

Über die Wirkungsweise von Salzsäure und Pepsin bei der Eiweißverdauung.

Von

H. Leo in Bonn.

(Aus der medizinischen Universitätspoliklinik in Bonn.)

(Der Redaktion zugegangen am 20. September 1905.)

Bringt man Fibrin in eine HCl-Lösung, so zieht es bekanntlich schon bei gewöhnlicher Temperatur die HCl an sich, und man kann durch Zufügen von reichlich Fibrin zu verdünnter HCl die letztere völlig extrahieren, sodaß die Flüssigkeit neutrale Reaktion annimmt, während das aufgequollene Fibrin stark sauer reagiert. Diese saure Reaktion des aufgequollenen Fibrins wird bedingt durch eine chemische Verbindung von Fibrin und HCl. Das ergibt sich aus dem negativen Ausfall der Günzburger'schen und der Kongo-Reaktion sowie daraus, daß man das mit HCl beladene Fibrin energisch mit Wasser abspülen kann, ohne daß es seine saure Reaktion einbüßt und ohne daß die Spülflüssigkeit bemerkenswerte Mengen von Säure aufnimmt.¹⁾

Sehr anschaulich läßt sich dies Verhalten in folgender Weise demonstrieren. Man nimmt eine Schicht von mehreren Fließpapierstreifen, in deren Mitte ein Streifen blauen Lakmuspapiers sich befindet. Obenauf legt man ebenfalls einen Lakmusstreifen. Preßt man nun auf diesen oberen Lakmusstreifen das mit H₂O angefeuchtete mit HCl beladene Fibrin, so tritt Rötung des Lakmus durch das Fibrin ein. Der in der Mitte liegende Lakmusstreifen wird aber durch die das Fließpapier durchdringende Flüssigkeit nur angefeuchtet, ohne seine blaue Farbe zu verlieren.

Ich hatte die Absicht, diese Eigenschaft des Fibrins zum Nachweis kleiner Mengen von HCl im Mageninhalt (analog der

¹⁾ Geringfügige Säuremengen werden allerdings zumal bei längerer Einwirkung von Wasser, offenbar infolge von Dissoziation, von diesem aufgenommen.

auf der fermentabsorbierenden Fähigkeit des Fibrins beruhenden Methode zum Nachweis kleiner Pepsinmengen) in der Weise zu benutzen, daß ich eine Fibrinflocke in der HCl-Lösung resp. dem Mageninhalt sich mit HCl beladen und nach dem Abspülen mit Wasser der verdauenden Wirkung einer wässerigen Pepsinlösung aussetzen lassen wollte. Denn ich glaubte, und in dem Sinne sprachen auch die Angaben in der Literatur, daß die aufgequollene HCl-Eiweißverbindung besonders gut befähigt sei, durch Pepsin verdaut zu werden.

Es zeigte sich jedoch bei den Versuchen, die ich mit wässerigen HCl-Lösungen von verschiedenem Gehalt anstellte, daß eine in der beschriebenen Weise behandelte Fibrinflocke in einer wässerigen Pepsinlösung, die natürlich keine HCl enthalten darf,¹⁾ selbst nach mehrstündigem Aufenthalt im Brutofen anscheinend völlig unverändert bleibt. Selbst nach 24stündigem Aufenthalt im Brutofen ist, wenn nicht schon Fäulnis eingetreten, keine wesentliche Verkleinerung der Fibrinflocke zu sehen. Preßt man die Fibrinflocke nach Abspülen mit Wasser auf blaues Lakmuspapier, so tritt ebenso wie vorher deutliche rote Färbung des Lakmus ein. Die HCl-Fibrinverbindung ist also der Pepsinwirkung gegenüber resistent geblieben.

Eine geringfügige Peptonisierung des Fibrins macht sich allerdings trotzdem bei mehrstündigem Aufenthalt im Brutofen und bei Verwendung einer größeren Fibrinmenge bemerkbar, indem die Pepsinlösung bei Anwendung einer sehr verdünnten alkalischen CuSO_4 -Lösung mit Glycerin²⁾ schwache, aber deutliche Biuretreaktion gibt. Daß es sich hierbei nur um eine höchst geringfügige Peptonisierung handelt, ergibt sich daraus, daß die Flüssigkeit neutral reagiert oder höchstens eine ganz niedrige

¹⁾ Zu allen Versuchen wurde das außerordentlich wirksame Pepsinum siccum puriss. (Grübler) benutzt. Das von mir verwandte Präparat reagiert neutral, gibt keine Biuretreaktion und trübt sich nicht merklich beim Kochen. Ich erwähne dies besonders, weil ein später von derselben Firma bezogenes Präparat sauer reagierte und starke Biuretreaktion gab, auch beim Kochen einen beträchtlichen Niederschlag von Eiweiß ausfallen ließ.

²⁾ Leo, Diagnostik der Krankheiten der Bauchorgane, Berlin 1895, II. Aufl., S. 438.

Acidität zeigt, sowie daß sie bei Zufügung von AgNO_3 klar bleibt oder höchstens ganz schwach opalesziert. Die geringe Peptonisierung, um die es sich hier handelt, ist jedenfalls auf eine Dissoziation eines kleinen Teils des HCl -Fibrins zurückzuführen (siehe oben), während der bei weitem überwiegende Teil desselben unverändert bleibt.

Fügt man zu der Verdauungsprobe weitere Salzsäure, so tritt sofort Peptonisierung des Fibrins ein, wodurch bewiesen wird, daß das Pepsin wirksam gewesen.

Nimmt man das Fibrin aus der Pepsinlösung, wäscht es mit Wasser gründlich ab und bringt es nun in verdünnte HCl , so wird es ebenfalls verdaut. Die HCl -Verbindung des Fibrins war also in der Pepsinlösung zwar nicht peptonisiert worden, sie hatte sich darin aber, ebenso wie es das nicht mit HCl verbundene Fibrin tut, mit Pepsin zu einer festen Verbindung beladen. Erst als ein Überschuß an HCl auf das mit HCl und Pepsin beladene Fibrin einwirkte, erfolgte die Lösung.

Aus den mitgeteilten Beobachtungen geht also hervor, daß die mit dem Fibrin ohne Vermittlung des Pepsins bei gewöhnlicher Temperatur gebildete HCl -Verbindung nicht geeignet ist, das Pepsin so anzuketten, daß es seine peptonisierende Wirkung auf das Fibrin entfalten kann. Diese Wirkung erfolgt, abgesehen von der durch Dissoziation des HCl -Fibrins auftretenden geringfügigen Peptonisierung, erst dann, wenn überschüssige HCl hinzugefügt wird d. h. mehr HCl , als durch das Fibrin allein ohne Beihilfe des Pepsins gebunden werden kann.

Es drängte sich weiter die Frage auf, ob diese direkte ohne Mitwirkung des Pepsins erfolgende Bindung der HCl mit dem Fibrin überhaupt notwendig ist für die Peptonisation, d. h. ob sie auch dann immer sich bildet, wenn man zuerst das Pepsin und dann die HCl auf das Fibrin einwirken läßt.

Zur Entscheidung dieser Frage war es zunächst erforderlich, diejenige HCl -Menge zu bestimmen, welche von einer genau abgewogenen Fibrinmenge ohne Beihilfe des Pepsins bei gewöhnlicher Temperatur gebunden werden kann. Diese HCl -Menge war dann mit der gleichen Fibrinmenge der Bruttemperatur auszusetzen, nachdem das Fibrin vor dem HCl -Zusatz

mit einer Pepsinlösung zur Absorption gestanden, sich also mit Pepsin beladen hatte und hierauf mit Wasser abgewaschen worden war.

Das Fibrin wurde in verschiedener Form angewandt, teils roh teils gekocht und nur mit Fließpapier getrocknet, ferner getrocknet und danach pulverisiert. In einigen Versuchen wandte ich auch Hühnereiweiß an. Um die vom Fibrin absorbierte HCl-Menge zu bestimmen, ging ich in verschiedener Weise vor, fand aber schließlich die folgende Methode am brauchbarsten. Das genau abgewogene Fibrin wurde mit einer abgemessenen Menge $\frac{1}{10}$ -HCl-Lösung versetzt und damit bis zu 24 Stunden stehen gelassen. Hierauf wurde die überstehende Flüssigkeit abgegossen und das aufgequollene und immer mehr aufquillende Fibrin mit einer abgemessenen Menge H_2O abgewaschen, bis das letzte Spülwasser neutral reagierte. Das gesamte Spülwasser wurde nun zusammengegossen und mit $\frac{1}{10}$ -NOH titriert. Die Differenz zwischen der Anfangs zugefügten und der im Spülwasser gefundenen Acidität ergab die von dem Fibrin gebundene HCl.

Die gleiche Menge Fibrin wurde nunmehr mit einer wirksamen Pepsinlösung mehrere Stunden zur Absorption aufgestellt, hierauf das Pepsin abgegossen und meist noch mit H_2O abgespült und darauf mit der oben bestimmten Menge $\frac{1}{10}$ -HCl in den Brutofen gestellt.

Es zeigte sich hier, daß besonders bei Anwendung von rohem Fibrin sehr leicht Lösung eintrat, wenn die zugefügte HCl-Menge nur um ein wenig zu groß war. Wenn man aber in der Zufügung der HCl vorsichtig war und lieber etwas weniger nahm, als durch den Vorversuch festgestellt war, so blieb eine ohne weiteres nachweisbare Lösung aus. Biuretreaktion war freilich auch hier fast immer in der Flüssigkeit nachweisbar, zuweilen reagierte sie auch ganz schwach sauer, in der Regel aber neutral. Offenbar ist die hierdurch sich dokumentierende geringe Peptonisierung auch auf eine partielle Dissoziation des gebildeten HCl-Fibrins zurückzuführen.

Das ungelöste Fibrin verhielt sich stets, selbst nach gründlichem Auswaschen, ebenso wie das nicht mit Pepsin vorbehandelte, d. h. es färbte blaues Lakmuspapier beim Auf-

pressen intensiv rot. Daß diese saure Reaktion in der Tat durch eine Verbindung des Fibrins mit HCl bedingt war, ergab sich daraus, daß die Verdauungsflüssigkeit so gut wie frei von Cl war. Beim Zufügen von AgNO₃ trat entweder gar keine Veränderung, oder höchstens ganz schwache Opaleszenz der Flüssigkeit ein.

Es ergibt sich also, daß auch das mit Pepsin vorbehandelte Fibrin die zugefügte HCl zunächst in einer Weise an sich kettet, die nicht geeignet ist, bei Abwesenheit von überschüssiger HCl eine Peptonisierung zu bewirken.

Was die Menge HCl betrifft, welche von dem Fibrin ohne Beihilfe des Pepsins gebunden werden kann, so ist sie nicht groß. Es binden durchschnittlich:

1 g rohes nur mit Fließpapier getrocknetes Fibrin 1,4 ccm $\frac{1}{10}$ -HCl
= 0,005 g HCl.

1 g rohes bei 37° während mehrerer Tage getrocknetes und dann pulverisiertes Fibrin 1,0 ccm $\frac{1}{10}$ -HCl = 0,00365 g HCl.

1 g gekochtes nur mit Fließpapier getrocknetes Fibrin 2,5 ccm $\frac{1}{10}$ -HCl
= 0,009 g HCl.

1 g gekochtes bei 37° getrocknetes und gepulvertes Fibrin 3,1 ccm $\frac{1}{10}$ -HCl = 0,013 g HCl.

Fassen wir das Resultat meiner Untersuchungen zusammen, so ergibt sich, daß das Fibrin in zweifacher Weise mit HCl in Reaktion tritt. Die eine Weise besteht darin, daß sich das Fibrin mit der HCl zu der bekannten, verhältnismäßig festen, gallertig-glasigen Verbindung vereinigt, welche durch bloßes Abspülen mit H₂O nicht in bemerkenswerter Weise getrennt wird und welche deutlich sauren Charakter hat, indem sie Lakmus rötet und CaCO₃ neutralisiert, während sie Günzburgs Reagens und Kongorot nicht verändert.

Diese Verbindung ist stets das erste Produkt, welches entsteht, wenn man HCl mit Fibrin bei gewöhnlicher Temperatur zusammenbringt, gleichgültig ob Pepsin zugegen ist oder nicht. Sie muß also erst gebildet sein, ehe das Pepsin seine lösende Wirkung entfalten kann. Sie ist jedoch selbst nicht imstande, das Pepsin derartig zu verketten, daß eine Peptonisierung erfolgt.

Um diese zu ermöglichen, ist das Vorhandensein von weiterer überschüssiger HCl erforderlich. Hierdurch wird die

zweite Art der Reaktion zwischen HCl und Fibrin bewirkt, welche zur Peptonisierung führt, und diese zweite Art der HCl-Bindung erfolgt, wenigstens bei gewöhnlicher Temperatur, nur dann, wenn die Vereinigung des Fibrins mit dem Pepsin vorangegangen ist.

Der Deutung dieses Vorganges stehen Schwierigkeiten entgegen. Der Annahme, daß das Pepsin im Sinne Bordets eine Sensibilisierung des Fibrins und dadurch die zweite Art der HCl-Bindung bewirkt, widerspricht der mitgeteilte Versuch, bei dem das mit Pepsin vorbehandelte Fibrin mit der nur für die erste HCl-Bindung ausreichenden Menge HCl versetzt wurde. Wenn das Pepsin als Sensibilisator wirken würde, so müßte man erwarten, daß die HCl hierbei die zur Peptonisierung führende Bindung mit dem Fibrin eingehen würde. In Wirklichkeit wirkt aber nur ein geringfügiger Teil der HCl peptonisierend, während der bei weitem überwiegende Teil zur HCl-Fibrinbindung verwandt wird. Die Avidität des Fibrins zur ersteren Art der HCl-Bindung ist also erheblich größer als zur peptonisierenden Bindung, trotzdem das Pepsin bereits an das Fibrin gefesselt ist. Von einer sensibilisierenden, d. h. die Anziehungskraft des Fibrins zur HCl steigernden Wirkung durch das Pepsin ist demnach hier nichts zu merken.

Viel mehr hat die Annahme für sich, daß das Pepsin die Vermittlerrolle zwischen Fibrin und HCl bildet. Wir würden dann einen Vorgang haben, welcher grade entgegengesetzt ist der Vorstellung, die man sich bisher von dem Modus der Pepsinsalzsäurewirkung auf das Fibrin gebildet hat. Danach soll bekanntlich die HCl die Vermittlerrolle zwischen Pepsin und Fibrin bilden. Meine obigen Versuche, wonach die an das Fibrin gekettete HCl nicht imstande ist, die fermentative Wirkung des Pepsins auszulösen, beweisen, daß jedenfalls die erste HCl, welche zur Quellung des Fibrins führt, nicht als Vermittlerin zwischen Eiweiß und Pepsin wirkt. Auch der Annahme, daß die weitere überschüssige HCl die Vermittlung übernimmt, steht der gewichtige Umstand entgegen, daß das Pepsin bereits vor Zufügung von überschüssiger HCl und überhaupt von HCl sich fest an das Fibrin kettet. Es bleibt also nichts anderes übrig

als die Annahme, daß die zweite, die eigentlich peptonisierende Bindung der HCl an das Fibrin durch das am Fibrin haftende Pepsin indirekt vermittelt wird.

Zu dieser Annahme wird man sich allerdings nicht leicht entschließen, denn wir hätten dann unter Zugrundelegung des Ehrlichschen Schemas einen thermolabilen Amboceptor (das Pepsin) und ein thermostabiles Komplement (die Salzsäure), während das Verhältnis bekanntlich sonst stets umgekehrt ist. Dieser Umstand veranlaßt mich, die dargelegte Erklärungsweise meiner Beobachtungen noch mit einer gewissen Reserve abzugeben, obgleich ich zur Zeit keinen anderen Ausweg sehe.

Ich bemerke schließlich, daß ich mit Versuchen beschäftigt bin, um den geschilderten Vorgang bei gelösten Acidalbuminen sowie bei der Wirkung des Trypsins zu prüfen.
