gekleurd. We hadden hier dus geen verschil in de werking van 1 CC speeksel die reeds 50 CC amyllum-oplossing had omgezet en een gelijke hoeveelheid speeksel die nog niet had gewerkt.

Tegelijk blijkt uit dit experiment dat speekselwerking niet verhinderd wordt door ophooping van omzettingsproducten, want de eene vloeistof bevatte bij het tweede gedeelte der proef reeds suiker.

PASCHUTIN <sup>1)</sup> vond eveneens dat »der Wirkung des Ptyalins auf Amylum durch angehäuften Umwandlungsproducte keineswegs Hindernisse gesetzt werden.»

Volgens zijn experimenten evenwel is »die spezifische Eigenschaft des Ptyalins in Folge des diastatischen Processes wesentlichen Modificationem Unterworfen.»

Om deze zaak te onderzoeken experimenteerde ik met eenige wijziging van PASCHUTIN's methode, als volgt:

Een zekere hoeveelheid gekookt amyllum werd met speeksel vermengd en in de broeistoof in suiker omgezet. Daarna werd de vloeistof in twee gelijke deelen *a* en *b* verdeeld. *a* werd gekookt, om het ferment onwerkzaam te maken, en daarna met speeksel en een nieuwe portie amyllum in de broeistoof geplaatst. Bij de ongekokte helft *b* werd gevoegd evenveel speeksel en amyllum als bij *a*, doch het speeksel vooraf gekookt.

---

<sup>1)</sup> Centralblatt für die med. Wissenschaften, 1871, no. 24.

Beide vloeistoffen *a* en *b* waren nu in alles gelijk, behalve dat in *a* versch speekselferment op amyllum werkte, in *b* ferment dat reeds eenmaal gewerkt had. Nam dus door de werking de werkzaamheid van het ferment af dan zou in *b* een minder intensieve suikervorming moeten optreden.

Het bleek mij nu dat voor het resultaat van deze proeven alles afhangt van de hoeveelheid ferment die men oorspronkelijk gebruikt.

Ik nam b. v. 50 CC 1 % amyllumoplossing met 1 CC speeksel. Toen dit mengsel zoolang in de broeistoof had gestaan dat de vloeistof niet meer door jodium blauw of rood gekleurd werd en dus alle amyllum was omgezet, werd de vloeistof in *a* en *b* verdeeld, en zoo als boven aangegeven is behandeld. Bij *a* kwam 0,5 CC speeksel + 25 CC 1 % amyllum-oplossing; bij *b* 0,5 CC gekookt speeksel + 25 CC 1 % amyllum-oplossing. Onder deze omstandigheden was tusschen *a* en *b* geen verschil merkbaar, beiden werkten even snel en even sterk, in beiden was na hetzelfde tijdsverloop het amyllum verdwenen.

Het speeksel met 4 vol. water verdund, waarbij dus de proef gedaan werd als voren, maar met een vijfmaal kleinere hoeveelheid ferment, gaf hetzelfde resultaat, geen verschil tusschen *a* en *b*.

Evenmin verschilden *a* en *b* in werkzaamheid toen ik in plaats van 1 CC speeksel 1 CC nam van een

glycerine-extract van pancreas dat krachtig suikervormend werkte.

Toen ik het glycerine-extract verdunde (1 vol + 4 vol. water) en daarvan 2 CC gebruikte kreeg ik weer hetzelfde resultaat.

Eerst toen ik van dit vijfmaal verdunde extract 1 CC nam, kon ik duidelijk verschil tusschen *a* en *b* aantoonen. In *a* was na 3—4 uur alle amyllum omgezet, in *b* duurde de volledige omzetting veel langer en was zelfs na 6—8 uur niet geheel afgeloopen.

De reden van dit alles is niet ver te zoeken. Het is bekend dat de suikervormende werking van het speeksel- en pancreasferment een zeer intensieve is; reeds zeer geringe hoeveelheden ferment zetten betrekkelijk groote hoeveelheden amyllum om. Wanneer nu van den anderen kant de verzwakking die het ferment door de werking zelve ondergaat, slechts een zeer geringe is, dan laat het zich begrijpen, dat er allicht genoeg ferment zal overblijven om nieuwe hoeveelheden amyllum volledig om te zetten, tenzij men met zeer geringe hoeveelheden ferment werkt. Uit mijne proeven blijkt dat in dit geval wel degelijk een vermindering van werkzaamheid, een verbruik van ferment bij de fermentatie zich laat aantoonen.

Wanneer dus KÜHNE (Physiol. chemie. 21) en anderen beweren dat ptyaline en evenzoo alle andere fer-



menten bij hunne werkzaamheid volkomen onveranderd blijven, dan berust deze onjuiste bewering daarop dat deze onderzoekers bij hunne proeven met te groote hoeveelheden ferment hebben gewerkt. Later zullen wij ook voor pepsine een dergelijk verbruik kunnen aantonen.

Met den spijsbrok komt het speeksel in de maag. Hier komt het onder den invloed van het maagsap; het is dus van belang te weten hoe zich het suikervormend ferment ten opzichte hiervan verhoudt.

Zoutzuur ter sterkte van 0.1 % maakte ptyaline geheel onwerkzaam. Op de volgende wijze werd geëxperimenteerd:

Bij 1 CC speeksel werd gevoegd 10 CC zoutzuur van 0.1 %. Gedurende 10 minuten werd dit in het waterbad op een temperatuur van 38°—40° C gehouden, waarna de vloeistof zwak alcalisch gemaakt werd. Vervolgens werd 10 CC 1 % amyloplanning toegevoegd, en de vloeistof weer in het waterbad geplaatst.

Het speeksel bleek zijn suikervormend vermogen te hebben verloren, want bij onderzoek van de amyloplanning houdende vloeistof was geen spoor suiker te ontdekken.

Om de werking van zoutzuur in vereeniging met pepsine (dus maagsap) op het suikervormend ferment te bepalen, werd 1 CC speeksel in het waterbad geplaatst met 10 CC zoutzuur van 0.1 %, waaraan een

weinig pepsine was toegevoegd. Het hiervoor gebruikte pepsine was het pepsinum solubile van WITTE. Nadat zij 10 minuten in het waterbad had vertoefd werd de vloeistof zwak alcalisch gemaakt. Vervolgens werd 10 CC 1% amylumoplossing toegevoegd en na eenigen tijd de vloeistof op suiker onderzocht.

Tot mijn groote verwondering was deze aanwezig.

Het bleek echter bij nader onderzoek dat deze suiker uit het pepsinepraeparaat afstamde, dat rijk aan suiker was. Door uittrekking met alcohol bij gewone temperatuur liet zich deze suiker niet verwijderen, zoodat ik van het verdere gebruik van dit praeparaat voor dit doel moest afzien <sup>1)</sup>.

Ik gebruikte nu een glycerine-extract van de maagmucosa, en overtuigde mij er van dat dit extract suikervrij was. Het speeksel dat met een weinig van dit extract + zoutzuur in de broedstoof had gestaan, had zijn vermogen om amylum in suiker om te zetten geheel verloren, zoodat dus de werking van kunstmatig maagsap (zoutzuur + pepsine) geheel met die van zoutzuur overeenkomt.

---

<sup>1)</sup> HAGER (Handb. d. pharm. Praxis, II, 638) vermeldt niets van dit suikergehalte van WITTE's pepsine. Later vond ik in MALY's Jahresbericht, X. 296, de vermelding dat WITTE's praeparaat melksuiker bevat. Van daar dat het door uittrekking met alcohol niet suikervrij werd.

NYLÉN ), nam eveneens proeven over het lot van speekselferment in de verdere gedeelten van het darmkanaal. De resultaten waartoe hij komt, en die ik ontleen aan een referaat van HAMMARSTEN in het Biologisch Centralblatt, Band II, blz. 767, komen op het volgende neer.

De tijd, welken de spijsbrok in de mondholte doorbrengt, is niet voldoende om hier een eenigszins belangrijke suikervorming tot stand te doen komen. Wil men dus de physiologische beteekenis van speeksel als suikervormende stof leeren kennen, dan is het van belang na te gaan of speeksel in andere gedeelten van het darmkanaal deze eigenschap nog behoudt. Wat de werking van zuur maagsap op de suikervorming betreft, uit tal van waarnemingen is gebleken dat een zuurtegraad van 0.05—0.4 ‰ HCl de werking van speekselferment verhindert.

Het blijft nu nog de vraag of speekselferment door zulk een zuurtegraad veranderd, resp. vernietigd wordt, of dat het zuur slechts een tijdelijken invloed op het ferment heeft, zoodat de suikervormende werking weer tot stand kan komen in den neutraal of alcalisch reageerenden darm.

Om dit laatste te onderzoeken deed NYLÉN proeven

---

¹) S. NYLÉN, Nagra bidrag till kännedom om spottens diastatika verkan.

met gefiltreerd menschenspeeksel. Dit werd met zoutzuur geneutraliseerd en vervolgens door toevoeging van meer zoutzuur op den verlangden zuurtegraad 0.025—0.1  $\%$  HCl gebracht. Uit deze proeven bleek dat een zuurtegraad van 0.1  $\%$  HCl het ferment niet alleen verhindert te werken, maar ook binnen korten tijd voor goed onwerkzaam maakt. Reeds na 10 minuten was het speeksel, nadat het weer alcalisch was gemaakt, niet meer in staat amyllum in suiker om te zetten. Bij lagere zuurtegraden wordt het ferment wel langzamer vernietigd, maar zelfs bij een zuurtegraad van 0.05  $\%$  HCl werd alle ptyaline in den loop van een uur gedestruëerd. De schadelijke invloed van het zuur was veel grooter bij lichaamstemperatuur dan bij gewone temperatuur.

Tevens merkt NYLÉN op dat een zelfde zuurtegraad niet altijd dezelfde werking op speeksel vertoont. Van grooten invloed hierbij is het gehalte van het speeksel aan ptyaline. Een zuurtegraad (altijd onder 0.1  $\%$  HCl) welke de werking van een speeksel, dat rijk is aan ferment, in een bepaalden tijd niet van belang verstoort, kan in denzelfden tijd een speeksel, dat minder ferment bevat, geheel onwerkzaam maken.

Hieraan schrijft hij het toe dat de opgaven over den zuurtegraad, waarbij speekselferment wordt vernietigd, bij de verschillende auteurs zoo verschillen.



Daar de maag geen zuiver zoutzuur maar zuur maagsap bevat, gaat NYLÉN de gecombineerde werking van pepsine en zoutzuur op speeksel na. Uit de proeven die hij hierover nam bleek, dat de aanwezigheid van pepsine de werking van het zuur niet van belang verandert. Het scheen hem toe, dat zuur in vereeniging met pepsine een weinig zwakker werkte dan het zuur alleen.

Ook volgens deze onderzoeken dus wordt de suikervormende werking van speeksel door het zuur van het maagsap voor goed opgeheven; zelfs wanneer de zure chymus door de alcalische darmvochten geneutraliseerd wordt, kan geene suikervormende werking meer tot stand komen. In de maag zelf wordt deze werking door het zure maagsap verhinderd en in de mondholte kan, daar de spijsbrok hier slechts korten tijd vertoeft, een eenigszins belangrijke suikervorming niet plaats hebben.

Hieruit besluit NYLÉN dat zelfs bij den mensch, wiens speeksel zeer intensief op amyllum werkt, de suikervormende werking van speeksel van slechts ondergeschikte physiologische beteekenis is.

LANGLEY <sup>1)</sup> beproefde de werking van zoutzuur op een infuus van de parotis van een konijn.

<sup>1)</sup> J. N. LANGLEY, On the destruction of ferments in the alimentary canal, Journ. of Physiology 3. No. 3. 23.

Hiervan kon hij de diastatische werking vernietigen door verwarming op 39° C gedurende 5 minuten met zoutzuur van 0.014 %.

Zoutzuur van 0.005 %, gedurende 15 minuten met het infuus in het waterbad geplaatst, had op het ferment geen invloed. Ter sterkte van 0.01 % werkte zoutzuur nog sterk destruerend.

Ook FALK <sup>1)</sup> beproefde de werking van maagsap op speeksel; hij komt eveneens tot het resultaat dat speekselferment hierdoor wordt vernietigd. Dat hierbij vooral het zoutzuur een rol speelt, besluit hij daaruit dat papayin, 't welk alleen in alcalische of neutrale oplossing peptoniseerend werkt, niet den minsten invloed op speeksel heeft.

Volgens FALK evenwel eindigt de speekselwerking volstrekt niet in de maag, maar kan bij de alcalische reactie in den dunnen darm weer tot haar recht komen.

Met NYLÉN en LANGLEY vind ik dit onwaarschijnlijk, daar het speeksel geruimen tijd in de maag vertoeft, en het maagzuur dus alle gelegenheid heeft om het speekselferment onwerkzaam te maken.

Het suikervormend ferment van het pancreas verhoudt zich tegenover zoutzuur even als speekselferment.

---

<sup>1)</sup> F. FALK, Über das Verhalten einiger Fermente im thierischen Organismus. VIRCHOW's Archiv, 84, 119.

In den dikken darm, ten minste in het coecum, heerscht zure reactie. Deze vindt echter haar oorsprong niet in aanwezigheid van vrij zoutzuur, maar is waarschijnlijk een gevolg van andere zuren, zooals melkzuur en boterzuur.

Ik beproefde daarom de werking van het melkzuur op het suikervormend ferment. Dit zuur bleek mij eveneens de diastatische werking van speeksel op te heffen. Bij 4 CC speeksel, 't welk met water was verdund, werden 5 droppels melkzuur gevoegd. Nadat dit mengsel een half uur in de broedstoof had doorgebracht werd het geneutraliseerd en zwak alcalisch gemaakt. Op zijn suikervormend vermogen onderzocht, bleek het speeksel dit te hebben verloren. We mogen dus aannemen dat het suikervormend ferment van het pancreas, 't welk in den dikken darm geraakt, hier onwerkzaam wordt gemaakt.

Er zijn dus, zooals uit het voorgaande blijkt, drie manieren waarop het diastatisch ferment uit het lichaam verdwijnt, een gedeelte, en waarschijnlijk het grootste, wordt in het lichaam omgezet en onwerkzaam gemaakt door inwerking van zuren, een ander gedeelte komt te voorschijn in de urine, terwijl ook bij zijn werking een gedeelte van het ferment verloren gaat.

Om in de urine te kunnen geraken moet het natuurlijk eerst zijn geresorbeerd en vervolgens door de

nieren uitgescheiden. Daaruit volgt dat diastatisch ferment diffundeerbaar moet zijn.

Dat dit werkelijk zoo is, werd op de volgende wijze aangetoond:

Een verdund glycerine-extract van pancreas, 't welk sterk suikervormend werkte, werd in een dialysator gedaan, en deze geplaatst in gedestilleerd water. Den volgenden dag werd het buitenste water op zijn suikervormende werking onderzocht. Deze eigenschap bezat het in hooge mate, terwijl een ander gedeelte van het buitenste water, dat vooraf was gekookt, waardoor natuurlijk het ferment moest worden vernietigd, deze eigenschap in het geheel niet vertoonde.

De deugdelijkheid van den dialysator was vooraf aangetoond door hem te vullen met verdund bloed. 24 uren werd hij hiermee in gedestilleerd water geplaatst, zonder dat er een spoor bloedkleurstof, welke zooals bekend is niet diffundeert, in het water was overgegaan. Het perkamentpapier bezat dus nergens een kleine opening.

De plaats waar het ferment in het bloed overgaat is niet met zekerheid aan te wijzen. Uit de speekselklieren en uit het pancreas zelf zal misschien een kleine hoeveelheid geresorbeerd worden; van uit de maag zeer waarschijnlijk niet, daar het hier te zeer bloot staat aan de werking van het zure maag-



sap. Het grootste gedeelte wordt waarschijnlijk gesorbeerd van uit den dunnen darm, aangezien hier, voor zoover bekend is, niets schadelijks op het ferment inwerkt. Volgens FALK <sup>1)</sup> toch heeft gal op suikervormend ferment slechts een zeer onbeduidende werking, terwijl het eveneens zeer resistent is tegen rotting.

---

<sup>1)</sup> F. FALK, t. a. p.

---

## PEPSINE.

---

Om dit ferment in urine aan te toonen zou men op dezelfde wijze te werk kunnen gaan als bij diastatisch ferment gebeurde. Het alcoholpraecipitaat kan opgelost worden in water, dit op een verlangden zuurtegraad (zoutzuur) worden gebracht, en deze vloeistof op zijn peptoniseerend vermogen worden onderzocht.

Op deze wijze verrichtte ik mijne proeven echter niet, maar maakte gebruik van het door v. WITTICH <sup>1)</sup> ontdekte feit dat fibrine, gelegd in eene vloeistof welke pepsine bevat, dit ferment absorbeert.

Om dus een vloeistof op pepsine te onderzoeken is het voldoende er eene hoeveelheid fibrine in te leggen; na eenigen tijd neemt men deze er uit, legt ze in een

---

<sup>1)</sup> v. WITTICH, Weitere Mittheilungen über Verdauungsfermente. PFLÜGER'S Archiv., Bd. V, p. 435.

zwakke oplossing van zoutzuur (0.1 %) en ziet of deze fibrine in de broedstoof wordt verteerd. Is dit werkelijk het geval dan heeft men het recht aan te nemen dat in de vloeistof pepsine aanwezig was.

Tot deze ontdekking kwam v. WITTICH bij zijn proeven over de diffundeerbaarheid van pepsine. Werde een pepsinhoudende vloeistof op den dialysator geplaatst, en werd in het buitenste water fibrine gelegd, dan werd deze fibrine, met 0.1 % zoutzuur in het waterbad op digestietemperatuur geplaatst, in een half uur verteerd.

Op de volgende wijze bevestigde hij deze waarneming:

In een sterk werkend glycerine-extract van de maag werd zooveel fibrine gelegd dat nog slechts weinig vloeistof boven de fibrine stond. Iederen dag werd de vloeistof van de fibrine afgegoten, en nieuwe fibrine toegevoegd. Den achtsten dag had de vloeistof geheel haar peptoniseerende werking verloren, terwijl de fibrine, bij toevoeging van zoutzuur, in korten tijd verteerde.

Door GRÜTZNER <sup>1)</sup> en SAHLI <sup>2)</sup> werd reeds van deze eigenschap gebruik gemaakt om pepsine in urine aan te toonen. In navolging daarvan handelde ik op de volgende wijze:

---

<sup>1)</sup> P. GRÜTZNER, Breslauer ärztzl. Zeitschrift 1882 no. 17.

<sup>2)</sup> WALTHER SAHLI, Über das Vorkommen von Pepsin und Trypsin im norm. menschlichen Harn. PFLÜGER's Archiv. XXXVI, 5 blz. 209.

In 50 CC urine werd een weinig varkensfibrine <sup>1)</sup> gelegd. Na hiermee ongeveer 24 uren te hebben gestaan werd de urine er afgegoten. Na goed te zijn afgewasschen, werd de fibrine met 50 CC zoutzuur van 0.1 % in de broedstoof geplaatst en op een temperatuur van 38°—40° C gehouden. Na 2 uur was alle fibrine verteerd.

Daar fermenten door kookhitte onwerkzaam worden gemaakt, zal fibrine welke gelegen heeft in urine, die eenige minuten tot 100° C is verwarmd, door zoutzuur niet worden verteerd. Voor contrôle herhaalde ik daarom de zelfde proef met urine die vooraf was gekookt. De fibrine werd in den loop van den dag niet verteerd, maar zwol alleen op.

Daar v. WITTICH bij zijn onderzoekingen tot het besluit kwam dat zoutzuur alleen ook in staat is fibrine te verteeren, zou men de bedenking kunnen maken dat de verteering misschien van dit zuur het gevolg was geweest, en dat het niet gerechtvaardigd was de aanwezigheid van pepsine aan te nemen. De proef met de gekookte urine toont evenwel duidelijk aan dat deze werking niet zeer spoedig intreedt, want in den loop van den dag zwol de fibrine slechts op, maar verteerde

---

<sup>1)</sup> De fibrine die ik gebruikte werd, na uit het bloed te zijn afgescheiden, met water uitgewasschen, uitgedrukt en onder glycerine bewaard. Zij blijft dan langen tijd goed. Bij het gebruik wordt de glycerine door uitwasschen met water verwijderd.



niet. Versche fibrine, welke met zoutzuur in het waterbad werd geplaatst, begon eerst den volgenden dag te verteeren. De verteering die bij de eerste proef in zoo korten tijd optrad, mogen we dus gerust toeschrijven aan pepsine, waarmee zich de fibrine gedurende haar verblijf in de urine had voorzien.

Dat urine, welke op verschillende tijden van den dag wordt geloosd, verschillende hoeveelheden pepsine bevat, blijkt uit de volgende proeven:

- |      |   |                                                        |
|------|---|--------------------------------------------------------|
| I.   | { | Urine van 10 uur 's morgens.                           |
|      | { | Hoev. 300 CC. S. G. 1023.                              |
|      | { | Reactie zuur.                                          |
| II.  | { | Urine van 12 u. 30 m.                                  |
|      | { | Hoev. 100 CC. S. G. 1025.                              |
|      | { | Reactie zuur.                                          |
| III. | { | Urine van 3 u. 30 m.                                   |
|      | { | Hoev. 130 CC. S. G. 1021.                              |
|      | { | Reactie zuur.                                          |
| IV.  | { | Urine van 5 u. 45 m.                                   |
|      | { | Hoev. 480 CC S. G. 1005.                               |
|      | { | Reactie zuur.                                          |
| V.   | { | Urine van 8 uur 's avonds.                             |
|      | { | Hoev. 145 CC S. G. 1020.                               |
|      | { | Reactie zuur. Bij koking troebeling van<br>phosphaten. |

- VI. } Urine van 10 u. 30 m.  
 } Hoev. 175 CC S. G. 1024.  
 } Reactie zuur. Bij koking troebeling van  
 } phosphaten.

Bij 30 CC van elk dezer quanta urine werd fibrine gevoegd, en deze, na er 24 uren mee te hebben gestaan, afgewasschen. 's Middags om 4 uur werd de fibrine met 30 CC HCl van 0.1 % in het waterbad geplaatst.

1 u. 20 m. I en III vertoonen digestie.

1 u. 45 m. VI begint te digereeren.

2 u. 30 m. I heeft alle fibrine opgelost, dan volgen III, VI, II, V, IV, de laatste echter maar weinig.

- I. } Urine van 9 u. 30 m. 's morgens.  
 } Hoev. 390 CC S. G. 1012.  
 } Reactie zuur.
- II. } Urine van 11 u. 30 m.  
 } Hoev. 490 CC S. G. 1012.  
 } Reactie zuur.
- III. } Urine van 's middags 4 uur.  
 } Hoev. 485 CC S. G. 1016.  
 } Reactie zuur.
- IV. } Urine van 's avonds 6 uur.  
 } Hoev. 445 CC S. G. 1024.  
 } Reactie zuur. Bij bekoeling sedimentum lateritium,

- V.  $\left\{ \begin{array}{l} \text{Urine van 's avonds 9 uur.} \\ \text{Hoev. 205. CC S. G. 1019.} \\ \text{Reactie zuur.} \end{array} \right.$

Hiermee werd weer op dezelfde wijze gehandeld als bij de vorige proef. Nadat de fibrine er uit was genomen en afgewasschen werd ze met zoutzuur van 0.1 % om 1 uur in de broedstoof geplaatst.

1 u. 30 m. I en II beginnen te verteeren, de anderen nog niets.

2 uur. I en II zijn vooruitgegaan, de anderen beginnen; de volgorde is I, II, III, V, IV.

2 u. 30 m. Idem:

4 uur. I is verteerd, II bijna, de anderen zijn ook vooruitgegaan.

6 uur. III ook verteerd, de twee anderen op onbeduidende restes na, IV het minst.

Bij beide proeven dus was het eerst verteerd de fibrine welke in de morgenurine had gelegen, terwijl die, welke haar pepsine ontleende aan de urine welke na den middagmaaltijd (welke om 4 u. 30 m. werd gebruikt) was geloosd, den langsten tijd noodig had om verteerd te worden.

Daar volgens de onderzoekingen van BRÜCKE <sup>1)</sup> het pepsingehalte van een vloeistof binnen zekere grenzen

---

<sup>1)</sup> BRÜCKE, Wiener Sitzungsber. Bd. XXXVII 1859. p. 147.

evenredig is aan de snelheid waarmee de verteering in die vloeistof plaats heeft, en door SAHLI <sup>1)</sup> is aangetoond, dat door fibrine meer pepsine uit een vloeistof wordt geabsorbeerd, naarmate die vloeistof meer van dit ferment bevat, mogen we de gevolgtrekking maken dat morgenurine het rijkst is aan pepsine, terwijl de urine, die na den middagmaaltijd wordt geloosd, het minst van dit ferment bevat.

SAHLI, die tot de zelfde resultaten komt, vat zijn bevinding aldus samen:

»Der normale menschliche Harn, enthält beständig Pepsin, in nicht unbeträchtlicher Menge; den grössten Pepsingehalt weist immer der Morgenharn vor dem Frühstück auf, das Minimum fällt stets in die Stunden nach dem Mittagessen.»

Evenals bij diastatisch ferment doet zich ook hier de vraag voor of pepsine, 't welk reeds één maal pepton uit eiwit heeft gevormd, nog onverminderd die functie kan vervullen. Op de volgende wijze meen ik te hebben aangetoond dat ten minste een gedeelte hierdoor onwerkzaam wordt gemaakt.

Wanneer in een vloeistof door de werking van pep-

---

<sup>1)</sup> WALTHER SAHLI, Über das Vorkommen von Pepsin und Trypsin im norm menschl. Harn t a p.



sine en zoutzuur eiwit in peptoon was omgezet, werd in die vloeistof een praecipitaat te weeg gebracht van syntonine, door het vocht te neutraliseren en daarna een spoor azijnzuur toe te voegen, zoodat de reactie even zuur is. (Syntonine lost in verdund azijnzuur niet op). Dat praecipitaat werd vervolgens uitgewasschen en in 0.1 % zoutzuur opgelost. Deze vloeistof bleek dan een uitstekende verteeringsvloeistof voor fibrine te zijn, een bewijs dus dat het pepsine in het syntoninepraecipitaat was overgegaan. Het filtraat van het syntoninepraecipitaat werd op pepsine onderzocht door er fibrine in te leggen. Deze fibrine met zoutzuur in het waterbad geplaatst, verteerde echter niet. Het filtraat bevatte dus geen pepsine.

Wil men dus bij een digestieproef met pepsine onderzoeken of er in de vloeistof nog werkzaam ferment aanwezig is, dan behoeft men slechts het syntonine uit de vloeistof te praecipiteeren. Dit praecipitaat bevat dan het aanwezige ferment.

Ik ging nu op de volgende wijze te werk. In elk van drie kolfjes *a*, *b* en *c* werd gedaan 100 CC zoutzuur van 0.1 % en omstreeks 5 gram vochtig fibrine. Bovendien werd bij *a* gevoegd 1 CC van een 1 % oplossing van WITTE's pepsine, bij *b* 2 CC en bij *c* 3 CC. Alle drie werden nu in de broeistoof (35°C) geplaatst. Toen na 24 uur alles verteerd was, werd uit elke van

de drie porties het (rijkelijk aanwezige) syntonine afgescheiden, waarin volgens het straks gezegde het pepsine bevat moest zijn. Dit praecipitaat werd in zoutzuur 0.1% opgelost en met c. 1 gram fibrine in de broeistoof geplaatst. Na 24 uur was in *a* het fibrine onveranderd gebleven, in *b* gedeeltelijk verteerd, in *c* geheel verteerd. Het van het syntoninepraecipitaat afgefiltreerde vocht had in geen van de drie porties eenige peptoniseerende werking. Herhaaldelijk gedaan gaf deze proef steeds hetzelfde resultaat. M. i. is hier geen andere uitlegging mogelijk dan deze dat bij kleine hoeveelheden pepsine (*a* en *b*) ontwijfelbaar een verzwakking van werkzaamheid is aan te toonen, terwijl bij eenigszins grootere hoeveelheden (*c*) die verzwakking niet merkbaar is, om dezelfde redenen als boven voor het suikervormend ferment ontwikkeld zijn. Ik concludeer dus dat pepsine bij zijne werkzaamheid, zij het dan ook in geringe mate, wordt verbruikt.

v. WITTICH <sup>1)</sup> toonde op een andere wijze aan dat de werkzaamheid van pepsine minder intensief wordt, nadat het eens heeft gewerkt. Hij nam eene oplossing van pepsine en zoutzuur, en voegde fibrine in overmaat toe, zoodat niet alle fibrine verteerd werd. Vervolgens werd de vloeistof van de nog aanwezige fibrine afgelil-

---

<sup>1)</sup> Weitere Mittheilungen, t. a. p.

treerd, en het filtraat verdund. Deze verdunde vloeistof moest dus nog in staat zijn fibrine te verteeren.

Bij al zijn proeven bleek hem dat de werking van het pepsine zeer verzwakt was, en dikwijls geheel uitbleef. Wanneer men het filtraat tot op het dubbele volume verdunde door verdund zoutzuur en de hoeveelheid fibrine bepaalde die nog werd verteerd, dan was deze belangrijk minder dan men zou verwachten.

Verlaat het pepsine met den chymus de maag dan komt het in den dunnen darm. Wij dienen dus na te gaan welke de invloed is van de hier allengs optredende alcalische reactie en van de zich hier uitstortende producten van het pancreas. (Van deze laatsten werd echter alleen de werking van trypsine of pancreatine onderzocht). Om de werking van het peptoniseerend ferment van het pancreas op pepsine na te gaan, nam ik de volgende proef:

Een varkenspancreas werd, nadat het 24 uren had gestaan, fijn gesneden en met water uitgetrokken <sup>1)</sup>. Dit extract, met natrium carbonaat vermengd, zoodat

---

<sup>1)</sup> Het extract van een nog warm pancreas, zelfs van een dier dat in volle digestie is, bevat, zooals bekend is, geen trypsine. Het bevat slechts de moederstof hiervan zymogeen of trypsinogeen, eerst na eenigen tijd gaat deze stof in trypsine over. Evenmin als trypsine zelf in deze stof ooit chemisch zuiver geïsoleerd.

het gehalte van de vloeistof aan  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  1 % bedroeg, werkte zeer sterk peptoniseerend, zoodat het een voldoende hoeveelheid trypsine bevatte.

50 CC van het oorspronkelijke extract werd met een halve gram van WITTE's pepsinum solubile gedurende een half uur in het waterbad op een temperatuur van  $38^\circ$ — $40^\circ$  C gehouden. Vervolgens werd de vloeistof op 0.1 % HCl gebracht en fibrine bijgevoegd. In de broedstoof geplaatst was deze fibrine na een half uur verteerd. Het trypsine had dus het pepsine niet het minst veranderd.

Van grooten invloed is echter de alcaliciteit. Een oplossing van carb. natr. ter sterkte van 1 %, welke ingewerkt had op  $\frac{1}{2}$  gram pepsine, had de peptoniseerende werking van dit laatste zeer verminderd. Eerst na 5 uren had dit pepsine een kleine hoeveelheid fibrine verteerd.

De werking van alcali en trypsine samen op pepsine is nog veel sterker. 50 CC van het pancreasextract werd op 1 % carb. natr. gehalte gebracht. Hierbij werd een half gram pepsine gevoegd, en dit alles een half uur in de broedstoof geplaatst. Dit pepsine, op zijn digestievermogen onderzocht, had in 5 uren nog niets van de bijgevoegde fibrine verteerd.

1 % alcali is voor trypsine de gunstigste conditie om pepton te vormen. In den dunnen darm is de alca-



liciteit echter waarschijnlijk niet zoo hoog. Het is dus ook van belang te weten hoe een geringer gehalte aan carb. natr. werkt.

De werking hiervan was zeer veel minder. Pepsine, dat met 0.25 % opl. carb. natr. in de broedstoof had gestaan, kon nog in 1 uur een hoeveelheid fibrine verteeren. In vereeniging met trypsine werkte deze zwakkere oplossing echter sterker op pepsine. Dit pepsine had meer dan 3 uren noodig om fibrine te verteeren.

Ook KÜHNE <sup>1)</sup> vond dat trypsine in neutrale oplossing niet op pepsine werkt, maar dat het door alcaliën zeer wordt aangetast.

LANGLEY <sup>2)</sup> onderzocht de werking van een oplossing van carb. natr. van 0.1—1 % op het extract van de maagmucosa van een schaap. Een inwerking van 0.1—0.3 % carb. natr. gedurende 21 uren bij een temperatuur van 15.5° C was bijna van geen invloed, veel sterker werkte 0.5 % carb. natr., terwijl 1 % carb. natr. het ferment geheel onwerkzaam maakte. Bij 39° C kon hij pepsine van een konijn in 20 minuten door 1 % carb. natr. oplossing onwerkzaam maken.

---

<sup>1)</sup> Verhandlungen des naturhist. med. Vereins zu Heidelberg. I, 193; 1877.

<sup>2)</sup> J. N. LANGLEY, On the destruction of ferments in the alimentary Canal, Journ. of Physiology, 3.23.

Werd dit pepsine met 0.5 % carb. natr. oplossing behandeld, dan trad eerst na 2 uren verteering van fibrine op.

De werking van 1 % carb. natr. oplossing was dus bij de proeven van LANGLEY sterker dan bij de mijne. Dit zal waarschijnlijk het gevolg daarvan zijn dat wij verschillende pepsinpraeparaten gebruikten.

LANGLEY vond eveneens dat alcali veel sterker op pepsine werkt bij aanwezigheid van trypsine. Een glycerineextract van een hondenpancreas werd met een waterig extract van maagslijmvlies op 0.25 % carb. natr. gebracht, en vervolgens 4½ uur op 39° C gehouden. Dit pepsine had veel meer van zijn werkzaamheid verloren dan pepsine waarop slechts 0.25 % alcali had gewerkt.

Even als bij het diastatisch ferment wenschte ik ook bij pepsine diffusieproeven te doen. De dialysator werd gevuld met 1 % WITTE's pepsineoplossing en 24 uur in gedestilleerd water gezet. Hierna werd de dialysator weggenomen, en in het buitenwater fibrine gelegd. Na 24 uren werd deze fibrine met 30 CC zoutzuur van 0.1 % op digestietemperatuur gebracht.

Tevens werd in de broedstoof geplaatst gewone versehe fibrine met 30 CC zoutzuur van dezelfde sterkte.

Na 8 uren was in geen van beide vloeistoffen fibrine verteerd; er was dus geen pepsine gediffundeerd.

Was dus van deze 1% pepsineoplossing niets gediffundeerd, een ander resultaat kreeg ik toen de zelfde proef werd herhaald met een dubbel zoo sterke oplossing. De fibrine, die toen in het buitenste water had gelegen nadat de dialysator er uit was genomen, werd om 11 uur 's morgens met zoutzuur in het waterbad geplaatst.

Om 11.20 was reeds digestie waar te nemen, terwijl om 12 uur de fibrine reeds zoo goed als verteerd was.

Uit deze proeven mag men dus de gevolgtrekking maken dat pepsine, zij het dan ook bij vrij sterke concentratie, diffundeerbaar is.

In zijne »Weitere Mittheilungen über Verdauungsfermente» bespreekt v. WITTICH ook de diffundeerbaarheid van pepsine, en noemt dit ferment »fast vollkommen indiffusibel. Zelfs wanneer de vloeistof dagen lang op den dialysator had gestaan, vertoonde het buitenste water, wanneer het op den vereischten zuurtegraad was gebracht, geen spoor van peptische werking, terwijl het glycerineextract op den dialysator door het opnemen van water wel troebel werd, maar zijn peptische werking, bij toevoeging van zoutzuur, onverzwakt had behouden.

Zeer snel evenwel, zegt v. WITTICH, dringt pepsine door perkamentpapier, wanneer men het ferment laat

diffundeeren in 0.2 % zoutzuur. Op deze wijze waren enkele minuten voldoende om de zoutzuuroplossing in een zeer werkzame verteeringsvloeistof te veranderen. v. WITTICH verklaart dit door aan te nemen dat het pepsine een in water diffundeerbare verbinding aangaat met het zuur (chloorpepsin-waterstofzuur van SCHMIDT).

Tevens ontdekte v. WITTICH een ander feit bij zijn diffusieproeven. Wanneer hij glycerin-pepsine door den dialysator van GRAHAM in gedestilleerd water liet diffundeeren, waarin een paar vlokken fibrine waren gelegd, dan was wel geen pepsine in het buitenste water aan te toonen, maar de fibrine had eene verandering ondergaan. Werd deze met verdund zoutzuur in de broedstoof geplaatst dan werd zij wel verteerd, en des te sneller naarmate de dialyse langer had geduurd. Hij meent dit te moeten verklaren door aan te nemen dat pepsine ook zonder aanwezigheid van fibrine in het buitenste water in minimale hoeveelheden diffundeert, maar dat door het absorbeerend vermogen van fibrine de diffusie versneld en versterkt wordt.

De resultaten van v. WITTICH zijn m.i. met de mijne in overeenstemming.

Dat pepsine diffundeerbaar is blijkt ook uit zijn proeven, anders toch is het niet te verklaren dat de fibrine, welke in het buitenste water had gelegen, bij toevoeging van zoutzuur binnen het uur verteerde.



Van grooten invloed schijnt echter te zijn de sterkte van de pepsinoplossing, daar bij mijn proeven het pepsine wel diffundeerde uit een 2 % oplossing, niet uit eene van 1 %<sup>1)</sup>. Tevens schijnt de diffusie op te houden wanneer een zeker quantum in het buitenste water is overgegaan. Wordt echter de pepsine gedurende de dialyse steeds weer uit het buitenste water verwijderd, zooals bij de proeven van v. WITTICH geschiedde door het absorbeerend vermogen van de aanwezige fibrine, dan wordt het quantum, waarbij de diffusie ophoudt, niet bereikt, en er kan steeds pepsine uit den dialysator diffundeeren.

Tot geheel andere resultaten komen WOLFHÜGEL en HAMMARSTEN. De eerste<sup>2)</sup> deed diffusieproeven met een glycerine-extract van het fundusgedeelte van de maag, bij een vloeistof die verkregen was door zelfverteering van de maag (fundus) met 0.4 % zoutzuur, of salpe-terzuur, en bij een peptonhoudende vloeistof die pep-

---

<sup>1)</sup> Wanneer ik hier en elders spreek van 1 % (resp. 2 %) pepsineoplossing, dan bedoel ik daarmee steeds een oplossing van 1 gram pepsinum solubile WITTE in 100 CC water. Daar dat praeparaat geen zuiver pepsine is, is natuurlijk het werkelijk pepsinegehalte van zulk een vloeistof beneden (en waarschijnlijk ver beneden) 1 %.

<sup>2)</sup> Dr. GUSTAV WOLFHÜGEL, *Über Pepsin und Fibrinverdauung ohne Pepsin*, PFLÜGER's Archiv. Bd. VII p. 188.

sine bevatte. Nooit kon hij in het diffusaat pepsine aantoonen.

HAMMARSTEN <sup>1)</sup> ontkent ook de diffundeerbaarheid van pepsine ten eenenmale; volgens hem is de aanwezigheid van fibrine in het buitenste water zonder eenigen invloed, terwijl het eveneens onverschillig is of het buitenste water zuur reageert of neutraal is. Deze afwijkende resultaten laten zich m. i. gereedelijk verklaren uit den invloed die, zooals straks is gezegd, wordt uitgeoefend door de concentratie der pepsineoplossing. WOLFFHÜGÉL en HAMMARSTEN werkten waarschijnlijk met zwakkere oplossingen dan WITTICH en ik.

Het pepsine, dat het lichaam met de urine verlaat, stamt òf uit den maaginhoud òf uit het maagslijmvlies. Men kan zich moeilijk voorstellen, dat het ferment van hier uit in het bloed en daarna in de urine overgaat zonder diffundeerbaar te zijn, zoodat m. i. ook de aanwezigheid van pepsine in urine voor de diffundeerbaarheid pleit.

Door KÜHNE <sup>2)</sup> werd pepsine aangetoond in honden-

---

<sup>1)</sup> OLOF HAMMARSTEN, Om pepsinets indiffusibilitet. Referaat in Jahresbericht über die Fortschritte der Thierchemie, 1873, p. 160.

<sup>2)</sup> W. KÜHNE, Ueber die Verbreitung einiger Enzyme im Thierkörper. Verhandl. des naturhist. medic. Vereins zu Heidelberg. 1877, Bd. II, p. 1.

bloed. Door mij werd eveneens hondenbloed op pepsine onderzocht, en tevens wenschte ik na te gaan of vasten op het pepsingehalte van het bloed van invloed is.

Hiertoe werden 2 honden genomen. De eene had gedurende 2 etmalen gevast, de andere eenige uren vóór zijn dood goed gegeten. Van beide werden de carotiden doorgesneden en het uitstroomende bloed opgevangen in 2 Liter alcohol van 95 %.

Na 10 dagen werd de massa afgefiltreerd, en het aan de lucht gedroogde praecipitaat in water opgelost. Van beide waterige oplossingen werd nu de eene helft gekookt, de andere niet. In alle 4 vloeistoffen werd nu fibrine gelegd. Na 24 uren werd deze er uit genomen en met 30 CC zoutzuur van 0.1 % in het waterbad geplaatst. In de ongekookte porties kwam echter evenmin verteering tot stand als in de gekookte.

Het gelukte mij dus niet pepsine in bloed aan te toonen, terwijl men toch moet aannemen dat deze vloeistof dit ferment bevat. Op welke wijze het door KÜHNE werd aangetoond geeft hij niet op. In alle gevallen is het niet te verwonderen dat het moeilijker is dit ferment aan te toonen in bloed dan in urine. In het bloed toch komt het nooit tot een zekere concentratie van pepsine, aangezien de nieren voortdurend urine, en hiermee ferment, afscheiden. Geheel anders is het echter bij de urine; hierin gaat steeds ferment

over, zoodat het absolute gehalte aan pepsine steeds toeneemt.

Uit het voorgaande volgt dus, dat pepsine voor een gedeelte het lichaam verlaat met de urine, een ander gedeelte gaat bij zijn werkzaamheid te gronde (dit is waarschijnlijk slechts een klein gedeelte), terwijl het overige in den dunnen darm, door de ongunstige condities waarin het hier verkeert, onwerkzaam wordt gemaakt.



## TRYPSINE.

---

Aangezien fibrine de eigenschap bezit pepsine uit een vloeistof te absorbeeren, en wij hierin een geschikt middel hebben gevonden om pepsine aan te toonen, werd onderzocht of fibrine zich misschien op dezelfde wijze verhiel tegenover trypsine. Dit bleek niet het geval te zijn.

Fibrine welke eenige dagen in een trypsinhoudende vloeistof had gelegen en, na afgewasschen te zijn, met 1 % carb. natr. oplossing in de broedstoof werd geplaatst, vertoonde niet de minste verteering.

Om dus urine op dit ferment te onderzoeken diende een andere methode te worden gevolgd.

SAHLI ) voegde bij 5 CC urine 10 CC 1 % carb. natr. oplossing en plaatste dit met fibrine in de broed-

---

<sup>1)</sup> PFLÜGER'S Archiv, 1885, Bd. XXXVI, p. 224.

stoof. Uit de verteering der fibrine besloot hij tot aanwezigheid van trypsine.

Om trypsine eenigszins quantitatief te bepalen, maakte hij gebruik van de door HEIDENHAIN <sup>1)</sup> aangegeven methode, die hierop neêr komt dat men om van twee vloeistoffen te bepalen welke het rijkst aan trypsine is, ze op een zelfden graad van alcaliciteit brengt, en nagaat welke van beide het snelst fibrine verteert.

Mijne proeven over het voorkomen van trypsine in urine gaven mij niet het recht tot de aanwezigheid van dit ferment te besluiten.

Verrichtte ik de proeven zooals door SAHLI is aangegeven, dan trad òf geen verteering op, òf de fibrine werd slechts een weinig gearrodeerd, terwijl bijna geen verschil te bespeuren was bij vergelijking met urine die vooraf was gekookt.

Weinig meer resultaat kreeg ik met de methode van alcoholpraecipitatie. Nooit kreeg ik volkomen oplossing van fibrine, terwijl van verschil met gekookte urine weer weinig was te merken.

Ik moet dus in tegenspraak met SAHLI beweren dat trypsine geen normaal urinebestanddeel is.

Toen mijne proeven hierover reeds waren afgelopen verscheen in PFLÜGERS' Archiv <sup>2)</sup> een onderzoek van

<sup>1)</sup> HERMANN, Handbuch der Physiologie, Bd. V.I, p. 187.

<sup>2)</sup> XXXVII, 223.

Dr. H. LEO: »über das Schicksal des Pepsins und Trypsins im Organismus." Wat het voorkomen van pepsine in urine betreft komt hij tot dezelfde resultaten als SAHLI en ik. Doch evenmin als ik kon hij trypsine in normale urine aantoonen. Bovendien onderzocht hij herhaaldelijk faeces op trypsine, doch steeds met negatief resultaat.

Wanneer dus trypsine het lichaam niet verlaat met de urine en evenmin met de faeces, dan is het de vraag: waar blijft het dan?

Drie mogelijkheden doen zich hier voor:

1°. Het gaat uit den darm in het bloed over om ergens elders te worden omgezet.

2°. Het wordt in den darm door de werking van schadelijke stoffen omgezet.

3°. Het wordt in den darm bij zijne werkzaamheid verbruikt.

Om ten aanzien van deze mogelijkheden tot eenige zekerheid te komen is echter niet zoo heel gemakkelijk. Het experimenteeren met trypsine is aan verschillende bezwaren onderhevig. Vooreerst bezitten wij geen geschikt middel om het uit vloeistoffen af te scheiden, zooals wij dat voor het pepsine in het absorbeerende fibrine bezitten. Vooral bij verdunde trypsineoplossingen doet zich dit gebrek gevoelen, en bij het kwalitatief

aantoonen van trypsine zijn het meestal zeer verdunde oplossingen waarmede men werken moet.

Ten anderen (en dit bezwaar weegt vooral niet minder dan het vorige) treedt in de alkalische digestiemengsels met trypsine zeer gemakkelijk rotting op. Dit stoort natuurlijk de proef in hooge mate; men kan door de troebelheid het verloop der digestie minder goed beoordeelen, men krijgt geen heldere filtraten; de rotting zelf kan het eiwit doen verdwijnen, enz. enz. Door de toevoeging van antiseptica ontstaan weer nieuwe complicaties, die het resultaat onzeker maken.

Het bestaan van deze bezwaren moge de magerheid van wat ik verder over trypsine heb mede te deelen eenigermate verontschuldigen.

Ten opzichte van de eerste vraag: Gaat het trypsine in het bloed over? dient men na te gaan of dit ferment diffusibel is. Ik deed dit door een pancreas-extract (van welks krachtig peptoniseerende werkzaamheid ik mij vooraf door een digestieproef had overtuigd) te brengen in een dialysator die in gedestilleerd water stond. Dit water werd dan op trypsine onderzocht door het met fibrine en 1% natriumcarbonaat in de broeistoof te plaatsen. Nimmer was daarin echter eenig spoor van dit ferment aanwezig, ook dan niet als de dialyse  $2 \times 24$  uur geduurd had. De vloeistof



in den dialysator daarentegen verteerde na afloop der dialyse nog even krachtig als te voren.

Dit resultaat pleit dus tegen de diffundeerbaarheid van trypsine. Zeer goed is dit trouwens te rijmen met de afwezigheid dier stof in de urine. Was het trypsine diffusibel, dan zou het allicht meer kans hebben in de urine over te gaan, dan nu het niet diffusibel blijkt te zijn.

De eerste mogelijkheid, dat trypsine uit den darm verdwijnt door resorptie, moet dus, zoo al niet ten eenenmale ontkend, dan toch betwijfeld worden.

Wordt het dan in den darm zelf omgezet en onwerkzaam gemaakt?

Een beslissend antwoord op die vraag, hetzij ontkennend of bevestigend, is op het oogenblik nog niet te geven.

Volgens hetgeen ik hierover experimenteerde is trypsine tegen zuren zeer resistent, veel resistenter dan het pepsine tegen alkalien. Ik gebruikte 0.1 % zoutzuur,  $\frac{1}{2}$  % melkzuur, 1 % melkzuur,  $\frac{1}{3}$  % boterzuur en 1 % boterzuur, liet deze bij 35°  $\frac{1}{2}$ —1 uur op trypsine werken en onderzocht dan het ferment met fibrine en 1 % natriumcarbonaat. In al deze proeven kon ik nimmer eenige vermindering van het digestievermogen aantoonen. Het met zuur behandelde trypsine verteerde even sterk als de niet met zuur behandelde controleproef.

MAYS <sup>1)</sup> kwam tot dergelijke resultaten. Hij vond dat azijnzuur van 1 % zelfs na een werking van 16 uur lang het trypsine nog niet onwerkzaam maakt.

Wanneer daarentegen KÜHNE <sup>2)</sup> en LANGLEY <sup>3)</sup> vonden dat zoutzuur reeds bij een gehalte van 0,05 % het trypsine aantast, dan moet daarbij in aanmerking worden genomen dat zij het zuur gedurende langen tijd (2½ uur en langer) lieten inwerken en ten anderen dat het niet alleen op de relatieve, maar ook op de absolute hoeveelheid van het zuur aankomt, zooals MAYS (t. a. p.) aantoonde. Een groote hoeveelheid zwak zuur zal, bij een gelijke hoeveelheid ferment, even sterk kunnen werken als een geringere hoeveelheid sterker zuur.

Bovendien hebben m. i. voor de vraag die ons hier bezig houdt, n.l.: welke is het lot van het trypsine in den darm? de proeven met zoutzuur slechts een ondergeschikte waarde. Vrij zoutzuur toch zal in den darminhoud alleen kunnen voorkomen in het begin van het duodenum. Verder op zal het spoedig in chloornatrium overgaan, door het natrium der galzure zouten en van het natriumcarbonaat. In den darm kan men

---

<sup>1)</sup> Untersuch. a. d. physiol. Instit. in Heidelberg. III. 378.

<sup>2)</sup> Verhandl. d. naturhist. medic. Vereins in Heidelberg. I. 193.

<sup>3)</sup> Journal of Physiology. III. 23.

verder op alleen verwachten organische zuren, melkzuur, boterzuur, azijnzuur enz. Wanneer het nu van deze is aangetoond, dat zij zelfs in betrekkelijk hooge concentratie (veel hooger dan zij ooit in den darm kunnen voorkomen) en bij langdurige inwerking het trypsine niet aantasten; wanneer bovendien geen andere stoffen in den darm bekend zijn van welke zich een schadelijke invloed op het trypsine laat verwachten, dan blijkt het, dat door dit alles de tweede der straks gestelde mogelijkheden n.l. dat het trypsine door schadelijke stoffen in den darm zou te gronde gaan, veel van hare waarschijnlijkheid verliest.

Rest nu nog de derde mogelijkheid, n.l. dat het trypsine bij zijne werking zelf wordt omgezet en als zoodanig te gronde gaat. Bij het onderzoek hierover ging ik uit van de volgende overweging. Daar het trypsine niet diffusibel is en peptonen daarentegen vrij gemakkelijk diffunderen, zal het door dialyse mogelijk zijn deze beide stoffen van elkaar te scheiden en de in een trypsineoplossing opgehoopte peptonen daaruit te verwijderen.

Ik had nu een glycerine-extract van pancreas dat krachtig peptoniseerend werkte. Hiervan voegde ik 2 CC bij 100 CC 1 % natriumcarbonaat en zette dit met een rijkelijke hoeveelheid fibrine (Ca. 15 grm.) in de broeistoof. Een stukje thymol werd er bijgevoegd om

de rotting tegen te gaan. Na 24 uur was alles verteerd. De vloeistof werd nu 24 uur lang gedialyseerd bij continueele waterverversching. Daardoor werd het grootste deel der peptonen verwijderd, en de mogelijke storende invloed dien deze op de digestie konden uitoefenen, opgeheven. De inhoud van den dialysator werd nu geneutraliseerd, op 1 %  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  gebracht en met 5 gram vochtig fibrine in de broeistoof gezet. Een gelijke hoeveelheid 1 % natriumcarbonaat werd met 2 CC extract en 5 fibrine tot controle er nevens geplaatst. Ik had dus twee vloeistoffen die in alles gelijk waren, behalve dat de eene versch trypsine bevatte, de andere trypsine dat reeds eenmaal gewerkt had. Het bleek nu dat tusschen die beiden in snelheid of intensiteit van digestie geenerlei verschil te bespeuren was.

De proef werd nu herhaald met dit verschil dat in plaats van 2 CC extract 1 CC genomen werd. Ook nu weder hetzelfde resultaat.

Een volgende proef met  $\frac{1}{2}$  CC extract (en kleinere hoeveelheden fibrine dan bij de vorige proeven) gaf hetzelfde. Evenzoo een proef waarbij slechts  $\frac{1}{3}$  CC extract werd genomen en de hoeveelheid trypsine dus zeer gering was. In dit laatste geval verliep de digestie bij het trypsine dat reeds gewerkt had wel iets langzamer dan in de controleproef, doch na 24 uur was in beide vloeistoffen evengoed alles verteerd.



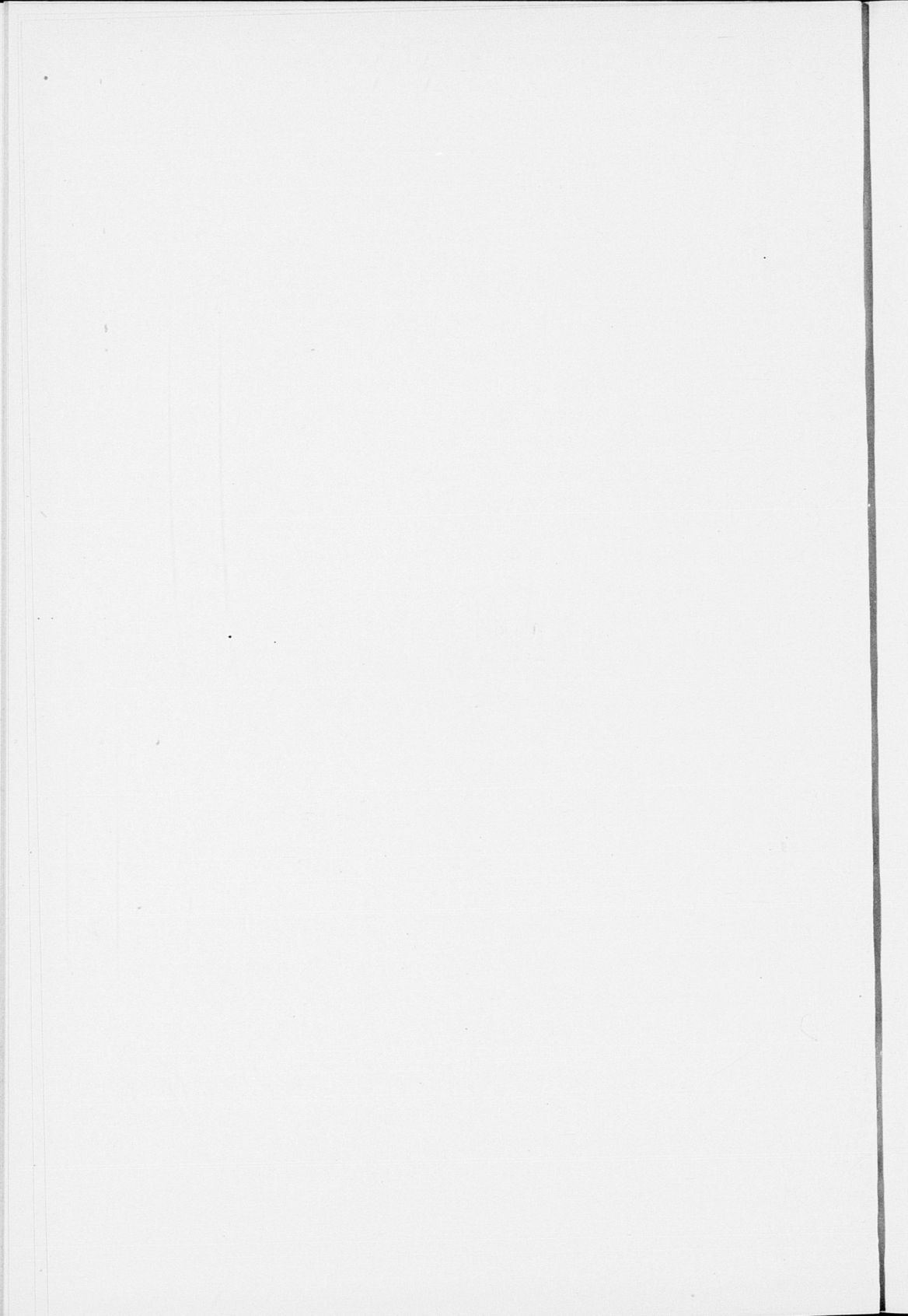
Ik concludeer dus dat trypsine bij zijne werkzaamheid niet in noemenswaarde mate wordt verbruikt.

Resumeerende moet ik dus komen tot een »non liquet''; de vraag naar de lotgevallen van het trypsine is op dit oogenblik nog niet beslissend te beantwoorden.

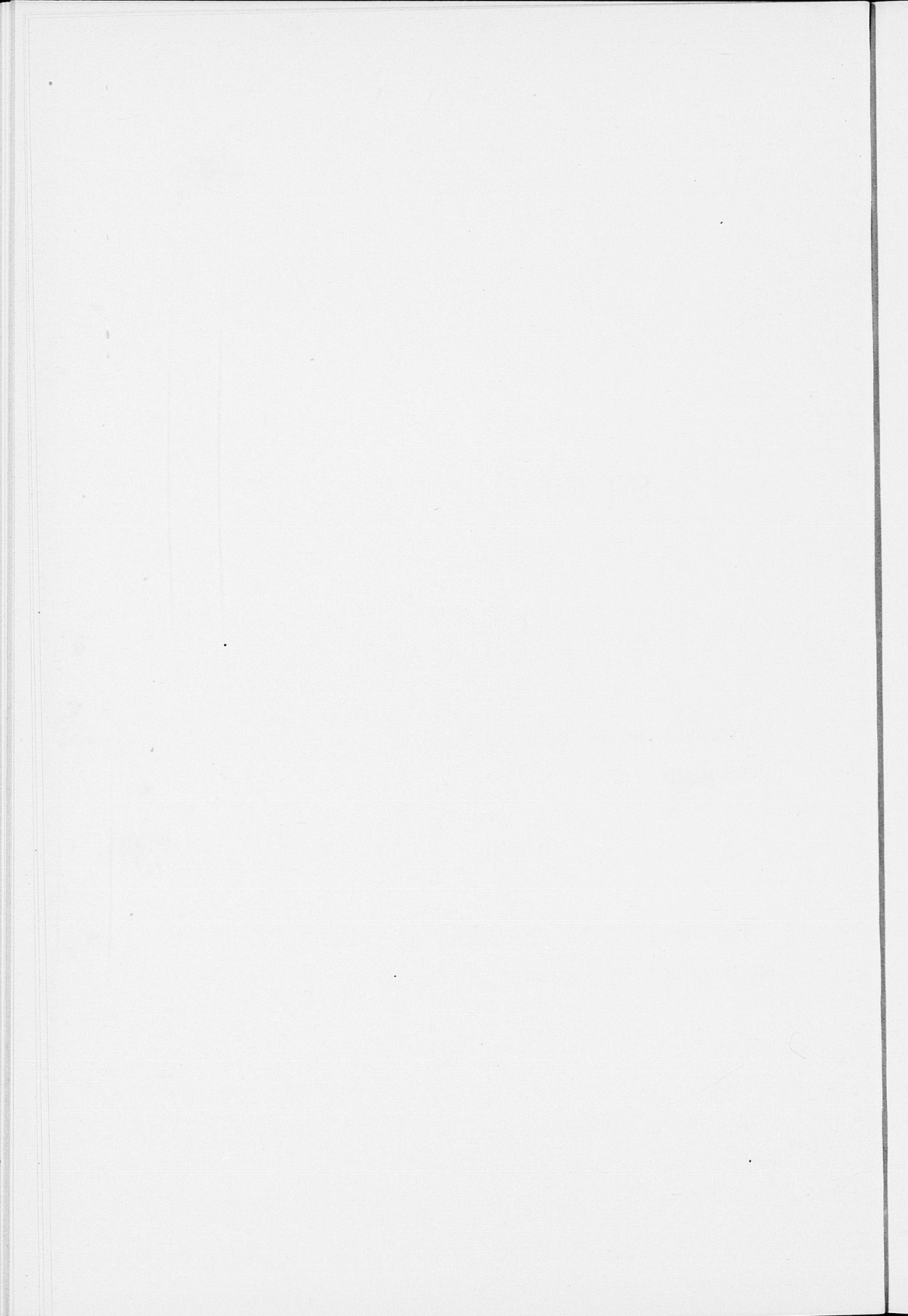
Twee digestiefermenten worden nog in het darmkanaal gevormd, die hier ter sprake zouden kunnen komen, n.l. het vetsplitsend ferment en het lebferment. Ik heb ze buiten onderzoek gelaten om verschillende redenen. Voor het vetsplitsend ferment bestaat nog geen doelmatige methode van extractie. Bovendien zou het onderzoek van zijne werking telkens een quantitatieve bepaling van vrije vetzuren vereischen en daardoor vrij omslachtig worden.

Wat het lebferment betreft gaven voorloopige proeven over het voorkomen van dit ferment in normale urine van volwassenen mij een volslagen negatief resultaat, terwijl ik er niet in slaagde mij voldoende hoeveelheden urine van zuigelingen of zogende dieren te verschaffen.

Dit tot verklaring, waarom ik mijn onderzoek tot diastatisch ferment, pepsine en trypsine beperkt heb.



STELLINGEN.





# STELLINGEN.

---

## I.

Normale faeces bevatten geen diastatisch ferment, pepsine en trypsine.

## II.

De therapeutische aanwending per os van trypsine- en trypsinogeenpraeparaten is irrationeel.

## III.

Ten onrechte beweert KÜHNE dat bij fermentatie geen verbruik van ferment plaats heeft.

## IV.

De suikervormende werking van speeksel is slechts van ondergeschikte physiologische beteekenis.

## V.

Bij croup verdient de locale aanwending van een geconcentreerde papayotinoplossing aanbeveling.

## VI.

Bij verdacht op carcinoma ventriculi onderzoekte men de urine op pepsine.

## VII.

De uitstekende werking van martialia bij chlorose wordt het best door de theorie van BUNGE verklaard.

## VIII.

Labium leporinum opereere men niet in het eerste levensjaar.

## IX.

Van de verschillende methoden voor steensnede is de sectio alta te verkiezen.

## X.

Bij sectio alta verzuime men nooit het gebruik van den rectaal colpeurynter.

## XI.

In vele gevallen is narcose met het mengsel van v. MERING te verkiezen boven chloroformnarcose.

## XII.

Bij Uraemie is de aanwending van nitro-glycerine geïndiceerd.

## XIII.

Hysterie is geene indicatie voor castratie.

## XIV.

Wanneer bij retroflexio uteri pessaria onvoldoende zijn of om andere redenen niet kunnen worden aangewend, verkorte men de ligamenta rotunda volgens de methode van ALEXANDER.

---







