

Studien über die normale Verdauung der Eiweißkörper im Magendarmkanal des Hundes.

Von

Emil Abderhalden, Karl Kautzsch und E. S. London, St. Petersburg.

(Aus dem I. chemischen Institute der Universität Berlin und dem pathol. Laboratorium des K. Institutes für experimentelle Medizin, St. Petersburg.)

(Der Redaktion zugegangen am 3. August 1906.)

Die Verdauung der Proteine durch die proteolytischen Fermente des Magendarmkanals ist bis jetzt im wesentlichen nach drei Methoden untersucht worden. Einmal prüfte man die Einwirkung des Magensaftes und des Pankreassaftes, teils für sich, teils nacheinander auf bestimmte Eiweißkörper. Bei diesen Versuchen handelte es sich weniger um einen Einblick in die normale Verdauung, als um eine Entscheidung der Frage, wie weit die genannten Fermente Eiweiß überhaupt abbauen. Die Antwort auf sie ist kurz folgende:¹⁾ Pepsinsalzsäure spaltet die Proteine nicht bis zu den Aminosäuren, wenigstens lassen sich nur Spuren von einfachsten Bausteinen nach langer Einwirkung von Pepsinsalzsäure nachweisen.²⁾ Im wesentlichen entstehen höhere Spaltprodukte, daneben jedoch zweifelsohne auch Produkte, die wohl in die Gruppe der einfacheren Peptide zu rechnen sind. Pankreassaft liefert bei längerer Einwirkung eine große Menge einfachster Bausteine, ja es gelingt nach sehr langer Dauer der Verdauung schließlich, die Biuretreaktion zum Verschwinden zu bringen. Sehr frühzeitig treten Tyrosin, Trypto-

¹⁾ Vergl. die Literatur bei Emil Abderhalden, Abbau und Aufbau der Eiweißkörper im tierischen Organismus, Diese Zeitschrift, Bd. XLIV, S. 17, 1905.

²⁾ Vergl. Emil Abderhalden und Otto Rostoski, Die Monoaminosäuren des «Edestins» aus Baumwollsamensamen und dessen Verhalten gegen Magensaft, Diese Zeitschrift, Bd. XLIV, S. 265, 1905.

phan, Cystin, Leucin, Alanin usw. auf.¹⁾ Neben diesen einfachsten Spaltprodukten finden sich stets noch Produkte, die bei ihrer totalen Aufspaltung mit Säuren Aminosäuren liefern. Unter diesen treten Prolin, Phenylalanin und Glykokoll in den Vordergrund. In anderen Worten ausgedrückt, besagt dieser Befund, daß das Eiweiß vom Pankreassaft *in vitro* nicht total aufgespalten wird. Läßt man Eiweiß zunächst mit Pepsinsalzsäure und hierauf nach Abstumpfung der Salzsäure und Vernichtung des Pepsins durch Aufkochen noch längere Zeit mit Pankreasferment verdauen, so geht zwar die Hydrolyse etwas weiter, es findet jedoch gleichfalls keine totale Aufspaltung des Eiweißes zu den einfachsten Spaltprodukten statt. Es verbleiben auch hier komplizierte, mehrere Aminosäuren enthaltende Produkte übrig.

Die Resultate derartiger Versuche lassen sich nur bedingt auf den Verlauf der normalen Verdauung übertragen. Hier liegen ganz andere Verhältnisse vor. Einmal ist es leicht möglich, daß im Magendarmkanal noch andere proteolytische Fermente außer dem Pepsin und dem Trypsin in Aktion treten, es sei nur an das Erepsin von Cohnheim erinnert, und dann arbeiten diese Fermente unter ganz anderen Bedingungen als *in vitro*. Wir kennen das Verhältnis von Ferment zu Eiweiß resp. dessen Spaltstücken bei der normalen Verdauung nicht. Vor allem fehlen beim Reagenzglasversuch alle jene noch ungenügend erforschten Einflüsse der spezifischen Darmsekrete und speziell auch die Wirkung der Galle. Alle diese Momente greifen in ganz bestimmter Weise in den ganzen komplizierten Mechanismus der natürlichen Verdauung ein. Sie lassen sich künstlich schon deshalb nicht nachahmen, weil wir sie garnicht genügend kennen. Schließlich spielt noch der Umstand eine sehr große

¹⁾ Vergl. Emil Abderhalden und Béla Reinbold, Die Monoaminosäuren des «Edestins» aus Sonnenblumensamen und dessen Verhalten gegen Pankreassaft, Diese Zeitschrift, Bd. XLIV, S. 284, 1905, und Der Abbau des Edestins aus Baumwollsamensamen durch Pankreassaft, Diese Zeitschrift, Bd. XLVI, S. 159, 1905. — Vergl. auch Emil Fischer und Emil Abderhalden, Über die Verdauung einiger Eiweißkörper durch Pankreasfermente, Diese Zeitschrift, Bd. XXXIX, S. 81, 1903, und Über die Verdauung des Caseins durch Pepsinsalzsäure und Pankreasfermente, Ebenda, Bd. XL, S. 215, 1903.

Rolle, daß bei der normalen Verdauung beständig Abbauprodukte zur Resorption gelangen, und so stets eine bestimmte Reaktion und gewisse Bedingungen beibehalten werden können. Beim Versuch *in vitro* ändern sich die Verhältnisse fortwährend, weil die Abbauprodukte nicht fortgeschafft werden. Wir wollen mit diesen Bemerkungen nur andeuten, wie schwierig es ist, einen klaren Einblick in die normale Verdauung überhaupt zu erhalten.

Man dachte daran, einen besseren Einblick in den Gang der Eiweißverdauung dadurch zu erhalten, daß man Tiere reichlich mit Eiweiß fütterte und sie dann nach einer bestimmten Zeit tötete. Die Untersuchung des Inhalts der einzelnen Abschnitte des Verdauungskanals sollte Auskunft über die einzelnen Stufen geben, zu denen die Proteine unter normalen Verhältnissen abgebaut werden. Eine derartige mit den neuen Hilfsmitteln der Isolierung der Aminosäuren durchgeführte Untersuchung ergab,¹⁾ daß im Magen keine Aminosäuren in nachweisbarer Menge entstehen, daß dagegen im Darminhalt einfachste Spaltprodukte, wie Alanin, Leucin, Asparaginsäure, Glutaminsäure usw. nachweisbar sind. Ein großer Teil des Chylus bestand jedoch aus komplizierteren Produkten. Nun sagt eine solche Untersuchung auch nicht viel aus. Sie lehrt nur, daß auch normalerweise Aminosäuren im Darme entstehen, sie gibt uns jedoch keine klare Auskunft über die Frage, wie weit der Abbau fortschreitet. Wir untersuchen die Verdauung in einem bestimmten Augenblicke und wissen nicht, ob ein paar Stunden später nicht noch mehr Aminosäuren und weniger komplizierte Produkte vorhanden gewesen wären. Auch hier stört natürlich die fortwährend stattfindende Resorption der Abbauprodukte einen klaren Einblick.

Endlich ist versucht worden, die Verdauung in ihren Phasen dadurch zu verfolgen, daß der Darminhalt aus Fisteln, die an einzelnen Abschnitten des Darmes angebracht waren, während der Verdauung entnommen wurde. Bei einer nach den neuen Methoden ausgeführten Arbeit²⁾ nach dieser Richtung konnten

¹⁾ Vergl. Emil Abderhalden, Ab- und Aufbau usw. I. c.

²⁾ E. S. London, Zum Chemismus der Verdauung im tierischen Körper, Diese Zeitschrift, Bd. XLVII, S. 368, 1906.

aus einer Dünndarmfistel Verdauungsprodukte gewonnen werden, welche Aminosäuren, wie Alanin, Leucin, Asparaginsäure usw. enthielten. Auch diese Methode gibt uns keinen genauen Einblick in den Verlauf der normalen Verdauung, indem durch die Fisteln beständig Produkte weggeleitet werden, welche nur eine bestimmte Zeit den Verdauungssäften ausgesetzt waren, d. h. die Verdauung wird in einem bestimmten Augenblicke abgebrochen. Immerhin besitzt diese Methode den beiden anderen angeführten gegenüber so viele Vorteile, daß sie wohl vorläufig als die beste gelten muß. Ihre Bedeutung gewinnt dann ganz wesentlich, wenn nicht an einer einzigen Stelle des gesamten Darmrohres der Chylus abgeleitet wird, sondern an möglichst vielen. Mit derartigen systematischen Versuchen haben wir uns beschäftigt. Wir betrachten die folgende Mitteilung als das erste Glied einer großen Reihe von Untersuchungen, welche den Zweck haben sollen, die Verdauung der Proteine unter normalen Verhältnissen zu untersuchen.

Der Plan unserer jetzigen Untersuchung war folgender. Es wurden nach reichlicher Fütterung von mit Wasser extrahiertem, magerem Fleisch bei Hunden mit Fisteln die Verdauungsprodukte aufgefangen, und zwar hatten wir zu unserer Verfügung:

1. einen Magenfistelhund (Woltschok).
2. einen Hund (Cygan), welcher eine Fistel im Anfangsteil des Duodenums besaß.
3. einen Hund (Rjabtschik), der eine Fistel am Ende des Duodenums aufwies.
4. einen Jejunumfistelhund (Lew). Die Fistel war 1 m vom Pylorus entfernt.
5. einen Ileumfistelhund (Starik). Die Fistel befand sich 2 m vom Pylorus entfernt.
6. einen Hund (Bielka) mit einer Ileocoecalfistel.

Das Untersuchungsmaterial wurde nach mehreren Fütterungen, wie folgt, gewonnen. Die Fistelhunde erhielten nach eintägiger Hungerperiode 500 g Fleisch, welches vorher 10 Stunden lang in kaltem Wasser gelegen hatte. Der Verdauungsbrei wurde bei seinem Austritt aus der Fistel in einem in Eis gestellten

Gefäß, in dem selbst Eisstücke sich befanden, aufgefangen. Der Brei wurde dann, falls er sauer war (Mageninhalt), mit Soda neutralisiert und nun mit Essigsäure ganz schwach angesäuert und aufgeköcht. Das Filtrat der geringen Fällung wurde dann völlig zur Trockene verdampft.

Diese Proben stellten eine bräunliche, sehr hygroskopische, nicht unangenehm riechende Masse dar. Fäulnisgeruch war nicht wahrnehmbar. Die sämtlichen Produkte lösten sich fast vollständig in kaltem Wasser, nur ein kleiner aus Leucin und Tyrosin bestehender Teil blieb ungelöst. Mit Ausnahme der aus der Ileocoecalfistel gesammelten Substanz gaben alle Proben Biuretreaktion und mit einer gesättigten Ammonsulfatlösung eine geringe Fällung. Mit Millons Reagens zeigten alle Produkte deutliche Rotfärbung.

Vorläufig haben wir unsere Untersuchung nach einer Richtung abgeschlossen. Wir stellten fest, wieviel freie Monoamino-säuren in dem Verdauungsbrei jedes einzelnen Darmabschnittes enthalten waren. Eine quantitative Methode zur Bestimmung von Aminosäuren aus Gemischen kennen wir nicht. Wir verwendeten die Estermethode und glauben wenigstens gut vergleichbare Werte erhalten zu haben.

Die angewandte Methode war kurz die folgende. Die Verdauungsprodukte wurden gepulvert und dann in der gewöhnlichen Weise mit Alkohol und trockener, gasförmiger Salzsäure zweimal verestert. Zuletzt wurde die alkoholische Lösung der Esterchlorhydrate zur Trockene verdampft und der Rückstand in absolutem Äthylalkohol gelöst. Hierbei blieb ein mehr oder weniger großer Rückstand, von dem abfiltriert wurde. Das Filtrat brachten wir dann auf ein bestimmtes Volumen. In einem aliquoten Teil titrierten wir die Salzsäure, und setzten dann die Ester in der Gesamtflüssigkeit mit der berechneten Menge Natriumäthylat in Freiheit. Das ausgeschiedene Kochsalz wurde abfiltriert, der Filtrerrückstand mit Alkohol gewaschen und dann die Ester unter vermindertem Druck destilliert. Die erste Fraktion wurde allgemein bei 15 mm Druck bis 100° des Wasserbades unter sehr guter Kühlung der Vorlage aufgefangen. Das Destillat bestand aus Alkohol und Aminosäure-

estern. Um diese zu gewinnen, wurde die alkoholische Lösung mit wässriger Salzsäure durchgeschüttelt und dann zur Trockene verdampft. Gewogen wurden die salzsauren Salze der Aminosäuren. Die zweite Fraktion fingen wir bei 0,3 mm Druck bis 100° des Wasserbades auf. Das Destillat wurde mit der 7fachen Menge Wasser verseift, dann zur Trockne verdampft und der Rückstand nach dem Trocknen bei 100° gewogen. Endlich destillierten wir noch bis 200° des Ölbadens bei 0,3 mm Druck. Das Destillat verseiften wir mit Baryt, entfernten dann diesen quantitativ mit Schwefelsäure und wogen den Rückstand des eingedampften Filtrates vom Baryumsulfatniederschlag.

Der beim Destillieren der Ester verbliebene, beträchtliche Rückstand wurde in Alkohol gelöst und in die Lösung Ammoniak eingeleitet. Dieser Teil der Untersuchung ist noch nicht vollendet.

Im folgenden seien die gefundenen Werte mitgeteilt. Die angewandten Substanzmengen sind auf das aschefreie, bei 120° bis zur Gewichtskonstanz getrocknete Produkt umgerechnet.

1. Magenfistel.

Verwendet wurden 27,3 g Substanz.

- I. Fraktion: Es hinterblieb beim Verdampfen des mit wässriger Salzsäure versetzten Destillates kein Rückstand.
 II. > : Kein Rückstand.
 III. > : Spuren.

2. Fistel im Anfangsteil des Duodenums.

Wir gingen von 42,2 g Substanz aus.

- I. Fraktion: 1,5 g salzsaure Aminosäuren = 3,5%
 II. > : ca. 0,1 > Aminosäuren = ca. 0,2%
 III. > : 0,2 > > = 0,5%

3. Fistel im Endteil des Duodenums:

162 g Substanz.

- I. Fraktion: 3 g salzsaure Aminosäuren = 1,9%
 II. > : Spuren von Aminosäuren.
 III. > : 1,7 g Aminosäuren = 1%

4. Jejunumfistel.

175 g Substanz.

- I. Fraktion: 3,5 g salzsaure Aminosäuren = 2%
 II. > : 0,1 > Aminosäuren = 0,06%
 III. > : 3 > > = 1,7%

Dieser Versuch wurde mit demselben Verdauungsprodukte noch einmal wiederholt:

46,6 g Substanz.

I. Fraktion:	0,75 g	salzsaure Aminosäuren	= 1,7%
II. >	: 0,1	> Aminosäuren	= 0,2%
III. >	: 0,9	> >	= 2%

5. Ileumfistel.

79,5 g Substanz.

I. Fraktion:	1,0 g	salzsaure Aminosäuren	= 1,3%
II. >	: Kein	Rückstand	= 0%
III. >	: 2 g	Aminosäuren	= 2,5%

6. Ileocoecalfistel.

15,0 g Substanz.

I. Fraktion:	0,4 g	salzsaure Aminosäuren	= 2,6%
II. >	: Kein	Rückstand.	
III. >	: 0,1 g	Aminosäuren	= 0,6%

Wir haben qualitativ die einzelnen Fraktionen untersucht.

In der ersten Fraktion suchten wir Glykokoll, ohne daß es gelungen wäre, dieses als Glykokollesterchlorhydrat zu gewinnen. Einzig der letzte Versuch gab eine geringe Abscheidung. Leucin, Alanin, Asparagin- und Glutaminsäure waren sicher vorhanden. Phenylalanin dagegen ließ sich nicht nachweisen. Tyrosin fand sich in allen Partien des Darmes.

Wir dürfen aus der vorliegenden Untersuchung schließen, daß unter normalen Verhältnissen im Magen allerhöchstens Spuren von Aminosäuren gebildet werden und erst im Duodenum der tiefere Abbau erfolgt. Die Spuren von Aminosäuren, welche wir aus der dritten Fraktion beim Magenfistelhund aufanden, können auch durch die antiperistaltische Verschleuderung des Duodenuminhaltes in den Magen gelangt sein. Offenbar werden die tieferen Spaltungsprodukte in dem Maße, wie sie entstehen, fortlaufend resorbiert. Daraufhin weisen die relativ geringen Mengen der gewonnenen einfachen Abbauprodukte. Andererseits gewinnt man den Eindruck, als ob der Abbau der Proteine wohl ein tiefer ist, daß dagegen noch eine große Menge komplizierte Produkte erhalten bleiben und vielleicht direkt resorbiert werden. Gewißheit über diese Frage vermögen unsere Versuche nicht zu geben. Jedenfalls ist es nicht ohne Bedeutung, daß das aus der Ileocoecalfistel stammende Produkt noch Aminosäuren enthielt. Die Resorption findet somit nicht ausschließlich in den oberen Teilen des Dünndarmes statt.

Wir setzen die Untersuchungen nach mehreren Richtungen hin fort. Einmal interessiert es uns, vergleichend zu erfahren, wie der Abbau der Proteine verläuft, wenn bei der Verdauung einzelne Abschnitte des Darmkanales ausgeschaltet sind. Vor allen Dingen wird es unser Ziel sein, festzustellen, in welcher Form das resorbierte und wahrscheinlich schon assimilierte Eiweiß der Leber zuströmt. Selbstverständlich werden wir auch die höheren Abbaustufen der natürlichen Verdauung zu isolieren suchen, um so allmählich durch eine innige Vereinigung der Erfahrungen und Methoden der rein chemischen Forschung mit den neuesten Errungenschaften der experimentellen Physiologie einen tieferen Einblick in den an Rätseln noch so reichen Verdauungsprozeß der Proteine zu erhalten. Nur von einer möglichst breiten Basis aus ist ein Erfolg zu erwarten.
