

## Über die Cammidgesche Pankreasreaktion.

Von

C. A. Pekelharing und C. J. C. Van Hoogenhuyze.

(Der Redaktion zugegangen am 22. April 1914.)

Vor zehn Jahren teilte Cammidge mit,<sup>1)</sup> daß aus vorher mit Salzsäure gekochtem menschlichen Harn bisweilen ein, aus feinen, öfters gebogenen, in Rosetten zusammengefügtten Krystallnadeln bestehendes Osazon zu erhalten ist, und zwar aus Harn von an Pankreaserkrankungen leidenden Patienten. Diese Reaktion wäre nach Cammidge ein wertvolles Hilfsmittel bei der oft so schwierigen Diagnose von Pankreasleiden.

Über den Wert der Reaktion für die Klinik sind die Meinungen noch nicht einstimmig. Der eine von uns (V. H.) hat seit längerer Zeit in der hiesigen chirurgischen Klinik eine ziemlich große Zahl von Beobachtungen in bezug hierauf gemacht, welche ihn zur Bestätigung der Cammidgeschen Auffassung geführt haben. Diese Beobachtungen werden an anderer Stelle veröffentlicht werden.

Hier werden wir uns nur mit der Frage beschäftigen, aus welchem Harnbestandteil die Cammidgeschen Krystalle entstehen.

Die Reaktion wurde von uns immer in folgender, von Cammidge vorgeschriebenen Weise<sup>2)</sup> ausgeführt.

20 ccm Harn, nötigenfalls vorher von Eiweiß oder Zucker befreit, wird mit 1 ccm Salzsäure (spezifisches Gewicht 1,16) 10 Minuten auf dem Sandbad gekocht, dann gekühlt und, wenn nötig, mit Wasser wieder auf 20 ccm gebracht. Jetzt wird 4 g Bleicarbonat hinzugesetzt, nach einigen Minuten die Flüssig-

<sup>1)</sup> The Lancet, 1904, S. 782.

<sup>2)</sup> British med. Journal. 1906, S. 1130.

keit nochmals gekühlt, auf einem angefeuchteten Filter filtriert und, nach Zusatz von 4 ccm Bleiessig, wieder filtriert. Das Filtrat wird mit 2 g Natriumsulfat gekocht, gut gekühlt und filtriert. Zu 12 ccm dieses Filtrats wird 0,8 g salzsaures Phenylhydrazin, 2 g Natriumacetat und 1 ccm 50%ige Essigsäure hinzugesetzt. Diese Flüssigkeit wird während 10 Minuten auf dem Sandbad gelinde gekocht und dann heiß filtriert. Bei positivem Ausschlag scheidet sich beim Abkühlen ein flockiger, gelber Niederschlag aus, welcher aus feinen, öfters gebogenen, sich in 33%iger Schwefelsäure leicht lösenden Krystallnadeln besteht.

Da die Reaktion sich nur zeigt, wenn der Harn vorher mit Mineralsäure gekocht worden ist, muß man annehmen, daß das sich ausscheidende Osazon von einem Zucker gebildet wird, welcher im unveränderten Harn nicht vorhanden ist, sondern durch die Hydrolyse irgend eines anderen Harnbestandteiles frei gemacht wird. Dabei hat man wohl in erster Linie an die von Baisch<sup>1)</sup> und dann von Lemaire<sup>2)</sup> mittels Benzoylchlorid und Alkali aus normalem Harn bereitete dextrinartige Substanz zu denken.

Nach Cammidge kann diese Substanz nicht als der Grund der Reaktion betrachtet werden. Er sagt darüber: «a series of careful experiments carried out for the purpose failed to demonstrate that the reaction obtained in pancreatic urines was due to the so-called animal gum from which the reducing substance of normal urine is said to arise.»<sup>3)</sup> Nachdem aber über die hierauf bezüglichen Versuche nichts mehr gesagt wird, kann man dieser Aussprache keine überzeugende Kraft zuerkennen.

Auch Smolenski<sup>4)</sup> hat die Möglichkeit, das Osazon könnte von hydrolysiertem Harndextrin herkommen, erwogen. Es gelang ihm aber nicht, aus einem Harn, welcher starke Cammidgesche Reaktion gab, mittels Benzoylchlorid Dextrin zu bereiten.

<sup>1)</sup> Diese Zeitschrift, Bd. 18, S. 193, Bd. 19, S. 339, Bd. 20, S. 249.

<sup>2)</sup> Ibid., Bd. 21, S. 442.

<sup>3)</sup> The Lancet, 1904, S. 783.

<sup>4)</sup> Diese Zeitschrift, Bd. 60, S. 119.

Er schließt daraus, daß aus seinem Befund hervorgehe, daß «nochmals die Annahme des Vorhandenseins von tierischem Gummi im Harn hinfällig wird». Die Weise, in welcher er den Gummi zu bereiten versuchte, war aber nicht sehr zweckmäßig. Der die durch Verseifung mit Natriumäthylat aus den Benzoylestern frei gemachten Kohlenhydrate enthaltende Alkohol wurde mit Wasser verdünnt, welchem, zur Entfernung der Benzoesäure, ziemlich viel Schwefelsäure zugesetzt werden mußte. Die Lösung wurde mit Barytwasser neutralisiert, filtriert, auf ein kleines Volumen eingeeengt und mit absolutem Alkohol versetzt, so daß sich ein großer Niederschlag von Natriumsulfat bildete, in welchem der, immerhin in kleiner Menge vorhandene, Gummi begreiflicherweise schwer zu finden sein mußte. Außerdem ist es fraglich, ob genug Alkohol zugesetzt wurde, um den Gummi niederzuschlagen. Befolgt man die von Lemaire angegebene Methode, so kann man aus normalem menschlichen Harn immer das dextrinähnliche, in Alkohol schwer lösliche Polysaccharid erhalten. Man hat also keinen Grund anzunehmen, daß in dem von Smolenski untersuchten Harn der Gummi tatsächlich fehlte.

Cambridge<sup>1)</sup> ist später zu der Annahme gelangt, die Krystalle würden das Osazon einer Pentose darstellen, es würde also bei der Hydrolyse des Harns eine Pentose frei werden. Andere, wie Grimbert und Bernier,<sup>2)</sup> Caro und Wörner,<sup>3)</sup> Filippo<sup>4)</sup> sind vielmehr der Ansicht, daß die Muttersubstanz der Krystalle in einer beim Kochen mit Salzsäure gespaltenen Glukuronsäureverbindung zu suchen sei. Wäre aber die eine oder die andere Meinung richtig, so sollte man erwarten, daß es leicht möglich sein würde, in stark reagierendem Harn entweder Pentose oder Glukuronsäure nachzuweisen. Das ist aber unserer Erfahrung nach nicht der Fall. Niemals konnten wir in einem solchen Harn mit Salzsäure und Orcin oder Phloroglucin oder auch Naphthoresorcin eine deutliche Reaktion hervorrufen.

<sup>1)</sup> Proc. Royal Soc., London, Bd. 71, S. 375, 1909.

<sup>2)</sup> Journal de Pharm. et de Chim., 6<sup>e</sup> Sér., Bd. 30, S. 529.

<sup>3)</sup> Berl. klin. Wochenschr., 1909, S. 354.

<sup>4)</sup> Ned. Tijdschr. v. Geneesk., 1910, Bd. 2, S. 2081.

Die Frage, ob das Harndextrin als die Muttersubstanz des von Cammidge gefundenen Osazons betrachtet werden darf, schien uns deshalb einer erneuten Bearbeitung wert.

Erstens haben wir untersucht, ob Harn, welcher die Cammidgesche Reaktion zeigt, mehr Gummi enthält als normaler Harn. Zwar ist an einer einigermaßen genauen Bestimmung des Harndextrins einstweilen nicht zu denken, es wäre aber möglich, daß bei einer immer in derselben Weise stattfindenden Bereitung sich auffallende Unterschiede zeigen würden.

Wir gebrauchten die von Lemaire beschriebene Methode. Nachdem der Harn, durch Zusatz von Natronlauge und Filtration, größtenteils von Erdalkaliphosphaten befreit worden war, wurde derselbe, in der bekannten Weise, mit Benzoylchlorid und Natronlauge geschüttelt. Die Ester wurden abfiltriert, auf dem Filter ausgewaschen, im Vakuum über Schwefelsäure getrocknet und mit Natriumäthylat verseift. Da wir nicht den in dem Alkohol gelösten Zucker, sondern den ungelöst gebliebenen Gummi zu bereiten beabsichtigten, wurde die Flüssigkeit, ohne Säure- oder Wasserzusatz, zentrifugiert. Der Niederschlag wurde in 92%igem Alkohol aufgenommen, wieder abzentrifugiert und dann in Wasser gebracht. Die stark alkalisch reagierende Lösung wurde mit Essigsäure neutralisiert und auf dem Saugfilter durch zusammengepreßten Papierbrei von einer immer ziemlich großen Menge ungelöster Substanz abfiltriert. Zur Lösung des Gummis soll möglichst wenig Wasser gebraucht werden. Sonst wird die Alkoholmenge, welche zugesetzt werden muß, zu groß. Wir setzten das 15fache Volumen 92%igen Alkohols zu. Zur richtigen Ausflockung des Gumminiederschlages war es bisweilen nötig, ein paar Tropfen Chlorcalciumlösung hinzuzufügen. Der Niederschlag wurde dekantiert, einige Male mit 92%igem Alkohol ausgewaschen, filtriert, in wenig Wasser gelöst, von ungelösten Bestandteilen abfiltriert und wieder mit Alkohol gefällt. Schließlich wurde die Substanz mit Äther, dann mit absolutem Alkohol ausgewaschen und über Schwefelsäure getrocknet. Die so erhaltene Substanz erhielt erst nach Kochen mit Mineralsäure das Vermögen, Kupferoxyd in alkalischer Lösung zu reduzieren.

Jetzt stellte es sich heraus, daß Harn, welcher die Cammidgesche Reaktion zeigt, viel mehr Benzoyl ester liefert als normaler Harn. Es ist dabei nicht die Rede von einer einigermaßen genauen quantitativen Bestimmung, nicht nur weil man nicht weiß, ob der Ester jedesmal dieselbe Zusammensetzung hat, sondern auch weil die Benzoyl ester unvermeidlich von aus dem Harn mitgefällten Stoffen verunreinigt sind. Es gelang uns nicht, Mittel zu finden, den Harn vor der Behandlung mit Benzoylchlorid von diesen Stoffen zu befreien. Mit dem von Cammidge dafür empfohlenen Sublimat wird eine nur sehr unvollständige Reinigung erhalten und von Bleiessig und von Mercurinitrat wird auch der Gummi niedergeschlagen. Die Unterschiede zwischen normalem und die Cammidgesche Reaktion gebendem Harn waren aber so beträchtlich, daß deren Bedeutung wohl nicht zu bezweifeln sein dürfte.

Bei zwei völlig gesunden Personen und bei zwei Patienten, deren Harn mit Cammidge einen positiven Ausschlag gab, wurde während einiger Tage der in je 24 Stunden ausgeschiedene Harn gesammelt und für die Bereitung von Benzoyl ester verwendet. Die tägliche Ausbeute von im Vakuum getrocknetem Ester betrug:

I. 2,9 g. 3,4 g. 3,2 g. 2,9 g. 2,7 g. 2,8 g. 3,3 g.

II. 3,0 » 1,7 » 3,9 » 3,9 »

3,06 g täglich durchschnittlich.

bei Patienten mit positiver Reaktion:

I. 11,4 g. 6,6 g. 18,0 g.

II. 9,0 » 11,2 » 8,6 »

10,8 g täglich durchschnittlich.

Hieraus allein darf noch nicht gefolgert werden, daß der Gehalt an Harndextrin bei den Patienten erhöht war, da ja die aus dem Harn erhaltenen Ester Benzoylverbindungen mehrerer Kohlenhydrate sind. Soweit bekannt ist, kommen dabei aber, neben dem Dextrin, nur Glukose und ein Disaccharid, Isomaltose oder wenigstens ein damit sehr nahe verwandter Stoff, beide reduzierende Zuckerarten, in Betracht. Wäre der Gehalt des Harns an diesen Stoffen erhöht, so würde das sich schon bei dem nicht mit Salzsäure gekochten Harn durch erhöhtes reduzierendes Vermögen und durch die Ausscheidung von

Osazonen nach Behandlung mit Phenylhydrazin ergeben. Das ist aber bei Harn, welcher die Reaktion von Cammidge zeigt, im allgemeinen nicht der Fall, insbesondere nicht in den beiden erwähnten Fällen. Es war also als wahrscheinlich zu betrachten, daß die von den Patienten erhaltenen Ester zu einem größeren Teil als die Ester aus normalem Harn Gummi enthalten würden.

Der Gummigehalt der Ester ist aber nur annähernd zu schätzen. Beim wiederholten Auflösen in Wasser, Filtrieren und wieder Fällen mit Alkohol hat man mit unberechenbaren Verlusten zu rechnen und schließlich war die Substanz, wie wir dieselbe für unsere Versuche gebrauchten, immer mehr oder weniger mit anderen, insbesondere anorganischen Bestandteilen verunreinigt. Bei einer möglichst gleichartigen Bereitungsweise wurde aber aus dem Benzoyl ester aus die Cammidgesche Reaktion zeigendem Harn mehr Gummi erhalten wie aus den von normalem Harn herkommenden Estern. So gab 59,2 g im Vakuum über Schwefelsäure getrockneter Ester aus normalem Harn 0,790 g Gummi, also 1,33%, 82,7 g Ester aus Harn, welcher mit Cammidge positiv war, dagegen 2,17 g, also 2,6%.

Wir glauben hieraus also schließen zu dürfen, daß Harn, welcher bei der Reaktion von Cammidge einen positiven Ausschlag gibt, die von Baisch und von Lemaire beschriebene dextrinartige Substanz in größerer Menge enthält als normaler Harn. Jetzt mußte untersucht werden, ob durch Kochen mit Salzsäure diese Substanz derartig verändert wird, daß sie mit Phenylhydrazin dieselben Krystalle liefert, welche bei der Cammidgeschen Reaktion ausgeschieden werden.

Als charakteristische Eigenschaften dieser Krystalle sind von Cammidge angegeben worden: die Form, feine, oft gebogene, in Rosetten gruppierte Nadeln, die Löslichkeit in heißem Wasser und die sehr leichte Löslichkeit in 33%iger Schwefelsäure.

Von der Richtigkeit dieser Angaben haben wir uns überzeugen können. Von Phenylglukosazon unterscheiden sich die Cammidgeschen Krystalle nicht nur durch die Krystallform, sondern in erster Linie durch ihre Löslichkeit in heißem Wasser.

Nicht so scharf aber sind sie von dem Osazon des im Harn vorkommenden, wahrscheinlich als Isomaltose zu betrachtenden Zucker zu unterscheiden. Dieser Zucker liefert mit Phenylhydrazin ein Osazon, welches ebenso in heißem Wasser löslich ist und sich auch in aus Nadeln aufgebauten Rosetten absetzt. Zwar sind diese Nadeln nicht so fein als die Cammidgeschen Krystalle. Wird aber das Cammidgesche Osazon aus heißem Wasser umkrystallisiert, so scheidet es sich meistens in einer Form aus, welche von derjenigen des Isomaltosazons nicht gut zu unterscheiden ist. Der von Lemaire gefundene Schmelzpunkt des Isomaltosazons,  $150^{\circ}$ — $151^{\circ}$  C., weicht aber nicht unbedeutend von demjenigen der Cammidgeschen Krystalle ab. Außerdem, die Isomaltose kommt als solche im Harn vor. Rührte also das von Cammidge entdeckte Osazon von diesem Zucker her, so würde es sich auch aus dem nicht mit Salzsäure gekochten Harn bilden, und das ist nicht der Fall.

In bezug auf den Schmelzpunkt des Osazons gehen die Befunde der verschiedenen Forscher auseinander. Wir fanden in drei Fällen den Schmelzpunkt der dreimal aus heißem Wasser umkrystallisierten Substanz:  $176^{\circ}$ ,  $177^{\circ}$ ,  $173^{\circ}$  C.

Cammidge<sup>1)</sup> fand in 8 Fällen einen nur wenig höheren Schmelzpunkt:  $178^{\circ}$ — $180^{\circ}$  C.

Größer war der Unterschied im Stickstoffgehalt.

Wir fanden dafür in drei, verschiedene Patienten betreffenden Fällen: 11,64%, 10,65% und 12,71%. Jedesmal war das Osazon dreimal aus heißem Wasser umkrystallisiert. Im ersten Fall wurde es bei  $105^{\circ}$  C. getrocknet, in den beiden anderen im Vakuum bei  $60^{\circ}$  C. Die Bestimmung fand nach der Kjeldahlschen Methode statt.

Cammidge dagegen fand nach 8 Fällen, nach der Dumasschen Methode, im Mittel 16,88, wenigstens 16,40, höchstens 17,11% N. Dabei muß aber bemerkt werden, daß Cammidge für die Bestimmung des Stickstoffgehaltes und des Schmelzpunktes Osazone verwendete, welche folgendermaßen bereitet waren. Aus je 4 Liter Harn wurden, nach Kochen mit Salzsäure und Entfernen der Säure mittels Blei, die Kohlen-

<sup>1)</sup> Proc. Royal. Soc. London, 1909, p. 374.

hydrate mit Bleiessig und Ammoniak gefällt. Der Niederschlag wurde mit Schwefelwasserstoff zersetzt, die Lösung noch einmal mit Bleiessig und Ammoniak gefällt, der Niederschlag in etwa 100 ccm Wasser suspendiert, entbleit, und dann wurde die Lösung mit Phenylhydrazin gekocht. Bei dieser Behandlung war also die Konzentration der Kohlenhydrate des Harns etwa 40mal vergrößert, sodaß jetzt auch Glukose und Glukuronsäure, welche ja in jedem Harn enthalten sind, nicht mehr außer Betracht bleiben dürften. Man muß wohl annehmen, daß die, nach der Behandlung mit Phenylhydrazin ausgeschiedenen Krystalle mit Phenylglukosazon, vielleicht auch mit von Glukuronsäure herstammenden Verbindungen verunreinigt waren. Mit einer solchen Verunreinigung braucht man bei der Behandlung von nur mit Salzsäure gekochtem Harn, welcher Glukose und Glukuronsäure nur spurenweise enthält, nicht zu rechnen. Zudem verwendete Cammidge zum Umkrystallisieren des Osazons 10%igen Alkohol, in welchem Phenylglukosazon keineswegs unlöslich ist, während diese Verbindung beim Umkrystallisieren aus heißem Wasser so gut wie vollständig durch Filtration entfernt werden kann. Es kommt uns nicht unmöglich vor, daß die hohen Werte von Cammidge für den Schmelzpunkt und zumal für den Stickstoffgehalt gefunden, derartigen Verunreinigungen zugeschrieben werden dürften. Vielleicht können in derselben Weise auch die von Cammidge beobachteten positiven Phloroglucin- und Orcinreaktionen erklärt werden. Wie Grimbert und Bernier fanden, wird bei der vorangehenden Behandlung mit Bleicarbonat und basischem Bleiacetat die Glukuronsäure nicht oder sehr unvollständig gefällt. Dieser Stoff muß also wohl in dem mit Bleiessig und Ammoniak hervorgerufenen Niederschlag enthalten gewesen sein. Und eben mit den in relativ wenig Wasser gelösten Bestandteilen dieses Niederschlags erhielt Cammidge die Reaktionen, welche ihn zur Annahme des Vorhandenseins von Pentosen veranlaßten, ebensogut aber von Glukuronsäure herrühren könnten.

Anfangs schlugen unsere Versuche, aus dem in der beschriebenen Weise aus Harn bereiteten Gummi Krystalle wie



die von Cammidge beschriebenen zu erhalten, fehl. Der Gummi wurde in 1%iger HCl gelöst und gekocht. Die Lösung wurde dann, entweder mit Natronlauge oder mit Natriumacetat, von Salzsäure befreit und mit salzsaurem Phenylhydrazin und Natriumacetat gekocht. Dann setzte sich aber auch nach Abkühlung kein Osazon ab. Nur in zwei Fällen, in welchen die salzsaure Lösung des Gummis in genau derselben Weise behandelt wurde, als von Cammidge für Harn angegeben ist, bildeten sich nach der Abkühlung einzelne gelbe Nadeln, in zwei anderen Fällen aber war bei derselben Behandlung von der Bildung eines Osazons nichts zu finden. Wir versuchten die Hydrolyse vorsichtiger stattfinden zu lassen durch Kochen des Gummis, statt in Salzsäure, in 1%iger Monochloressigsäure, auch dann aber bildete sich kein Osazon. In der Absicht, zu untersuchen, ob vielleicht beim Kochen mit Säure die aus dem Gummi gebildeten reduzierenden Stoffe bald weiter zersetzt wurden, haben wir wiederholte Male das Reduktionsvermögen der Lösung nach kürzerem oder längerem Kochen mit Salzsäure oder mit Monochloressigsäure, nach der Methode von Schoorl,<sup>1)</sup> oder nach der Methode von Bertrand, bestimmt. Dabei stellte es sich heraus, daß die Reduktion nach einer Viertel-, höchstens einer halben Stunde Kochen im Wasserbad ihr Maximum erreicht hatte und erst abzunehmen anfang, wenn das Kochen länger als zwei Stunden fortgesetzt wurde. Aus dem Gummi werden also beim Kochen mit Säure reduzierende Stoffe gebildet, welche, in der gewöhnlichen Weise mit Phenylhydrazin behandelt, kein Osazon liefern.

Es mußte aber an die Möglichkeit gedacht werden, daß bei der Cammidgeschen Reaktion das Harndextrin nur unvollständig hydrolysiert wird. Es könnte sein, daß andere Harnbestandteile die Wirkung der Säure hinderten. Umsomehr war diese Möglichkeit in Betracht zu ziehen, da der Stickstoffgehalt des aus Harn erhaltenen Osazons, in unseren Bestimmungen, wenn auch die Übereinstimmung der drei erhaltenen Werte ungenügend war, im Mittel 11,66%, sich mehr demjenigen eines

<sup>1)</sup> Zeitschr. f. angewandte Chemie, 1899, S. 633.

Hexobiosazons, 10,77%, als dem Stickstoffgehalt eines Osazons eines Monosaccharids, 15,64%, näherte.

Tatsächlich wurden gelbe Krystallnadeln erhalten, wenn vor dem Kochen der Lösung des Gummis in 1%iger Salzsäure, NaCl (1,5%),  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  (0,44%) oder ein Gemenge beider Salze hinzugesetzt war, etwa in der Konzentration, in welcher diese Salze im Harn vorkommen. Auch dann aber gelang es nicht immer, ein Osazon hervorzurufen, und niemals war die Menge davon so groß als nach der Menge des verwendeten Gummis erwartet werden dürfte. Wenn aber eine Lösung von 100 bis 200 mg Gummi in 10 ccm Wasser mit dem gleichen Volumen eines Harns vermischt wurde, welcher mit der Cammidge-schen Reaktion einen negativen Ausschlag gab, und wenn dann dieses Gemisch nach der Cammidge-schen Methode behandelt wurde, dann bildete sich ausnahmslos nach Abkühlung ein reichlicher Niederschlag von Krystallen, welche völlig, auch in bezug auf den Schmelzpunkt, mit denjenigen übereinstimmten, welche aus dem Harn von Pankreaskranken erhalten werden. Viermal wurde der Schmelzpunkt des dreimal aus heißem Wasser umkrystallisierten Osazons bestimmt. Einmal wurde aus Harn eines Patienten herkommender Gummi für die Reaktion gebraucht, die anderen drei Male wurde aus normalem Harn bereiteter Gummi normalem Harn zugesetzt. Im ersten Fall schmolz das Osazon bei  $176^\circ$ , in den anderen drei Fällen bei  $175^\circ$ ,  $177^\circ$  und  $175^\circ$  C.

Aus unseren Befunden geht also hervor, daß die in normalem menschlichen Harn vorkommende dextrinartige Substanz, in Harn gelöst, durch Kochen mit verdünnter Salzsäure derartig verändert wird, daß daraus mit Phenylhydrazin die von Cammidge beschriebenen Krystalle gebildet werden können. Es ist also verständlich, daß bei der Anwendung der Cammidge-schen Reaktion auf normalen Harn bisweilen einzelne der von ihm beschriebenen Krystalle gefunden werden können, in derselben Weise, als aus normalem Harn bei sorgfältiger Untersuchung einzelne Krystalle von Phenylglukosazon zu erhalten sind. Ein zweifellos positiver Ausschlag der Cammidge-schen Reaktion aber, wenn der gelbe, sich beim Abkühlen absetzende

Niederschlag sofort auffällt, zeigt sich nur dann, wenn der Harn die dextrinartige Substanz in abnormal großer Menge enthält.

Erst weitere Forschung wird eine genauere Kenntnis dieser Substanz ermöglichen. Die Bereitung ist umständlich und die Reinigung geht mit großen Verlusten einher. Wir mußten die von uns bereiteten Präparate für unsere Versuche gebrauchen und waren infolgedessen noch nicht imstande, die Substanz in genügender Menge analysieren herzustellen. So viel kann aber, glauben wir, schon gesagt werden, daß die Substanz nicht den für Pentosane charakteristischen Merkmalen genügt. Mit Orcin und Salzsäure gibt sie eine rote Farbe, ohne irgend eine Spur einer blauen oder grünen Nuance. Der Farbstoff löst sich in Amylalkohol und zeigt einen Absorptionsstreifen, nicht wie Pentose zwischen C und D, sondern rechts von D. Mit Phloroglucin gibt sie eine braunrote Farbe. Auch dieser Farbstoff löst sich in Amylalkohol und gibt einen Absorptionsstreifen gerade auf D, nicht zwischen D und E. Mit Naphthoresorcin entsteht kein in Äther löslicher Farbstoff. Der Gummi ist also auch nicht als eine Glukuronsäureverbindung zu betrachten. Unsere oben mitgeteilten Ergebnisse der Stickstoffbestimmung des Osazons geben vielmehr Veranlassung, das Harndextrin als zu den Polysacchariden mit einem Multiplum von sechs Kohlenstoffatomen gehörend zu betrachten.

Dextrinurie — so könnte man einstweilen den Zustand, bei welchem der Harn die Cammidgesche Reaktion zeigt, bezeichnen — kann auch bei gesunden Personen durch übermäßigen Zuckergebrauch hervorgerufen werden, wie 1910 in Wien beim Physiologenkongreß von Willheim mitgeteilt worden ist. Er fand, daß die Reaktion nach dem Gebrauch von 50 g Dextrose oder Lävulose einen positiven Ausfall gab.

Unsere erste hierauf bezügliche Beobachtung wurde zufälligerweise gemacht. Eine gesunde Person hatte zu anderen Versuchszwecken 100 g sehr süß schmeckende Reiskleie aufgenommen und entleerte dann einen Harn, aus welchem das Cammidgesche Osazon in reichlicher Menge bereit werden konnte. Der Schmelzpunkt des dreimal aus heißem Wasser umkrystallisierten Osazons war  $177^{\circ}$  C.

Dann wurde bei derselben Person, die bei gewöhnlicher Nahrung vollkommen normalen Harn ausschied, ein Versuch mit Rohrzucker gemacht. Während vier Tagen wurden täglich je 175 g Rohrzucker in einer Dosis eingenommen. Am ersten Tag wurde schon nach einigen Stunden die Cammidgesche Reaktion positiv gefunden. Nach 20 Stunden war sie verschwunden. In den ersten drei Tagen zeigte sich keine Spur von Glukosurie. Erst am vierten Tag gab der Harn mit Nylanderscher Lösung eine schwache Reduktion. Die Menge des Zuckers war aber so gering, daß aus dem Harn, vor dem Kochen mit Salzsäure, mit Phenylhydrazin kein ohne Zentrifugieren bemerkbares Osazon erhalten wurde. Jeden Tag wurde der Harn von 24 Stunden gesammelt und, nachdem nur die für die Reaktionen erforderlichen kleinen Mengen entnommen waren, zum Bereiten der Benzoyl ester verwendet. Am ersten Tag wurde 5,4 g, am zweiten 8,8 g, am dritten 10 g und am vierten 14,6 g trockener Ester erhalten. Aus dem gesamten Ester wurde in der gewöhnlichen Weise Gummi bereitet.

Der Schmelzpunkt der unmittelbar aus dem Harn bereiteten und gereinigten Osazonkrystalle war  $175^{\circ}$  C. Der Gummi lieferte, nach dem Kochen mit Salzsäure in normalem Harn, ein völlig den Cammidgeschen Krystallen entsprechendes Osazon, welches bei  $177^{\circ}$  C. schmolz.

Der Befund, daß übermäßige Zuckerzufuhr beim gesunden Menschen, noch bevor eine Spur von Glukosurie auftritt, Dextrinurie hervorruft, scheint wohl in guter Übereinstimmung zu sein mit der Beobachtung, daß bei Krankheiten des Pankreas, welche nicht so weit gehen, daß sie Diabetes verursachen, die Cammidgesche Reaktion positiv ausfällt.

In dieser Hinsicht ist es auch wohl nicht ohne Interesse, daß bei der klinischen Untersuchung drei Fälle beobachtet wurden, in welchen der Harn viel Zucker enthielt und, nach Vergärung des Zuckers, keine Cammidgeschen Krystalle lieferte. In allen diesen drei Fällen stellte es sich bei der Leichenöffnung heraus, daß das Pankreas nahezu völlig von Karzinom zerstört worden war.

Die Möglichkeit scheint also nicht ausgeschlossen zu sein, daß das Symptom der Dextrinurie für die weitere Er-

forschung des Kohlenhydratstoffwechsels im Tierkörper fruchtbar zu machen sein wird.

Nachdem es sich herausgestellt hat, daß die Cammidgesche Reaktion auf einem vermehrten Gummigehalt des Harns beruht, wird diese Reaktion, für klinische Zwecke, vielleicht durch eine andere, einfachere Untersuchungsmethode zu ersetzen sein.

Die reduzierende Kraft des Harns wird bekanntlich durch Kochen mit Salzsäure erhöht. Diese Erhöhung muß bei einem größeren Gehalt des Harns an Gummi, *ceteris paribus*, größer gefunden werden.

Die Schoorlsche Methode zur Bestimmung der Reduktion, nach welcher der Harn mit Übermaß von Fehlingscher Lösung gekocht und dann das nicht reduzierte Kupferoxyd durch Zusatz von Jodnatrium und Schwefelsäure und Titration des freigemachten Jods mittels Thiosulfat bestimmt wird, ist bei unverändertem Harn recht gut brauchbar, liefert aber Schwierigkeiten bei dem durch Kochen mit Salzsäure dunkel gewordenen Harn. Der Farbenumschlag des vom Jod geblauten Amylum ist dann nicht mit genügender Schärfe zu beobachten. Sehr gut aber ist auch in der braun gefärbten Lösung das Verschwinden der blauen Farbe festzustellen beim Gebrauch der Bangschen Methode, nach welcher das nicht reduzierte Kupferoxyd, bei Anwesenheit von Rhodannatrium, mit salzsaurem Hydroxylamin titriert wird.

Mit dieser Methode haben wir bei 15 verschiedenen Harnen Bestimmungen ausgeführt, in der Weise, daß 20 ccm Harn mit 1 ccm HCl (spez. Gew. 1,16) 10 Minuten lang auf dem Sandbad gekocht, dann abgekühlt, neutralisiert und mit Wasser wieder auf 20 ccm gebracht wurden. Von dem unveränderten Harn und von dem mit Säure gekochten wurden dann je 10 ccm zur Titration nach Bang verwendet. Auch wurde von jedem Harn eine Probe nach Cammidge behandelt. Falls die Reaktion positiv ausfiel, wurde, zur besseren Beurteilung der Intensität, die Flüssigkeit in einem graduierten Röhrchen zentrifugiert, bis das Volumen des Niederschlages unverändert blieb. In fünf positiven Fällen schwankte das

Volumen des Osazons zwischen 0,1 und 0,3 ccm, die Erhöhung der Reduktion zwischen 2,6 und 6,4 (ausgedrückt in mg Glukose). In den 10 Fällen, in welchen die Cammidgesche Reaktion negativ ausfiel, war die Erhöhung der Reduktion immer weniger als 2 mg Glukose entsprechend.

Selbstverständlich müssen diese Bestimmungen bei einer großen Zahl von Harnen wiederholt werden, bevor es angebracht sein wird, sich über das Verhältnis zwischen der Verstärkung der Reduktion nach Kochen mit Salzsäure und dem Ausfall der Cammidgeschen Reaktion mit einiger Bestimmtheit auszusprechen. Wahrscheinlich aber wird es möglich sein, eine Grenze der Reduktionszunahme zu finden, unterhalb welcher man auf die Ausführung der ziemlich umständlichen Cammidgeschen Reaktion verzichten darf. Bei einer größeren Zunahme wäre der Grad derselben genauer anzugeben, als es durch Schätzung der Menge des ausgeschiedenen Osazons möglich ist.

---