

# Trypsin und Erepsin.

Von

Otto Cohnheim.

(Aus dem physiologischen Institut Heidelberg.)

(Der Redaction zugegangen am 1. Juli 1902.)

Die beiden eben erschienenen Arbeiten von Salaskin<sup>1)</sup> und von Kutscher und Seemann<sup>2)</sup> geben mir willkommene Gelegenheit, mich über die Grösse der Wirksamkeit des Erepsins und damit über seine biologische Bedeutung zu äussern. Beide Autoren haben Erepsin in dem secernirten Darmsaft des Hundes gefunden, wie es kurz vorher schon Hamburger und Hekma<sup>3)</sup> in dem des Menschen gefunden hatten. Damit ist die Neumeister'sche<sup>4)</sup> Angabe, dass der Darminhalt verdauender Thiere Pepton zerstört, bestätigt und die Secretion des Erepsins bewiesen worden.

Aber das secernirte Erepsin wirkte schwächer als das von mir aus der Schleimhaut dargestellte. Das ist kein Wunder. Denn wenn wir auch von dem Magensaft und dem Pankreassaft wissen — ich habe es auch für das Lebersecret der Octopoden kürzlich beschrieben<sup>5)</sup> —, dass sie besser wirken, als die betreffenden Organextracte, so gilt das nicht von dem Dünndarm, der neben seiner verdauenden Fähigkeit vor Allem auch resorbirt. Im Dünndarm kommen die betreffenden Körper nicht nur ausserhalb der Zellen mit deren Secreten in Berührung, sondern sie treten durch die Zellen hindurch und können auf diesem Wege die intensivste Einwirkung erfahren. So wissen wir,<sup>6)</sup> dass der Rohrzucker

1) S. Salaskin, Zeitschr. f. phys. Chemie, Bd. XXXV, S. 419, 1902.

2) F. Kutscher und J. Seemann, Zeitschr. f. phys. Chemie, Bd. XXXV, S. 432, 1902.

3) J. H. Hamburger und J. Hekma, On the intestinal Juice of Man, Koninkl. Akad. van Wetenschappen te Amsterdam, 1902, S. 733.

4) R. Neumeister, Zeitschr. f. Biol., Bd. 27, S. 335, 1890.

5) O. Cohnheim, Zeitschr. f. phys. Chemie, Bd. XXXV, S. 396, 1902.

6) K. Miura, Zeitschr. f. Biologie, Bd. 32, S. 279, 1895. Dasselbst auch die frühere Litteratur.

der Nahrung ganz oder überwiegend durch das Invertin des Dünndarms gespalten wird, und trotzdem fand Röhmann<sup>1)</sup> das Secret des Dünndarms weniger wirksam als seinen Schleimhautextract. Dasselbe fand ich constant bei dem Holothuriendarm:<sup>2)</sup> den Thieren fehlt jedes andere Verdauungsorgan ausser dem Dünndarm, und auch hier war stets der Darminhalt unvergleichlich weniger wirksam als die Extracte der Darmwand. Ich habe schon früher einmal, bei Gelegenheit der Sauerstoffversorgung im Experiment, auf die Besonderheiten des flächenhaft ausgebreiteten Dünndarmes gegenüber den massenhaft angeordneten Organen, wie etwa dem Pankreas, hingewiesen.<sup>3)</sup> In der vorliegenden Frage kommt noch die Eigenschaft des Dünndarmes als Resorptionsorgan hinzu. Von den Fermenten des Dünndarmes braucht nur ein Theil extracellulär zu wirken, die Hauptwirkung kann bei dem Durchtritte der Substanzen, hier des Peptons, durch die Zellen erfolgen. Dass dem so ist, dafür spricht der constante Gehalt der Darmschleimhaut eines verdauenden Thieres an Pepton, wie ihn Hofmeister<sup>4)</sup> und Neumeister<sup>5)</sup> beschrieben haben, und von dem ich mich bei Gelegenheit der unten zu besprechenden Versuche wiederholt überzeugen konnte. Wenn man die Darmschleimhaut eines verdauenden Thieres schnell mit siedender, schwach angesäuerter Kochsalzlösung — zur sicheren Coagulation des Eiweisses — extrahirt, so erhält man im Filtrat in der Regel eine schwache, aber unverkennbare Biuretreaction.

Da also das Erepsin neben seinem jetzt nachgewiesenen Vorkommen im Darmlumen auch intracellulär wirken kann und, wie bestimmt anzunehmen ist, auch wirklich wirkt, so kann man aus der geringen im Darmsaft vorhandenen Menge keinen Schluss auf die Verhältnisse im Leben ziehen. Kutscher

1) F. Röhmann, Verhandl. des V. internat. Physiologencongresses zu Turin, 1901.

2) O. Cohnheim, Zeitschr. f. phys. Chemie, Bd. XXXIII, S. 9, 1901.

3) O. Cohnheim, Zeitschr. f. Biologie, Bd. 38, S. 419, 1899.

4) F. Hofmeister, Zeitschr. f. phys. Chemie, Bd. V, S. 127, 1881.

5) R. Neumeister, Zeitschr. f. Biologie, Bd. 24, S. 272, 1888.

und Seemann berufen sich zur Begründung ihrer Ansicht, dass dem Trypsin die grössere Bedeutung als dem Erepsin zufalle, denn auch weiterhin auf einen Resorptionsversuch, bei dem sie das Auftreten von krystallinischen Spaltungsprodukten bei der Einführung von Deuteroalbumose in eine abgebundene Schlinge vermissten. Der Versuch kann indessen nichts beweisen, da die Darmschlinge nicht normal war. Wenn eine resorbirbare Lösung, wie dies eine Albumosenlösung ja ist, in  $4\frac{1}{2}$  Stunden nicht resorbirt worden ist, sondern sich sogar von 250 auf 300 cem vermehrt hat, so war das Epithel dieser Schlinge aus irgend einem Grunde schwer geschädigt. Wer häufiger solche Schlingenversuche angestellt hat und weiss, wie gross dabei die Tücke des Objects sein kann, wird sich über irgend ein Unglück nicht wundern, das bei dem Versuche passirt sein muss. Ich will demgegenüber aus der Resorptions-Litteratur, die sich ja meist mit Fragen aus einem ganz anderen Gebiete beschäftigt, eine Reihe von Angaben zusammenstellen, die zeigen, wie grosse Mengen von Pepton und Albumosen aus einer derartig isolirten normalen Schlinge resorbirt werden können.

In einem Versuche von Voit und Bauer<sup>1)</sup> wurden in 4 Stunden bei einer Katze aus einer Darmschlinge von 40 cm. Länge 0,856 g Pepton (entstanden durch 60stündige Verdauung von Hühnereiweiss mit Pepsinsalzsäure) resorbirt. Friedländer<sup>2)</sup> berichtet über 4 Versuche von je 4 Stunden Dauer bei kleinen Hunden: von Grübler's Pepton (Pepsin-Pepton und Deuteroalbumosen) wurden aus einer Schlinge von 60–70 cm Länge 1,75 resp. 1,665 g resorbirt, von Witte-Pepton 1,435 g aus einer Schlinge von 45 cm Länge, von Somatose 1,42 g aus einer solchen von 40 cm Länge. Noch weit höhere Resorptionsgrössen fand Weymouth-Reid:<sup>3)</sup> aus Schlingen von 30–60 cm Länge sah er in 15 Minuten 0,3–0,5 g Pepton verschwinden. Und diese Zahlen sind noch nicht das Maximum dessen, was der Dünndarm zu leisten vermag, da diese Schlingen-

1) C. Voit und J. Bauer, Zeitschr. f. Biologie, Bd. 5, S. 536, 1869.

2) G. Friedländer, Zeitschr. f. Biologie, Bd. 33, S. 264, 1896.

3) Weymouth-Reid, Philosophical Transactions, Ser. B., Bd. 192, S. 211, 1900.

versuche immerhin eine gewisse Schädigung des resorbirenden Epithels bedeuten. In einer Vellafistel, die besser resorbirt,<sup>1)</sup> fand Röhm ann,<sup>2)</sup> dass in einer Stunde von einer Schlinge von 20 cm Länge 1,77 g Grübler's Pepton resorbirt wurden. Da der Darm 287 cm lang war, würde unter der Voraussetzung gleichmässiger Resorption die durch den ganzen Darm in 1—2 Stunden resorbirte Menge zur Deckung des Tagesbedarfs dieses Hundes hinreichen.

Ich habe dann noch zwei eigene Resorptionsversuche an isolirten Schlingen gemacht, mit dem nach den obigen Angaben zu erwartenden Resultat. Zur Resorption benutzte ich die Lösung von Pepsin-Pepton (und Albumosen), die ich bei den Versuchen an Octopoden verwendet hatte.<sup>3)</sup> Die beiden Hunde waren junge Thierchen von etwa 1800 g Gewicht. Beim 1. Versuche öffnete ich die Bauchhöhle in Narcose, isolirte eine Dünndarmschlinge von 50 cm aus der Mitte des Darmes, spülte sie gut aus und füllte sie mit 39 cem der Peptonlösung, die 0,49 g N (nach Kjeldahl bestimmt) enthielt. Nach einer Stunde wurde die Schlinge herausgeholt: sie enthielt 21 cem mit 0,169 g N, wovon 0,157 g nicht coagulirbar waren. Die Schlinge wurde aufgeschnitten und gründlich abgospült: das Spülwasser enthielt 0,037 g N. Also sind  $0,49 - (0,157 + 0,037)$  g = 0,296 g N resorbirt. Der restirende Dünndarm maass 95 cm, sodass von dem ganzen Darm in einer Stunde mehr als 0,8 g N resorbirt worden wären, d. h. nahezu oder ganz der Tagesbedarf des Thierchens. Noch grösser war die Resorption bei dem 2. Versuch, bei dem der Hund durch ein Verschen bei der Narcose 20 Minuten nach Beginn des Versuches starb. Trotzdem war der Inhalt der 65 cm langen Schlinge (der Rest des Darmes maass 128 cm) von 40 cem mit 0,67 g N auf 29 cem mit 0,366 g N gesunken; der N des Spülwassers wurde nicht bestimmt. Aber selbst wenn man ihn hoch rechnet, sind in 20 Minuten 0,2 g N von dem Darm aufgenommen werden. Selbst wenn der Rest des Darmes

1) O. Cohnheim, Zeitschr. f. Biologie, Bd. 37, S. 451, 1898.

2) F. Röhm ann, Pflüger's Archiv, Bd. 41, S. 411, 1887.

3) O. Cohnheim, Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. XXXV, S. 419, 1902.

schlechter resorbirt hätte, würde der Tagesbedarf des Hündchens in einer Stunde voll gedeckt werden können.

Nun stimmen aber Kutscher und Seemann in der Hauptfrage völlig mit mir überein, indem auch sie annehmen, dass alles Eiweiss vor oder bei seiner Resorption in seine Bausteine, die krystallinischen Spaltungsprodukte, zerlegt wird. Da nun die ausgespülte Schlinge nur Spuren, die Vellafisteln noch weniger Trypsin enthalten, muss die Zerlegung der Peptone hier allein durch das Erepsin erfolgt sein, dessen Wirkung also gross genug ist, um die erforderliche Zerlegung der Pepsin-Peptone allein, ohne Zuhülfenahme des Trypsins, zu vollbringen.

Mehr als Spuren von Trypsin haben aber weder die früheren Untersucher, noch Kutscher und Seemann in dem Secret des Dünndarms aufzufinden vermocht; auch bei Salaskin ist in Versuch 3 und 4 eine derartige, höchst unbedeutende Trypsinwirkung zu ersehen, in Versuch 2 fehlt sie ganz. Denn als spurweise Wirkung muss man es wohl bezeichnen, wenn der Darmsaft in 5—15 Tagen eine Fibrinflocke nur anzugreifen, nicht aber aufzulösen vermag. Woher diese Spuren stammen, ob aus Bakterien, ob aus Leucocyten, oder ob es «Fermentschlacken»<sup>1)</sup> sind, wie sie auch im Harn und im Blut zur Beobachtung kommen, muss dahingestellt bleiben. Eine physiologische Bedeutung kommt ihnen so wenig zu, wie der neuerdings von Langstein<sup>2)</sup> u. A. beschriebenen Bildung von Leucin u. s. w., durch ungereinigtes Pepsin bei übermässig langer Versuchsdauer. In der Schleimhaut eines verdauenden Thieres ist etwas mehr Trypsin vorhanden, und durch dieses wurde in dem Versuch von Kutscher und Seemann die Selbstverdauung der Darmschleimhaut bewirkt; da der Versuch 56 Tage dauerte, brauchen die Trypsinmengen, die das Eiweiss in Lösung brachten, freilich auch nur klein gewesen zu sein.

1) F. Helwes, Pflüger's Arch. Bd. 43, S. 384, 1888. — Boas, Zeitschr. f. klin. Medicin. Bd. 14, S. 249, 1888.

2) L. Langstein, Hofmeister's Beiträge Bd. 1, S. 507. — Bd. 2, S. 229, 1902.

Wenn aber Kutscher und Seemann daraufhin das Erepsin mit den Fermenten der Autolyse zusammenstellen, so haben sie nicht bedacht, dass das vom Trypsin durch fractionirte Fällung mit Ammonsulfat befreite Erepsin die Eiweisskörper der Darmschleimhaut gar nicht angreift. Ich habe in meiner 2. Mittheilung (Zeitschr. f. physiol. Chem. XXXV, S. 139) ganz ausdrücklich darauf hingewiesen, dass trypsinfreies Erepsin die Eiweisskörper der Darmschleimhaut in sechs Wochen gar nicht löst, sich also von dem eiweisslösenden Trypsin und den ebenfalls eiweisslösenden Fermenten der Selbstverdauung dadurch scharf unterscheidet. Da Kutscher und Seemann nicht eine gereinigte Erepsinlösung, sondern die Darmschleimhaut mit allen ihren Fermenten benutzt haben, können sie auch aus dem Auftreten oder Fehlen der Spaltungsprodukte keine sicheren Schlüsse ziehen. Ich habe gezeigt, dass durch Erepsin aus einem bekannten Eiweisskörper nicht mehr Ammoniak gebildet wird, als durch die Säurespaltung; Kutscher und Seemann haben übrigens auch nur 6% des Gesamt-N gefunden. Ferner habe ich Arginin unter den Erepsinspaltungsprodukten gefunden: wenn Kutscher und Seemann es vermisst haben, so gilt dasselbe, was Kutscher bei der Thymus sagte: es kann an dem Ausgangsmaterial liegen, das ja bei Selbstverdauungen unbekannt ist, oder das Arginin ist weiter verwandelt worden, wie dies die unterdessen mitgetheilten Befunde von Emerson<sup>1)</sup> und Langstein<sup>2)</sup> über die Weiter-spaltung des Tyrosins noch wahrscheinlicher gemacht haben. Auf die Eigenthümlichkeiten des Erepsins kann man aus dem Selbstverdauungsversuch nicht schliessen.

Die grosse Wirkung des Erepsins bei der Verdauung geht endlich noch aus der guten Ausnutzung des Eiweisses bei Ausschluss oder Einschränkung der pankreatischen Verdauung hervor, wie dies u. A. in den Versuchen von Sandmeyer<sup>3)</sup> und

1) Emerson, Hofmeister's Beiträge 1. H. 10.

2) L. Langstein, ebendas. 2, 229.

3) W. Sandmeyer, Zeitschr. f. Biol., Bd. 29, S. 86, 1892; Bd. 31, S. 12, 1895.

Rosenberg<sup>1)</sup> zu Tage tritt, in denen bei Entfernung des Pankreassaftes aus dem Darne, wenn keine Complicationen vorlagen, immer noch 60—80% und mehr des Eiweisses zur Resorption gelangten. Ausserdem beschreibt Rosenberg das Vorkommen von ungelösten Fleischtheilchen im Darm, so dass hier vielleicht das Fehlen der eiweisslösenden Wirkung des Trypsins und nicht das der tieferen Spaltung in Frage kommt. So lange wir nicht wissen, wie weit die Magenverdauung geht, können wir hier nichts Sicheres aussagen.

In der Norm wirken die drei proteolytischen Fermente der Säugethiere zusammen, und es existiren da zweifellos complicirte reflectorische Zusammenhänge, von denen uns Pawlow's grundlegende Experimente einen Theil enthüllt haben. Unter abnormen Verhältnissen kann das Pepsin ganz ausfallen, wie die Versuche von Ludwig und Ogata,<sup>2)</sup> Czerny's bekannter Hund, die Stoffwechselfersuche Hofmann's<sup>3)</sup> an einer magenlosen Patientin und die eben publicirten Beobachtungen Gmelin's<sup>4)</sup> über die Pepsinlosigkeit saugender Hunde uns lehren. Dann muss das Trypsin die Eiweisslösung allein übernehmen, das seinerseits aber durch das Pepsin fast ganz ersetzt werden kann. Und ebenso ist im Organismus für die Zertrümmerung des Eiweisses in seine Bausteine zweimal, durch das Trypsin und das Erepsin, gesorgt. Die Beobachtungen an Darmschlingen und Vella'schen Fisteln, in denen trotz ihrer vollständigen oder nahezu vollständigen Trypsinfreiheit eine sehr reichliche, für den Bedarf der Thiere völlig genügende Resorption, also Spaltung, zu beobachten ist, führen mich aber, in Verbindung mit der starken Wirkung von Darmschleimhautextracten in vitro, im Gegensatz zu Kutscher und Seemann, zu dem Schluss, dass im lebenden Körper die Wirkung des Erepsins der des Trypsins keinesfalls nachsteht.

---

1) S. Rosenberg, Pflüger's Arch., Bd. 70, S. 371, 1898.

2) M. Ogata, Arch. f. (Anat. u.) Physiol., 1883, S. 89.

3) A. Hofmann, Münchener medicin. Wochenschr., 1898, S. 560.

4) Gmelin, Pflüger's Arch., Bd. 90, S. 591, 1902.