

ARZNEIMITTEL - FORSCHUNG

12. Beiheft

Die proteolytischen Enzyme
im Krankheitsgeschehen

Von

Doz. Dr. med. habil. Wilhelm Greuer

Mit einem Geleitwort von

Prof. Dr. med. H. Hellner

Direktor der Chirurgischen Universitätsklinik Göttingen



EDITIO CANTOR / AULENDORF i. WÜRTT.

Alle Rechte, auch die des Nachdrucks, der photomechanischen Wiedergabe und Übersetzung, behält sich der Verlag vor. Es ist insbesondere nicht gestattet, ohne Genehmigung des Verlages das Buch oder Teile daraus auf photomechanischem Wege (Photokopie, Mikrokopie) zu vervielfältigen. Das Fehlen des Zeichens ® hinter Namen bedeutet nicht, daß kein Warenzeichenschutz besteht.

Satz und Druck: Vereinigte Buchdruckereien, August Sandmaier & Sohn, Buchau a. F.
Einband: Großbuchbinderei K. Moser, Weingarten/Württ.

Geleitwort

Die großen Fortschritte der Medizin aus den letzten Dezennien verdanken wir der Biochemie. In der vorliegenden Monographie wird eine Synthese gegeben, die in einer Zeit der zunehmenden Spezialisierungen besonders zu begrüßen ist, weil sie die biochemischen Erkenntnisse über die proteolytischen Enzyme für alle Disziplinen nutzbar zu machen versucht. Es wird hier also nicht von einem Gebiet her gedacht und nur für ein Gebiet, sondern es werden die Folgerungen für die gesamte Heilkunde gezogen. Die Beziehungen zu den grundlegenden, normalen und pathologischen Lebensvorgängen sind dargestellt: Verdauung und Entzündung; Entzündung und Allergie; Nekrose und Autolyse; Autolyse und Heterolyse; Thrombose und Proteolyse. Die Biochemie der Verbrennungskrankheit, die gezielte Inhibitor-Therapie bei Pankreatitis tritt in ihrer Bedeutung immer mehr hervor. Die Frischzellentherapie erfährt die notwendige Kritik, aber auch ihre Beleuchtung im Rahmen der Proteolyse. Wertvoll wird die vorliegende Monographie für den Arzt auf therapeutischem Gebiet. Es handelt sich nicht mehr um Experimente, sondern um eine gesicherte Therapie. Wir können heute die Ausschüttung von Proenzymen anregen und verhindern, das Plasminogen aktivieren, Enzyme, Proenzyme substituieren und inhibieren, um nur die Möglichkeiten einer Proteinase-therapie anzudeuten. Für den Chirurgen spielt diese Therapie eine große Rolle auf dem Gebiet der Behandlung der Verdauungsinsuffizienzen, der Pankreatitis, der Thrombose, der postoperativen Blutungen, der Stabilisierung von Blutkonserven, der Resorption von Haematomen, bei der Verbrennungskrankheit, beim Empyem und bei der Fistelbehandlung.

Wenn ich der vorliegenden Monographie als Chirurg ein Geleitwort mitgebe, so tue ich das darum umso lieber, als wir vom Autor bei allen einschlägigen Fragen, die in diese Therapiebereiche fallen, immer eine wertvolle Mithilfe hatten und uns seiner Mitarbeit erfreuen konnten.

Die Breite der Therapie für alle ärztlichen Fächer geht aus einer vorzüglichen tabellarischen Zusammenfassung am Schluß hervor.

Ich wünsche dieser Monographie gerade bei den großen therapeutischen Möglichkeiten und den vielen Problemen, die noch einer Bearbeitung bedürfen, aber auch bei den möglichen weiteren Erfolgsaussichten auf diesem Gebiet, den Erfolg, den sie verdient.

Göttingen, den 4. Dezember 1961

Prof. Dr. med. H. Hellner

Direktor der

Chirurgischen Universitätsklinik Göttingen

Vorwort

Viele Jahrzehnte lang dachte man bei dem Begriff „proteolytische Enzyme“ vornehmlich an deren Funktion im Verdauungsprozeß. Die Entdeckung eines tryptisch-antitryptischen Systems im Blut lenkte die Aufmerksamkeit auch auf die extraenterale Bedeutung dieser Enzyme, die als Trypsasen und Kathepsin in den Weichteilen und Körpersäften nachgewiesen wurden. Die aufkommende Substitutionstherapie beschränkte sich nicht auf eine Unterstützung der Verdauungsenzyme, sondern fand in der lokalen Therapie — auch als Aerosol — ein weites Feld. Auf manchen Gebieten eilten die klinische Praxis und ärztliche Intuition den theoretischen Grundlagen voraus, die in erster Linie E. Abderhalden, R. Willstätter, E. Waldschmidt-Leitz und K. Myrbäck zu verdanken sind. Weitere wichtige Ergebnisse stammen von Rocha e Silva, Menkin und Werle. Nach dem jetzigen Stand der Kenntnisse sind die Produkte der Proteolyse für Fieber, Schmerz und Kapillardurchlässigkeit verantwortlich. Die Proteolyse steuert weitgehend den Blutgerinnungshaushalt. Andererseits wurde die proteolytische Entgiftung bakterieller Toxine und die gezielte Inhibition unerwünschter proteolytischer Vorgänge bekannt.

In dieser Monographie sind nach letztem Stand die wichtigsten Ergebnisse über die Funktionen der proteolytischen Enzyme auf den Gebieten der Biochemie und Therapie zusammengefaßt mit dem Ziel, sie dem Kliniker und Praktiker in kompendiöser Form, jedoch mit ausreichenden Schriftumsangaben zur Verfügung zu stellen.

Die Methoden der Messung, Aktivierung und Inhibition der proteolytischen Enzyme finden Berücksichtigung. Die Behandlungstechnik wird eingehend geschildert. Eine am Schluß der Monographie befindliche tabellarische Übersicht über die einzelnen Krankheitsgebiete erleichtert die praktische Anwendbarkeit. Die Untersuchungsmethoden sind nach ihrer Eignung für das klinische Labor ausgewählt.

Göttingen, April 1962

Wilhelm Greuer

Inhaltsverzeichnis

Geleitwort von Prof. Dr. Hellner	5
Vorwort des Verfassers	5
A. Biochemische Vorbemerkungen	11
Allgemeines	11
Das Wirkungsprinzip proteolytischer Enzyme	11
Klassifizierung der proteolytischen Enzyme	15
Endopeptidasen	15
Trypsin	15
Historisches	15
Entstehung des Trypsins	14
Prinzip der Darstellung von Trypsin	14
Chemisch-physikalische Daten	14
Haltbarkeit von Trypsinlösungen	15
Erwärmung von Trypsin	15
Stabilisierung durch Calcium	16
Aktivierung von Trypsinogen	16
Kinasen	16
Trypsin-Bestimmungsmethoden	16
Die Inhibition von Trypsin	21
Biochemische Wirkungen des Trypsins in vitro	24
Wirkung von Trypsin auf bakterielle Toxine	24
Trypsin und Blutgerinnung	25
Entstehung wirksamer Polypeptide durch Trypsin	25
Die antiphlogistische Wirkung von Trypsin	27
Pharmakologische Daten über Trypsin	29
Chymotrypsin	29
Wirkung in vivo	50
Pepsin	50
Inhibition	51
Standardisierung des Pepsins	51
Experimentelles	51
Kathepsin	52
Papain	52
Exopeptidasen	55
Dipeptidasen	55
Schrifttum	54
B. Die Herkunft der proteolytischen Enzyme	57
Proteolytische Gewebsenzyme	57
Proteolytische Enzyme der Bakterien, Pilze und Pflanzen	59
Anhang: Biogene Amine	40
Proteasen von Insekten	41
Schrifttum	41

C. Die normale Verdauung der Eiweißanteile der Nahrung, ihre Störung und Behandlung	42
Die Verdauung im Magen	42
Pepsin	42
Nachweismethoden	45
Kathepsin	45
Die Verdauung im Darm	44
Trypsin	45
Chymotrypsin	45
Exopeptidasen	46
Störungen der Eiweißverdauung und ihre Behandlung	46
Die Diagnose der Verdauungsinsuffizienz	48
Die Pankreasfunktionsprobe	49
Therapie der Verdauungsinsuffizienz	50
Anhang	52
Schrifttum	55
D. Die Schädigung des Organismus und die proteolytischen Enzyme	54
Die Entzündung	54
Die Allergie	58
Nekrose und Autolyse	59
Fernwirkungen der Autolyse	61
Die Verbrennungskrankheit	62
Therapeutische Aspekte der gezielten Autolyse	64
Frischzellentherapie	64
Hemmung der Autolyse	65
Die Therapie der Nekrose	66
Die proteolytischen Enzyme des Blutes	66
Allgemeines	66
Eigenschaften des Plasmin	67
Nachweismethoden	68
Lysiszeitmethode	68
Plattenmethode nach Astrup	70
Thrombelastogramm nach Hartert	70
Caseinmethoden	70
Standardisierung von Plasmin	71
Plasmin — Inhibitorsystem des Serums	71
Herkunft des Plasminogen	72
Grundlagen der Aktivierung von Plasminogen	74
Aktivierung des Plasminogen in vitro durch definierte chemische Substanzen	74
Aktivierung des Plasminogen durch Naturstoffe	74
Arbeitsanweisung	75
Aktivierung des Plasminogen in vivo	76
Direkte Aktivierung von Plasminogen	77
Indirekte Aktivierung durch pyrogene Substanzen	78
Plasminwirkung auf biochemische Substrate	78
Spontane Plasminogen-Aktivierung bei Krankheiten	79
Der proteolytische Insult	79
Diagnose des proteolytischen Insultes	82
Grundlagen der Inhibitorthherapie	82
Sojabohnen-Trypsininhibitor	85
ϵ -Aminocaprinsäure	85
Benzethoniumchlorid	84

Experimentelle Ergebnisse mit anderen Inhibitoren	84
Inhibitoren aus Pankreas und Parotis	84
Praktische Inhibitor-Therapie	85
Klinische Aktivierung von Plasminogen	86
Substitution von Plasmin	86
Direkte Aktivierung von Plasminogen mittels Streptokinase	87
Aktivierung des Plasminogen mit Heparinoiden	87
Indirekte Aktivierung von Plasminogen	88
Pyrexal	88
Nikotinsäure	88
Die Therapie entzündlicher Prozesse mit proteolytischen	
Enzymen bzw. Aktivatoren	89
Anhang	90
Abwehrproteinasen nach Abderhalden	90
Pepsinogen im Plasma und Serum	90
Exopeptidasen des Serums	90
Die proteolytischen Enzyme des Harns und anderer Körper-	
flüssigkeiten	91
Arbeitsanweisung	91
Kathepsin im Harn	92
Tryptasen im Harn	95
Urokinase	95
Definition der Urokinase-Einheit	95
Darstellung von Urokinase	95
Urin-Trypsin-Inhibitor	94
Speichel	94
Synovia	96
Liquor cerebrospinalis	96
Kammerwasser	96
Schrifttum	96

E. Die lokale Therapie mit proteolytischen Enzymen	102
Medizinhistorische Vorbemerkungen	102
Ergebnisse der lokalen Therapie	108
Pflanzliche und bakterielle Proteinase in der lokalen Enzym-	
therapie	109
Nebenerscheinungen der lokalen proteolytischen Therapie	110
Vorteile der lokalen Therapie mit p.E.	111
Praktische Therapie mit proteolytischen Enzymen	111
Innere Medizin	111
Die Aerosolbehandlung mit Trypsin	111
Anwendungstechnik	111
Intrathekale Instillation von Streptokinase bei Meningitis	112
Chirurgie	115
Derzeitiger Stand der proteolytischen Therapie schwerer Ver-	
brennungen	115
Hämatothorax	114
Dosierung	115
Kombination der nekrolytischen und antibiotischen Behand-	
lung	116
Kontraindikationen	116
Nebenerscheinungen	116
Trypsintherapie des Hämatothorax	116
Osteomyelitis	116
Urologie	117
Anwendungstechnik	117

Gynäkologie	117
Ophthalmologie	118
Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde	119
Mund-, Zahn- und Kieferheilkunde	119
Weitere Entwicklungstendenzen der lokalen Enzymtherapie	120
Schrifttum	122
F. Therapeutische Tabellen	126
Innere Medizin	126
Chirurgie	128
Gynäkologie	130
Hals-, Nasen-, Ohren-Heilkunde	130
Ophthalmologie	130
Zahn-, Mund-, Kieferkrankheiten	131
G. Medikamentenverzeichnis	132
Präparate für die Substitution von proteolytischen Enzymen im Magen-Darmkanal	132
Präparate für die lokale Substitution von proteolytischen Enzymen	132
Präparate für die intrafokale Injektion von Trypsin	132
Präparate für die lokale Substitution von Plasminogen-Aktivatoren	132
Präparate für die parenterale Allgemeinthherapie mit proteolytischen Enzymen	135
Für intravenöse Anwendung	135
Für intramuskuläre Anwendung	135
Präparate für die direkte Plasminogenaktivierung	135
Präparate für die indirekte Plasminogenaktivierung	135
Präparate für die gezielte Inhibition proteolytischer Prozesse	135
H. Autoren-Verzeichnis	135
I. Sachwort-Verzeichnis	141

A. Biochemische Vorbemerkungen

Allgemeines

Alle Umbauprozesse am Eiweißanteil der Gewebe finden unter Mitwirkung der proteolytischen Enzyme (= p.E.) statt, die selbst den Zellen entstammen. Da der weitaus größte Teil des Organismus aus Eiweißkörpern besteht, kommt der normalen wie auch der pathologischen Funktion der p.E. lebenswichtige Bedeutung zu.

Die Wirkungsfelder der p.E. gehen weit über den Verdauungsvorgang hinaus, der früher als das wichtigste Beispiel der proteolytischen Funktion galt. Heute wissen wir, daß die Sekretion der Verdauungsenzyme nur ein Sonderfall jener proteolytischen Prozesse ist, die sich ständig in allen Geweben abspielen; die Körperflüssigkeiten dienen diesen Enzymen lediglich als Vehikel, wie z.B. die Verdauungssäfte und das Blut.

Die Beurteilung der proteolytischen Funktion setzt eine Kenntnis der Struktur der Eiweißkörper voraus. Wir stellen uns heute das Eiweißmolekül als eine makromolekulare Substanz vor, deren einzelne Bausteine, die Aminosäuren, peptidartig miteinander verknüpft sind; in vielen Fällen ergibt sich das Bild einer Polypeptidkette. Über Disulfid — und Wasserstoffbrücken können mehrere Peptidketten miteinander verbunden sein [1, 2]. Darüber hinaus besitzen einige Eiweißarten eine komplizierte Ringstruktur, auf die hier nicht weiter eingegangen werden soll. Veränderungen am Eiweißmolekül werden durch proteolytische Enzyme bedingt. Die p.E. werden zwar in die unter Verbrauch je eines Moleküls Wasser ablaufenden enzymatischen Prozesse eingeschaltet, sind jedoch nach deren Beendigung wieder frei; daher hat man sie, wie alle Enzyme, als Katalysatoren bezeichnet. Da die p.E. selbst Eiweißkörper sind, können sie in ihrer Haltbarkeit nicht mit den Katalysatoren der anorganischen Chemie verglichen werden. P.E. werden wie Werkzeuge allmählich abgenutzt (Myrbäck [5]). Die Bezeichnung „Enzym“ stammt aus dem Griechischen („wie Hefe“). Sie wurde 1878 von Kühne [4] eingeführt und entspricht in ihrer Bedeutung dem früher viel benutzten Ausdruck Ferment (lateinisch: fermentatio = Gärung). Nach Myrbäck sind Enzyme *„einfache oder zusammengesetzte Eiweißstoffe mit spezifischen katalytischen Wirkungen“*. Die Spezifität besteht einmal darin, daß die Enzyme eine bestimmte Art von chemischen Reaktionen katalysieren, und daß die von ihnen umgesetzten spezifischen Stoffe („Substrate“) nur mit ganz bestimmten Gruppen reagieren (Substrat-Spezifität [5]). Da die Gewinnung der p.E. aus Geweben und Zellen als ein mit gewaltsamen Mitteln begangener Artefakt aufzufassen ist, wäre es denkbar, daß die Enzyme in vivo eine andere Wirkung haben, als wenn wir sie nach mehr oder weniger unnatürlicher Isolierung in vitro untersuchen. Das gilt insbesondere für jene Proteinasen, die nur durch Zerstörung oder Autolyse der Zellen gewonnen werden können.

Das Wirkungsprinzip proteolytischer Enzyme

Bei der Begegnung von Protein und dem hierzu passenden Enzym kommt es zu einer vorübergehenden Verbindung von Enzym und Substrat. Nach

Ablauf der hierdurch eingeleiteten Reaktion wird das Enzym wieder frei und steht für die Wiederholung dieses Vorgangs mit einem anderen Substratmolekül zur Verfügung.

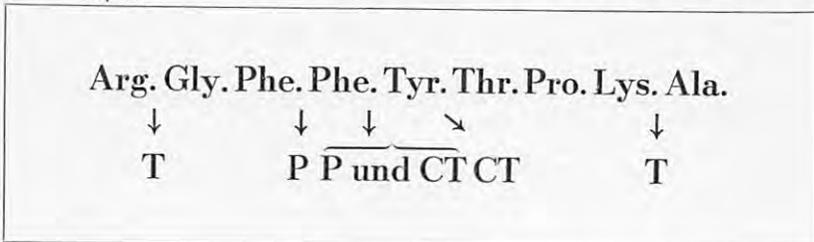
Die optimale Wirkung eines p.E. ist an bestimmte Voraussetzungen gebunden, so an eine definierte Wasserstoffionenkonzentration, an ein Temperaturoptimum, an die Gegenwart von Wasser und bestimmten Kationen. Wir verdanken S a n g e r ein sehr instruktives Bild, das er bei der Einwirkung von p.E. auf eine B-Kette des Insulins gewonnen hat (Abb. 1).

Die Wirkungsweise eines p.E. ist am besten am Beispiel des Trypsins studiert worden. Nach unseren heutigen Kenntnissen besteht die prinzipielle Wirkung der p.E. darin, daß sie die peptidartigen Hauptvalenzverbindungen zwischen den Aminosäuren $-\text{CO}/\text{NH}-$ lösen. Bei dem unter Verbrauch von H_2O ablaufenden enzymatischen Vorgang spaltet Trypsin nur solche Peptidverbindungen, an denen die Carboxylgruppe von basischen Aminosäuren beteiligt ist, während Chymotrypsin nur an Bindungen ansetzt, an denen sich die Carboxylgruppe von aromatischen Aminosäuren findet. Besonders wichtig ist die Tatsache, daß ja auch die p.E. selbst Eiweißkörper sind und daher unter bestimmten Umständen enzymatisch abgebaut werden können.

Zur Aufklärung der Wirkungsweise des Trypsins sind die folgenden Überlegungen von H o l l e y [6] zumindest diskutabel: H o l l e y hält als eine Ursache der Spezifität von Trypsin eine sterische Hinderung der A m i d - R e s o n a n z für möglich. Wenn man annimmt, daß an der Oberfläche der Enzyme eine solche räumliche Anordnung von O- bzw. H-Atomen vorliegt, daß Wasserstoffbindungen zu den H- bzw. O-Atomen der Amino-, Amido- und Carboxylgruppen in den Substraten möglich werden, dann ist eine Verschiebung der Amidgruppe aus ihrer ebenen Lage denkbar. Dadurch würde die Amid-Resonanz unmöglich werden und die Reaktivität steigen. Die Spezifität der Enzyme des Pankreas erscheint allerdings nach N e u r a t h u. S c h w e r t [7] geringer als früher angenommen wurde. Es werden nicht nur Peptide und Amide, sondern auch Ester und Oxamide hydrolysiert.

Im Trypsinmolekül befinden sich wahrscheinlich mehrere aktive Z e n t r e n, wobei das Zentrum der Bindung der Substrate und das Zentrum der eigentlichen Enzymaktivität voneinander getrennt sind. Sprachen wir bisher nur von der enzymatischen Spaltung der Eiweißkörper selbst, so kann ihr noch die weitere Aufspaltung der hierbei entstandenen großen Eiweißbruchstücke, der Polypeptide, durch andere Enzyme folgen.

Abb. 1: Abbau von Insulin (nach S a n g e r). T = Trypsin, CT = Chymotrypsin, P = Pepsin.



Entsprechend den in Abb. 1 gezeigten Verhältnissen ist damit zu rechnen, daß nach Spaltungen mit Pepsin, Trypsin und Chymotrypsin noch relativ große Polypeptide erhalten bleiben. Sie werden durch Peptidasen weiter abgebaut. Das früher sog. Erepsin des Darms ist nach W a l d s c h m i d t -

Leitz [8] ein Gemenge von Amino-peptidasen. Dabei spalten die Dipeptidasen nur die Peptide, die aus zwei Aminosäuren bestehen, und die Amino-peptidase spaltet die Aminosäuren mit der freien Aminosäure aus Polypeptiden ab. Wir wissen heute, daß solche Peptidasen auch im Blut vorkommen. Sie setzen jedoch nur endständig an den Polypeptidmolekülen an und brechen hier eine Aminosäure nach der andern ab. Über das weitere Schicksal der Aminosäuren wird auf S. 40 berichtet.

Tab. 1: Proteolytische Spaltung wichtiger Eiweißkörper.

Eiweißart	Trypsin	Pepsin	Kollagenase	Papain
Elastin	+	+		+
Keratin				+
Kollagen	?	+	+	?
Casein	+	+		+
Albumin	+	+		+

Klassifizierung der proteolytischen Enzyme

Nachdem sich herausgestellt hat, daß die Proteinase nicht nur ganze Eiweißmoleküle, sondern auch Bruchstücke derselben (Peptide) sowie Ester spalten können, ist die alte Einteilung in Proteinase und Peptidasen nicht mehr vertretbar. Nützlicher scheint die Bezeichnung *Exopeptidasen* für jene Enzyme zu sein, die Substrate spalten, welche in der Nähe der Spaltungsstelle freie Amino- oder Carboxylgruppen aufweisen, wie z. B. Dipeptidasen, Polypeptidasen, Carboxypeptidase, Amino-peptidase. Als *Endopeptidasen* bezeichnet man dagegen die Enzyme, die nicht die Anwesenheit von freien Endgruppen benötigen. Sie betreffen also jene Gruppe, die bislang die Proteinase umfaßte. Hierher gehören das Pepsin, Kathepsin, Renin, Papain, Bromelin, Ficin, Trypsin, Chymotrypsin und Plasmin. Man wird vorerst noch beide Nomenklaturen nebeneinander gebrauchen. Unter den Eiweißkörpern selbst bestehen je nach ihrem Aufbau aus verschiedenen Aminosäuren sowohl funktionell wie in mechanisch-struktureller Hinsicht große Unterschiede. In tabellarischer Form wird ein Überblick über die biologisch wichtigsten Eiweißkörper und ihre enzymatische Spaltbarkeit gegeben (Tab. 1). Während bislang Kollagen als resistent gegen Trypsin galt, konnten Grant u. Alburn [9] über eine enzymatische Auflösung von Kollagenfasern aus Rattenschwanzsehnen durch Trypsin, Chymotrypsin und Elastase berichten, wobei CaCl_2 aktivierend wirkte.

Endopeptidasen

Trypsin

Historisches

Nachdem zunächst Purkinje u. Pappenheim [10] auf die proteolytischen Eigenschaften des Pankreassaftes aufmerksam gemacht hatten, wurden diese Beobachtungen von Frerichs [11] und später von Bidder [12] in Zweifel gezogen. Unabhängig voneinander diskutierten Ber-

nard [15] 1849, Corvisart [14] 1857, Keferstein u. Hallwachs [15] in den „Göttinger Nachrichten“ von 1858, sowie Kuehne 1876 die Existenz eines proteolytischen Enzyms im Pankreassaft. Kuehne gelang als erstem eine Trennung der verschiedenen Enzyme des Pankreas und er schlug für die eiweißspaltende Komponente die Bezeichnung „Trypsin“ vor.

Entstehung des Trypsins

Das Pankreas ist neben den Leukozyten die weitaus wichtigste Quelle des Trypsins. Im Pankreas finden sich an proteolytischen Verdauungsenzymen in Prozenten der Trockensubstanz Trypsin und Chymotrypsin mit je 5%, Carboxypeptidase 2%, Ribonuclease 0,2% und Desoxyribonuclease 0,004% gegenüber Amylase mit 5% und Lipase (geschätzt) mit 2,5% (Lang [16]). Die tryptischen Fermente machen also die Hälfte aller Enzyme aus, und diese Tatsache spricht schon für ihre Bedeutung. Da es eine adaptive Enzyymbildung gibt, (s. unten) ist es verständlich, daß eine proteinreiche Diät mit bestimmten Aminosäuren zu einer Vermehrung des Trypsingehaltes des Pankreas führt. Das Trypsin hat im Zellkern der Pankreaszellen eine etwa fünfmal so große Konzentration wie im Cytoplasma. Es kommt in inaktiver Form vor, also als Trypsinogen, und wird erst im Darm durch das Enzym Enterokinase von seinem Inhibitor enzymatisch getrennt. Jetzt erst liegt es als wirkungsbereites, aktives Trypsin vor. Nach Daly u. Mirsky [17] werden bei Nahrungsaufnahme bis zu 90% des Enzymbestandes des Pankreas ausgeschüttet.

Zur Aufklärung des Sekretionsmechanismus des Trypsins haben wesentlich die Arbeiten von Hirsch [18] beigetragen. Wenn man bei Versuchstieren radioaktive Aminosäuren intravenös injiziert, so läßt sich feststellen, daß bereits 50 bis 40 Minuten danach im Pankreas neue Enzyme mit radioaktiven Aminosäuren auftreten. In dieser Zeit müssen also aus diesen Aminosäuren neue Proteine aufgebaut und zu Enzymen synthetisiert worden sein. Wahrscheinlich benötigt das Pankreas für den eigentlichen Enzymaufbau nur einige Minuten. Da in die Zellen nur Aminosäuren eindringen können, muß die Entstehung der Proteine und der Enzyme in den Zellen des Pankreas erfolgen. Es ist noch nicht endgültig geklärt, ob die Enzyme im Ergastoplasma oder in den Golgikörpern entstehen. Die in den Golgikörpern „wachsenden“ Zymogen-Granula enthalten zu einem hohen Prozentsatz die proteolytischen Proenzyme; dies spricht für die Golgikörper der Pankreaszellen als Bauplatz der Enzyme. Die Quantität der Pankreasproteasen ist nach Magel u. Hong [19] von der Diät abhängig; Isoleucin- und Phenylalanin-Reichtum der Nahrung wirkt fördernd auf die Proteasenproduktion.

Prinzip der Darstellung von Trypsin

Trypsin wird aus dem an diesem Enzym reichsten Organ, der Bauchspeicheldrüse, gewonnen. Während es früher mit Adsorptionsverfahren von den begleitenden Peptidasen isoliert wurde, benutzt man heute die fraktionierte Fällung mit Ammonsulfat. Es liegt als kristallines, globulinähnliches Protein vor. Gegenüber Säuren ist es recht beständig, sogar in erhitzter wässriger Lösung.

Chemisch-physikalische Daten

Kristallines Trypsin besitzt ein Mol-Gewicht von 34 800. Der im Trypsinogen das Trypsin begleitende Hemmkörper hat ein Mol-Gewicht von

9000. Bei der elektrophoretischen Auftrennung von Trypsin wurde festgestellt, daß dies aus mindestens 4 elektrophoretisch unterscheidbaren Fraktionen besteht. Die Fraktionen F 1 und F 2 enthalten 82,7% der proteolytischen Aktivität, auf F 3 kommen 14,7% und auf F 4 2,6% [20—25].

Die Inaktivierung von Trypsin durch UV ist mehr von theoretischem als von praktischem Interesse, da diese Strahlung lediglich eine Oberflächenwirkung ausübt [24]. Dagegen wurde festgestellt, daß die Inaktivierung von Trypsin durch Röntgenstrahlen [25] nicht abhängig ist von der Entstehung von H_2O_2 aus dem Lösungswasser. Außerdem stellte sich heraus, daß O_2 ohne Einfluß auf die Trypsin-Inaktivierung durch Röntgenstrahlen ist. Auch mit höheren Röntgendosen konnte Trypsin nicht völlig zerstört werden. Von einigen Autoren wurde sogar eine Steigerung der Trypsinaktivität durch H_2O_2 nachgewiesen [26]. Dagegen wird durch eine Ultraschallung in Gegenwart von O_2 die Trypsinaktivität um 75% reduziert [27]. Durch Deuteronen- und Elektronenbeschuß kann dagegen Trypsin — ebenso wie Pepsin — leicht zerstört werden [28].

Haltbarkeit von Trypsinlösungen

Die Haltbarkeit von wässrigen Lösungen des amorphen wie des kristallinen Trypsins steht in deutlicher Abhängigkeit von dem pH-Milieu. So verliert eine Lösung amorphen Trypsins bei pH 2 und 37° innerhalb von 4 Stunden 20%, bei pH 7 jedoch 40% der Aktivität. Unter gleichen Bedingungen gehen bei pH 7 in einer Lösung kristallinen Trypsins 75% der Aktivität verloren. Es stellte sich weiter heraus, daß die Haltbarkeit von Trypsinlösungen abhängig ist von der Salzkonzentration des Lösungsmittels; so wird die Haltbarkeit vergrößert, wenn man der Lösung NaCl oder Glykokoll in geringen Mengen hinzufügt. Das gleiche gilt von der Lagerung von Trypsinlösungen mit Zusatz von Methylcellulose in Konzentrationen von 0,5—1,5% [29].

Das pH-Optimum des Trypsins liegt nach Lenk [50] bei pH 7,0 (Substrat: Casein). Vonk [51] teilt mit, daß durch die Gegenwart von Galle auch bei pH 6,0 die Trypsinaktivität noch $\frac{3}{5}$ ihres Maximums beträgt. Von Noll [52] wurde dagegen festgestellt, daß sich diese Stabilisierung des Trypsins durch gallensaure Salze nur auf das Substrat Hämoglobin bezieht, also nicht verallgemeinert werden kann.

Erwärmung von Trypsin

Trypsin weist gegenüber verschiedenen physikalischen Einwirkungen eine wechselnd hohe Widerstandsfähigkeit auf. Es hat sich hier — wie auch bei dem Verhalten von wässrigen Trypsinlösungen bei 37° — eine erhöhte Anfälligkeit hochgereinigter Trypsinpräparate gegenüber den weniger gereinigten herausgestellt. Da diese Fragen wegen der Sterilisation von Präparaten sehr wichtig sind, sind sie wiederholt von verschiedenen Autoren überprüft worden. Ganz allgemein erträgt ein Trypsin-Präparat in Trockensubstanz vorübergehende Erhitzungen bis 100°, ja sogar bis 160°. In wässriger Lösung wird Trypsin dagegen bereits bei 60—80° inaktiviert. Da an der mindestens teilweisen Zerstörung proteolytischer Enzyme kein Zweifel besteht, wird die Filtration von Trypsinlösungen durch Seitz-Filter mit anschließender Zerstäubungstrocknung empfohlen. Neuerdings kann man auch die Äthylenoxydbegasung als wirksames Sterilisationsverfahren anwenden [53—58].

Stabilisierung durch Calcium

Die Beziehung des Calciums zum Trypsin ist Gegenstand eingehender Untersuchungen gewesen. Bier u. Nord [59] stellten fest, daß Calciumionen eine protektive Wirkung ausüben, indem sie die Selbstverdauung des Enzymsystems verzögern; die Verdauung anderer Proteine wird jedoch durch die Anwesenheit von Calciumionen nicht gehemmt. In weiteren Arbeiten konnten die gleichen Autoren zeigen, daß bestimmte zweiwertige Ionen, wie z. B. Calcium, mit Trypsin Komplexe bilden. Das hat zur Folge, daß Trypsinlösungen stabilisiert werden und daß ihre Aktivität erhöht wird. Auch die charakteristischen Sedimentationsgeschwindigkeiten in der Ultrazentrifuge erhöhen sich stark. Außer Calcium steigern auch Co und Cd die Esterase- und Amidase-Aktivität von Trypsin, während Cu, Hg und Ag hemmend wirken [40, 41]. Selbst die Inaktivierung des Trypsins durch Citrat, Oxalat, Äthylendiamintetraacetat und Hexamethaphosphat kann durch einen Überschuß zugesetzter Calciumionen teilweise aufgehoben werden [42]. Ebenso konnte mitunter einige Zeit nach der Hitzeinaktivierung das Trypsin durch Calcium reaktiviert werden. Diese Beobachtungen wurden weiter ausgebaut. Auch dem Mn kommt eine ähnliche Wirkung wie dem Ca zu [43, 44].

Aktivierung von Trypsinogen

Vom Pankreas wird das enzymatisch inaktive Trypsinogen sezerniert. Erst im Duodenum erfolgt seine Aktivierung zu Trypsin durch Enterokinase, die sich wie eine Peptidase verhält [45]. Die weitere Aktivierung kommt durch das entstandene Trypsin selbst zustande, der Prozeß läuft autokatalytisch weiter. Es handelt sich bei der Aktivierung also um einen enzymatischen Prozeß [46], bei dem ein das Trypsin begleitender Hemmungskörper mit amino-endständigem Arginin und einem Mol.-Gewicht von 9000 abgespalten wird. Dieser Hemmungskörper wird durch Trypsin allmählich noch weiter zerlegt. Aber nicht nur durch die körpereigene Enterokinase, sondern auch durch Stoffwechselprodukte von *Penicillium justinellum* und *Kathepsin* kann Trypsinogen aktiviert werden [47].

Kinasen

Die Enterokinase ist der am längsten bekannte Vertreter einer Gruppe von proteolytischen Enzymen, die ganz allgemein als „Kinasen“ bezeichnet werden. Grundsätzlich werden durch Kinasen die inaktiven Proenzyme in den aktiven Zustand versetzt; das System Kinase-Proenzym stellt gewissermaßen das Kennwort für das Aufschließen eines Sicherheitsschlusses dar. Sehr bekanntgeworden ist in letzter Zeit die Kinase, die das Plasminogen in Plasmin umbaut und wegen ihrer Gewinnung aus Streptokokken als „Streptokinase“ bezeichnet wird. In jedem Fall wird durch eine Kinase vom Proenzym ein Hemmkörper abgebaut.

Trypsin-Bestimmungsmethoden

Die Methoden zum Nachweis des Trypsins sind im Laufe der Zeit wesentlich verfeinert worden. Eine zusammenfassende Darstellung hierüber ist bei Merten [48] zu finden. Die anfangs zur Anwendung gekommenen grob qualitativen Methoden werden heute im wesentlichen nur noch zu Demonstrationszwecken benutzt. Einen Fortschritt stellten jene Verfahren dar, die die Auflösungs geschwindigkeit fester, koagulierter Eiweißsub-

strate als Kriterium benutzten (Mett [49] und Grützn er [50]); andere verfolgten die Substratabnahme flüssiger Substrate durch Fällung des noch nicht verdauten Eiweiß (Gross [51] und Fuld [52]). Eine weitere Verbesserung war die quantitative Erfassung der Eiweißspaltprodukte, wie der Carboxyl- und Aminogruppen durch Titration verbrauchter KOH nach Willstätter [53] bzw. Waldschmidt-Leitz.

Wenngleich mit den Fortschritten der Labortechnik neue physikalisch-chemische Methoden zur Anwendung kamen, wie Interferometrie, Refraktometrie, polarimetrische Verfahren wie auch Messungen der Viscosität und der elektrischen Leitfähigkeit, so wurde doch immer wieder auf die von Willstätter und Waldschmidt-Leitz geschaffenen Grundlagen zurückgegriffen. Als sehr zuverlässig erwies sich die Trypsinbestimmung von Dirr [54], die nach folgendem Prinzip arbeitet:

Die Spaltung von Casein „Hammarsten“ durch Trypsin bei 37° führt zur Zunahme von freien Carboxylgruppen, die mit alkoholischer KOH titriert werden. Als Indikator wird Thymolphthalein benutzt, dessen Umschlagsgebiet bei pH 9,6—10,4 von farblos in blau übergeht.

Reagenzien

Alle Reagenzien sollten möglichst steril angesetzt werden, das Glasgerät wird nach genormter Reinigung — zuletzt mit Aqua dest. — hitzesterilisiert. An die Caseinlösung sind 200 I. E. Penicillin-Natrium je ml zu geben.

1. Durch Auflösen von 5 g KOH in 250 ml 96%igem Alkohol wird eine n/20 alkoholische KOH hergestellt. Die Lösung wird nach Verdünnen mit der dreifachen Menge Wasser mit n/10 HCl und Bromthymolblau als Indikator eingestellt.
2. Caseinlösung als Substrat wird hergestellt, indem 6 g Casein „Hammarsten“ in der Reibschale mit 50 ml Wasser mit je 400 I. E. Penicillin-Natrium je ml angerieben werden, wobei man 6 ml n/1 Ammoniaklösung dazugibt. Hierbei geht das Casein in Lösung. Danach wird es in einen 100-ml-Meßkolben gespült und mit Aqua bidest. steril. auf 100 ml aufgefüllt. Somit enthält das ml der Caseinlösung 200 I. E. Natriumpenicillin (Haltbarkeit im Kühlschrank höchstens 5 Tage).
3. Als Puffer werden eine n/1 Ammoniaklösung und n/1 Ammoniumchloridlösung benutzt, die im Verhältnis 1 : 1 gemischt werden. Das pH soll 8,9 betragen.
4. Indikator ist eine 0,5%ige Thymolphthaleinlösung in 96%igem Alkohol.

Ausführung

Zunächst wird die ungefähre Höhe des Enzymgehaltes in einem Vorversuch bestimmt; dieser wird analog dem Hauptversuch durchgeführt.

Hauptversuch

Man benutzt soviel von der zu untersuchenden Substanz, daß nach einer Expositionszeit von 20 Minuten etwa ein Verbrauch von 0,5—0,7 ml einer n/20 KOH erfolgt. Die zu untersuchende Lösung wird in bekannter Menge in ein Kölbchen von 20 ml eingefüllt, u. U. wird mit Wasser bis zur Marke aufgefüllt und gut durchgeschüttelt. Von der gleichmäßig verteilten Suspension gibt man im Vorversuch zunächst 1 ml in ein 10-ml-Meßkölbchen. Nach Hinzufügen von 1 ml Aqua dest. und 2 ml Puffer exponiert man 30 Minuten bei 37°. Danach werden 5 ml einer auf 37° vorgewärmten Caseinlösung hinzugefügt und auf 10 ml mit Aqua dest. aufgefüllt und durchgeschüttelt. Unmittelbar anschließend werden 2 ml dieser Lösung in einen

Erlenmeyerkolben von 10 ml gegeben, während der Kolben mit den restlichen 8 ml sofort (Stoppuhr!) 20 Minuten lang bei 37° exponiert wird. Den 2 ml Lösung im Erlenmeyerkolben werden 4—5 Tropfen Indikatorlösung hinzugefügt. Sodann wird mit KOH bis zur schwachen Blaufärbung titriert. Werden jetzt 18 ml heißer Alkohol hinzugefügt, so verschwindet die blaue Farbe wieder. Nunmehr wird die Titration fortgesetzt, bis die blaue Farbe wieder erscheint. Der Verbrauch (in ml) an KOH ist der Anfangswert.

Nach 20 Minuten Expositionszeit des zweiten Kölbchens werden aus diesem ebenfalls 2 ml in gleicher Weise titriert. Die Menge an verbrauchter KOH stellt den Endwert dar. Berechnung: Endwert minus Anfangswert gleich Verdauungswert in ml KOH. Liegt im Vorversuch der Verdauungswert tiefer als 0,5 ml, so wird für den Hauptversuch mehr als 1 ml der Aufschwemmung benutzt. Liegt er höher als 0,7 ml, so wird die zu untersuchende Lösung statt auf 20 ml auf 40—50 ml aufgefüllt.

Definition der Trypsineinheit

Eine Einheit Trypsin nach *Dirr* ist diejenige Menge Enzym, die unter den oben genannten Bedingungen einen Verbrauch von 0,84 ml n/20 KOH (Verdauungswert) aufweist.

Ein grundsätzlicher Fortschritt ist in der Methode von *Anson* [55] zu erblicken, der Hämoglobin als Substrat einführt und bei dem jeweiligen pH-Optimum des zu untersuchenden Enzyms exponierte. Bei der Spaltung des Substrates werden u. a. Phenolgruppen frei. Diese ergeben mit dem Phenolreagens von *Folin* und *Ciocalteu* eine Blaufärbung. Der Vorteil dieser Methode liegt darin, daß man durch Einstellung auf das pH-Optimum des zu untersuchenden Enzyms beliebig Pepsin, Kathepsin und Trypsin bestimmen kann. Von *Merten* wurde diese Methode mit guten Ergebnissen routinemäßig zur Anwendung gebracht. Als ein gewisser Nachteil ist die sehr kurze Inkubationszeit zu betrachten. Hierbei machen sich auch kleine Temperatur- und Zeitfehler sehr stark bemerkbar, und außerdem erscheint uns mit *R. Abderhalden* [56] die Empfindlichkeit der Methode nicht ausreichend. *R. Abderhalden* baute daher auf den Prinzipien von *Anson* eine Methode auf, bei der als Substrat Casein benutzt wird und die Expositionszeit 16 Stunden beträgt. Sie wird lediglich zur Trypsinbestimmung benutzt. Gleichfalls in Kritik der *Anson*-Methode (*Ungenauigkeit* besonders in Gegenwart reduzierender Substanzen) brachten *Slavik* u. *Smetana* [56a] auch bei Proteinasebestimmungen die Biuret-Reaktion zur Anwendung. Nach diesen Autoren war der Fehler der Einzelbestimmung nicht größer als 1%.

Quantitative Trypsinbestimmung nach *R. Abderhalden*

Prinzip der Methode: Als Substrat dient der tyrosinreiche Eiweißkörper Casein. Das bei dem Verdauungsprozeß frei werdende Tyrosin gibt mit dem Phenolreagens eine Blaufärbung, die kolorimetriert wird. Die Intensität der Blaufärbung entspricht dem Gehalt an Tyrosin und damit der Wirkung des Trypsins oder anderer Proteinase, z. B. Plasmin.

Die Ergebnisse sind nur dann verwertbar, wenn jede Infektion der Ansätze vermieden wird. Durch Bakterien können sowohl p. E. als auch Aktivatoren in den Untersuchungsgang geraten.

Herstellung der Lösungen

Caseinlösung: 50 g Casein Merck nach *Hammarsten* werden mit 350 ml Aqua bidest. in einer Reibschale gleichmäßig verrührt und mit 35 ml einer

n/1 Natronlauge durch vorsichtiges Erwärmen im Wasserbad völlig in Lösung gebracht. Nach Zugabe von 5 ml einer 1%igen Thymollösung wird die Caseinlösung in einer Cellophanhülle 24 Stunden gegen fließendes Leitungswasser dialysiert, um Stoffe zu entfernen, die durch Trichloressigsäure nicht ausfallen und mit dem Phenolreagens eine Blaufärbung geben könnten. Danach wird die Caseinlösung in einen 500-ml-Meßkolben gegeben, mit NaOH auf pH 8,6 gebracht und mit Aqua bidest. bis zur Marke aufgefüllt.

Phenolreagenzlösung nach Folin und Ciocalteau

Eine Mischung von 50 g Natriumwolframat ($\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) und 12,5 g Natriummolybdat ($\text{Na}_2\text{MoO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) wird in 550 ml Aqua bidest., 25 ml 85%iger Phosphorsäure und 50 ml konzentrierter Salzsäure gelöst und 10 Stunden lang am Rückflußkühler gekocht. Danach werden 75 g Lithiumsulfat, 25 ml Aqua bidest. und einige Tropfen Brom zugesetzt und die Mischung eine Viertelstunde ohne Kühler gekocht, um das überschüssige Brom zu entfernen. Dann kühlt man die Lösung ab, füllt mit Aqua bidest. auf das Volumen von 500 ml auf und filtriert. Das fertige Reagens weist einen goldgelben Farbton auf und ist vor Staub zu schützen.

Durchführung der Bestimmung

Auf 2 ml der Caseinlösung, die in Reagenzröhrchen eingefüllt wird, werden 2 ml der Lösung gegeben, deren proteolytische Aktivität bestimmt werden soll. Ein weiteres Reagenzglas enthält 2 ml der zu untersuchenden Enzymlösung und 2 ml Aqua bidest. (Enzymkontrolle). Die für den Abderhalden-Test günstige Konzentration der Trypsinlösung liegt etwa bei 40 bis 60 γ (0,04—0,06 mg) Trypsin in 2 ml Aqua bidest.

Nach einer Verdauungszeit von 16 Stunden bei 37° wird jedes der Röhrchen mit 1 ml einer n/1 Trichloressigsäure versetzt. Hierdurch wird die Verdauung unterbrochen. Nach gutem Durchschütteln wird nach Ablauf einer halben Stunde filtriert. Je 1 ml des wasserklaren Filtrates gibt man in je ein 20-ml-Meßkölbchen mit 5 ml einer n/1 Natronlauge und 5 ml des zuvor im Verhältnis 1 : 2 verdünnten Phenolreagens (1 Teil Reagens und 2 Teile Aqua bidest.). Nach dem Auffüllen bis zur Marke mit Aqua bidest. wird photometriert.

Die Skala auf dem Kolorimeter, z. B. von Dr. B. Lange, zeigt die Absorption an. An Hand einer aufzustellenden Tabelle auf Kolorimeterpapier nach Dr. B. Lange bestimmt man die entsprechenden Extinktionswerte. Aus dieser Größe läßt sich die Menge Tyrosin, die in der zu untersuchenden Lösung enthalten ist, mittels einer zuvor mit einer bekannten Tyrosinlösung aufgestellten Eichkurve ablesen. Der einer Freisetzung von 50 γ Tyrosin entsprechende Enzymwert wird unter den Bedingungen dieses Verfahrens als eine Einheit Trypsin (bezogen auf Casein) bezeichnet.

Nach einem ganz anderen Prinzip arbeitet die prinzipiell einfache, aber hinreichend genaue Methode von Speyer. In Analogie zu bakteriologischen Platten- und Lochtesten benutzte Speyer [57] eine Casein-Agar-Platte in Petrischalen von 8,5 cm Durchmesser. Mit einem 9 mm Korkbohrer werden aus dieser Platte kleine Zylinder ausgestanzt. In die entstandenen Löcher wird 0,1 ml der zu untersuchenden Lösung gegossen. Nach 24stündiger Exposition bei 37° wird das Substrat mit Trichloressigsäure überschichtet. Im weiß ausfallenden Casein sind die klar gebliebenen Bezirke des abgebauten Caseins gut meßbar.

Die benutzte 1%ige Caseinlösung wird mit Phosphatpuffer auf pH 7,5 stabilisiert und mit 2%igem Agar aufgeköcht. Je 15 ml der Substratlösung

werden in die auf einer Nivellierplatte stehenden Petrischalen gegossen; nach Erkalten und Festwerden werden die Platten kalt aufbewahrt. Die Durchmesser der Casein-Auflösungszonen gelten als Maß der Enzymwirkung. Um eine Auswertung zu ermöglichen, wird eine Eichkurve (Standardkurve) mit bekannten, abgestuften Trypsinmengen hergestellt. Man wählt Trypsinkonzentrationen, die je ml 0,25, 0,125, 0,06, 0,03, 0,008, 0,004 und 0,002 Einheiten Trypsin enthalten. Auf 4 vorbereiteten Casein-Agarplatten werden je 2 gegenüberliegende Löcher mit diesen Lösungen beschriftet. Die jedesmal übrigbleibenden Löcher werden mit der 0,03 E./ml Trypsinlösung gefüllt, sie dienen als Bezugsstandard. Der Mittelwert aller Standard-Durchmesser wird als Korrektionspunkt bezeichnet. Die statistische Auswertung der Methode ist in der Originalarbeit nachzulesen.

Neuere Bestimmungsmethoden

Die Fortschritte der physikalisch-chemischen Analyse boten sich auch für eine Verbesserung der enzymatischen Methodik an. So wurde von Hummel [58] eine spektrophotometrische Methode zur Bestimmung von Trypsin, Chymotrypsin und Thrombin vorgeschlagen, die eine Weiterentwicklung der Methode von Schwert u. Takenaka [59] darstellt. Diesem Verfahren liegt die Messung des UV-Absorptionsspektrums von Substrat und Spaltprodukten zugrunde. Von Hummel wurden als weitere Substrate N-benzoyl-L-tyrosin-äthylester und α -P-toluensulfonyl-L-argininmethylester eingeführt. Die Erweiterung des Verfahrens zum Nachweis der proteolytischen Wirkung von Thrombin füllt eine bestehende Lücke aus.

Bei der von Ronwin [60] so bezeichneten „Tac“-Methode wird ebenfalls von der Absorption im UV-Spektrum Gebrauch gemacht. Je nach Maßstab der enzymatischen Spaltung von α -P-toluensulfonyl-L-argininmethylester bildet sich ein Komplex aus den Spaltprodukten und anwesenden Kupferionen aus Kupferacetat, der eine Veränderung der optischen Werte ergibt. Dieses Verfahren kann für die Messung von Trypsin, Plasmin und Thrombin Anwendung finden.

Die bereits 1947 von Kunitz [61] mitgeteilte spektrophotometrische Methode wurde von Katchman u. Homer [62] in der Weise modifiziert, daß das zur Anwendung kommende Casein mit radioaktivem Jod markiert wurde. Bei der Spaltung des Caseins gelangt radioaktives Jod mehr oder weniger in den Überstand, so daß aus dessen Strahlungsintensität auf die enzymatische Leistung geschlossen werden kann.

Nach einem Vorschlag von Loken [63] u. a. wird Trypsin mit einem Albumin inkubiert, das radioaktiv markiert (jodiert) ist. Auch hier wird die Radioaktivität im Überstand gemessen. Das optimale pH lag zwischen 6,5 und 7,0.

Standardisierung des Trypsins

Die Standardisierung des Trypsins ist bisher noch recht unbefriedigend. Die von zahlreichen Autoren beschriebenen Methoden führen zumeist zu einer eigenen Einheiten-Definition, so daß es dem Interessierten überlassen ist, zwischen den einzelnen Methoden durch eigene Untersuchungen den Anschluß zu finden. Die in Deutschland sehr viel zitierte Willstätter-Einheit ist so definiert, daß sie jene Enzymmenge bezeichnet, die bei dem Substrat Casein unter umschriebenen Bedingungen eine Spaltung entsprechend 1,05 ml n/0.2 KOH bewirkt. Dagegen bezeichnet eine Trypsin-Einheit nach Durr jene enzymatische Leistung, die unter den Bedingungen dieses Verfahrens einen Verbrauch von 0,84 ml n/20 KOH bedingt. Nach

Tab. 2: Trypsin-Einheiten-Vergleich (nach Rieth e).

Armour-Einh.	Willstätter-Einh.	Anson-Einh.	mg kristallin. Trypsin
512 000	512	1,25	50
250 000	250	1	40
1 000	1	0,004	0,16

der Methode von R. Abderhalden soll eine Enzymmenge, die unter seinen Versuchsbedingungen eine Freisetzung von 50 γ Tyrosin herbeiführt, als eine Trypsineinheit des Caseins bezeichnet werden. (Auch bei Dirr wird als Substrat Casein benutzt!)

Da in den USA sowohl die Anson- als auch die Armour-Einheit eine beträchtliche Bedeutung gewonnen haben, muß es interessieren, ohne nähere Schilderung der entsprechenden Methoden diese Einheiten zusammen mit der von Willstätter mit dem nun zur Verfügung stehenden kristallinen Trypsin in Beziehung zu setzen. Eine Gegenüberstellung von Rieth e [64] gibt die Verhältnisse gut wieder (Tab. 2). Eine international verbindliche Regelung ist auf diesem Gebiet wünschenswert.

Die Inhibition von Trypsin

Trypsin ist ein p. E. beträchtlicher Wirkungsbreite, das — mit Ausnahme lebender Zellen und Gewebe — die meisten der im Organismus vorhandenen Eiweißstoffe abbauen kann. Damit dies nicht in einem das Leben gefährdenden Ausmaß geschieht, hat sich der Organismus ein Schutzsystem gegeben, das zumindest im Blutkreislauf von einer erstaunlichen Wirksamkeit ist. Damit kommen wir auf das Prinzip der Inhibition (= Hemmung) von Enzymwirkungen zu sprechen, das in der gesamten Biologie Gültigkeit hat und auch bei den Proteinase Anwendung findet. Man hat dabei grundsätzlich zwischen zwei Formen der Inhibition zu unterscheiden, der kompetitiven und der nicht kompetitiven.

Die kompetitive (von compete = Konkurrenz) oder konkurrierende Hemmung ist dadurch gekennzeichnet, daß sich der Inhibitor in reversibler Weise mit aktiven Fermentgruppen vereinigt, die sonst durch das Substrat abgebunden werden.

Bei der nicht kompetitiven, gewöhnlichen, echten Hemmung ist der Inhibitor unabhängig von der Substratkonzentration; der Vorgang ist meist reversibel. Unter den nicht kompetitiven Hemmungsarten finden sich vorwiegend jene, die sich auf die Proteinase beziehen. Wichtig dabei ist die Möglichkeit, daß p. E. sich selbst autokatalytisch abbauen, so daß von einer „Auto-Inaktivierung“ gesprochen werden könnte. Auch der Abbau anderer körpereigener Enzyme durch die Proteinase ist möglich; bewiesen ist dies für den Abbau der Hyaluronidase (s. unten).

Eine schrankenlose Enzymwirkung im Organismus selbst wird dagegen durch einen höchst wirksamen Inhibitor-Mechanismus verhindert. Symplexbildungen zwischen Inhibitoren, die im Organismus Proteine oder hochmolekulare Peptide sein können, mit dem Apoprotein der Proteasen sind bekannt geworden. Kunitz [65] stellte fest, daß ein Mol Trypsin mit einem Mol Pankreas-Inhibitor reagiert und daß dieser Komplex eine Additionsverbindung darstellt. Hagakawa [66] spricht bei dem Serum-Trypsin-Inhibitor ebenfalls von Symplexbildungen. Für den Pankreas-

inhibitor zeigten Laskowski u. Wu [67], daß neben dem Inhibitor-Trypsinkomplex immer ca. 5% freies Trypsin vorhanden sind. Das spricht dafür, daß der Inhibitor vom Enzym langsam abgebaut wird. Die Trypsin-Inhibitoren wirken zumeist auch auf Plasmin und Thrombin ein.

Die Inhibition des Trypsins durch den Trypsin-Inhibitor des Serums stellt ein sehr wirksames Sicherheitssystem dar und bedarf wegen seiner pathophysiologischen Bedeutung besonderer Erwähnung.

Die Kenntnis von einer im Blut befindlichen, damals als „Antitrypsin“ bezeichneten Substanz ist schon recht alt. Bereits 1897 haben Camus u. Gley [68] auf die Existenz einer Substanz im Blutserum hingewiesen, die eine Hemmung der Aktivität von Trypsin bedingt. Da von späteren Autoren Schwankungen im Auftreten dieser antitryptischen Substanz im Serum Gesunder, Kranker sowie gravider Frauen festgestellt wurden, hat man sich geradezu des „Antitrypsin-Titers“ im Serum als eines diagnostischen Hilfsmittels bedient und in der Tat vielfach interessante Befunde feststellen können. Es sei hier an die Ergebnisse von M. Bürger [69] und Grauhan erinnert, die nach Operationen in einer gewissen Parallele zum Eiweiß- bzw. Stickstoffhaushalt auch charakteristische Veränderungen des Serum-Antitrypsin-Titers feststellten. Die meistbenutzte Methode wird später noch beschrieben.

Da es nicht möglich ist, sämtliche klinischen Arbeiten auf diesem Gebiet zu referieren, sei hier auf die zusammenfassende Darstellung von Kaiser u. Pantlitschko [70] verwiesen. Danach ist die Natur des Serum-Trypsin-Inhibitors noch nicht geklärt. Er scheint eine Komponente der Albuminfraktion zu sein, wahrscheinlich als hochpolymeres Kohlehydrat aus der Klasse der Mucoproteide bzw. Glykoproteide.

Die von Kaiser u. Pantlitschko [70] beschriebene Bestimmungsmethode beruht auf folgendem Prinzip:

Bei der Bestimmung des Trypsin-Serum-Inhibitors wird die Hemmung des Abbaus von Eiweißkörpern durch Trypsin gemessen. Die Methode beruht auf der Bestimmung des UV-Extinktionskoeffizienten der Substratlösung (Casein nach Hammarsten), die nach Einwirkung der p. E. mit Trichloressigsäure enteiweißt wird. Zu 1 ml der Caseinlösung wird 1 ml 1:200 in physiologischer Kochsalzlösung verdünnten Serums und 1 ml einer Enzymlösung aus kristallinem Trypsin gegeben und bei 37° eine Stunde lang inkubiert. Dann werden 5 ml einer 16%igen Trichloressigsäure hinzugegeben, filtriert und das Filtrat zur spektrometrischen Bestimmung des säurelöslichen Tyrosins und Tryptophans benutzt. Gemessen wird die Extinktion bei 290 m/μ. Als Leerprobe wird ein sofort nach Zugabe des Trypsins enteiweißter Ansatz verwandt.

Von Bedeutung ist, daß der Serum-Trypsin-Inhibitorspiegel im Laufe des Tages bestimmten Rhythmen unterworfen ist. Bei Polyarthritiden fand sich eine starke Erhöhung des Inhibitor-Titers, bei Dermatomyositis eine signifikante Erniedrigung. Leubner [71] sah bei Carcinomkranken nach intravenöser Injektion von 0,25 g Fructose/kg einen Abfall des Chymotrypsin-Inhibitor-Spiegels. Während der Schwangerschaft steigt der Serum-Trypsin-Inhibitor an, um innerhalb eines Monats nach der Geburt wieder auf normale Werte abzufallen.

Bei elektrophoretischen Untersuchungen wurden von Jacobsson [72] sogar zwei Trypsin-Inhibitoren im Serum gefunden. Auch im Colostrum von Rindern wurde durch Untersuchungen von Laskowski [73] ein Trypsin-Inhibitor festgestellt, der vielleicht die Aufgabe hat, die im Colostrum vorhandenen Antikörper vor Proteinase zu schützen. Bei der allgemeinen Resistenz lebenden Gewebes gegen Trypsin war es naheliegend, auch hier

nach Trypsin-Inhibitoren zu suchen. Die stärksten Inhibitoren fanden sich im Pankreas und in der Parotis, aber auch in Lunge, Herzmuskel, Placenta, Uterus und Thrombocyten von Meerschweinchen, Kaninchen, Rindern, Ratten und Menschen [74]. Ein sehr wichtiger Trypsin-Inhibitor ist im Enteneiweiß-Ovomucoid enthalten. Hierbei kommt es zu einer nachweisbaren Komplexbildung zwischen Inhibitor und Enzym [75]. Als einer der bestuntersuchten Trypsin-Inhibitoren pflanzlichen Ursprungs hat der Sojabohnen-Trypsin-Inhibitor zu gelten [76]. Bei seiner Reaktion mit Trypsin konnten stöchiometrische Beziehungen festgestellt werden. Der aus Trypsin und dem Inhibitor entstandene Komplex dissoziiert bei pH 7,6 in Gegenwart von Harnstoff [77, 78].

Neben den natürlichen Trypsin-Inhibitoren gibt es eine große Reihe von inhibitorischen Verbindungen, die chemisch definiert sind (Grassmann [79]). Dabei wurden die gegensätzlichen Wirkungen mehrerer Substanzen auf das Trypsin einerseits und das Kathepsin-Papain-System andererseits herausgestellt. Während z. B. Cystein auf Papain und Kathepsin aktivierend wirkt, wird Trypsin von Cystein entscheidend gehemmt.

In den letzten Jahren sind zahlreiche weitere Trypsin-Inhibitoren beschrieben worden, die um so verhängnisvoller wirken, weil sie manchen Lebensmitteln als Farbstoffe beigelegt wurden. Diemair u. Häusser [80] haben eine Reihe solcher Farbstoffe als Trypsin-Inhibitoren festgestellt, so die basischen Triphenylmethanfarbstoffe (Lichtgrün und Patentblau), Azofarbstoffe, Orange SXX, Brillantschwarz und Bordeauxrot, die schon in üblichen Konzentrationen eine Trypsinhemmung bewirken. Von Greuer [81] wurden diese Untersuchungen auf ungefärbte Lebensmittel und andere Substanzen ausgedehnt. In Tab. 5 finden sich die wichtigsten

Tab. 5: Hemmung bzw. Stabilisierung durch chemische Substanzen.

Stabilisierung %	Hemmung %
Bordeaux-Rot 0,1%	60
Lichtgrün 0,1%	84
Formalin 1%	57
Hexamethylentetramin 1%	8
Harnstoff 1%	9
Lugolsche Lösung 0,1%	68
Ammonium sulfoidithyolic. 1%	76
Acid. boric. 0,1%	11

Ergebnisse. Nicht nur bei der Verdauung, sondern auch bei der gezielten lokalen Trypsintherapie ist die Kenntnis der möglicherweise inhibitorischen Wirkung anderer Therapeutica wichtig, um ungünstige Kombinationen zu vermeiden. Auf dem Gebiet der Urologie haben dies Truss u. Hasche-Klinder [82] ermittelt, in der Mund-, Zahn- und Kieferheilkunde Hering [83].

Zu den interessantesten Trypsin-Inhibitoren gehört das Natrium-Kupfer-Chlorophyllin [84]. Entsprechende antiproteolytische Eigenschaften des Chlorophyllins sind in der von Miller [85] u. a. beobachteten Verhinderung der Polymerisation von Fibrinogen zu Fibrin durch Chlorophyllin zu sehen, ebenso in der durch Chlorophyllin bedingten Hemmung der Atmung eines Homogenates von Meerschweinchenleber (Heinrichs, Rummel u. Schunk [86]). Da man die Komplementhemmung durch Chlorophyllin nach Büsing [87] sowie Uebel u. Lorenz [88] als einen antiproteolytischen Akt betrachten darf, sind damit auch gleichzeitig Hin-

weise auf die Funktion eines Proteinase-Inhibitors im immunologischen Geschehen, besonders bei anaphylaktischem Schock und Allergie, gegeben. Chlorophyllinsalze hemmen, wie von Heinrichs, Rummel u. Schunk sowie von Greuer nachgewiesen wurde, die Autolyse.

Biochemische Wirkungen des Trypsins *in vitro*

Bei Wirkungen des Trypsins auf körpereigene Substrate *in vitro* hat man zu unterscheiden zwischen jenen, bei denen ein biologischer Wirkstoff abgebaut und in biochemisch unwirksame Spaltprodukte zerlegt wird, und solchen, bei denen im Gegensatz hierzu durch Abbauprozesse aus zuvor biochemisch inaktiven Substanzen kleinere Moleküle mit ganz neuen biochemischen Wirkungen entstehen.

Der proteolytische Abbau anderer Enzyme wurde bereits erwähnt. Beispiel hierfür ist die Inaktivierung bzw. Proteolyse der Hyaluronidase durch Trypsin [89]. Korth [89a] konnte weiter zeigen, daß Penicillinase durch Trypsin abgebaut wird. Das gleiche gilt für Streptokinase. Trypsin vermag weiter Phosphorylase a in Phosphorylase b umzuwandeln [90, 91].

Der enzymatische Abbau des Proteohormones Insulin durch Trypsin wurde in klassischer Weise von Sanger demonstriert. Im Tierversuch stellten Dessi [92] u. a. nach intramuskulärer Gabe von Trypsin einen Anstieg des Blutzuckerspiegels als Ausdruck des Insulinabbaues fest. Auch ACTH wird durch Trypsin gespalten [95]. Die Inaktivierung des Insulins durch Blut- und Gewebeproteinase wurde durch Bürger u. Grauhan [94] sowie durch Greuer, Hess u. Rostek [95] nachgewiesen.

Die aus Hühnerembryonen durch Extraktion gewonnenen „Trepone“ sind Nukleoproteide, die von Trypsin und Pepsin völlig zerstört werden [96]. Die tryptische Inaktivierung der O- und H-Agglutinine ist von hohem therapeutischem Interesse [97, 98]. Weiter wurde die tryptische Inaktivierung der Antigene von Erythrozyten, auf welche die Antikörper aus dem Serum eines Patienten mit hämolytischer Anämie einwirkten, nachgewiesen [99, 100]. Selbst die Blutgruppenantigene werden durch Trypsin gespalten, wie Novotny [101] mitteilte.

Werden Kaltblüter-Erythrozyten mit Trypsin vorbehandelt, so agglutinieren sie entsprechend den Menschen-Erythrozyten gegenüber antibakteriellen Antiseren [102].

Wirkung von Trypsin auf bakterielle Toxine

Die eiweißspaltende Kraft des Trypsins gab bereits vor nahezu 4 Jahrzehnten Veranlassung, die Wirkung dieses Enzyms auf bakterielle Toxine von Eiweißcharakter zu untersuchen. Schon 1922 hatten Dernby u. Walbum [105] gezeigt, daß eine Menge von 0,1 g Trypsin innerhalb von 24 Stunden 100 ml Diphtherietoxin zerstört. Sie folgerten daraus, daß das Diphtherietoxin ein Protein sein müsse. Tetanustoxin dagegen wurde nur teilweise entgiftet. Während Dysenterietoxin von Trypsin nicht beeinflusst wurde, gelang Tiselius u. Grönwall [104] der bedeutsame Nachweis, daß Tuberkulin durch Trypsin und Chymotrypsin zu inaktiven Produkten abgebaut wird. Damit wurden ähnliche Befunde von Seibert [105] in moderner Methodik bestätigt.

Den Einfluß von Trypsin auf Staphylokokken- und Fraenkel-Toxin hat Korth [106a, 106b] untersucht. Er fand, daß Trypsin in bestimmten Konzentrationen die hämolysierende Wirkung sowohl des Staphylokokkennals auch des Fraenkel-Toxins aufhebt. An Kaninchen wurde die Zerstörung

des dermonekrotisch wirkenden Toxins der Staphylokokken durch Trypsin nachgewiesen, während für entsprechende Wirkungen am Fraenkel-Toxin Meerschweinchen benutzt wurden. Die letale Wirkung beider Toxine auf die weiße Maus wird durch Trypsin aufgehoben. Halliwell [106] teilte mit, daß die Toxine von Clostridium parbotulinum durch Trypsin inaktiviert werden.

Trypsin und Blutgerinnung

Bekannt ist die Wirkung von Trypsin auf Prothrombin, das nach Feststellungen von Eagle u. Harris [107], Deutsch [108] u. a. beschleunigt in Thrombin umgewandelt wird, wodurch die Blutgerinnung aktiviert werden kann. Weitere Untersuchungen von Benzer [109] u. a. ergaben, daß die Wirkung des Trypsins auf die Blutgerinnung von seiner Konzentration abhängt. Bei mittelstarker Dosierung tritt eine Gerinnungsförderung ein, bei hoher Trypsindosierung eine Gerinnungshemmung durch Verdauung des Fibrinogens. In sehr geringer Dosierung ist Trypsin wiederum gerinnungshemmend; der gleiche Effekt wird allerdings auch durch gleiche Mengen anderer Eiweißkörper erzielt. In diesem Zusammenhang ist die Feststellung von Lenggenger [110] wichtig, daß die Hämophilie durch Trypsin zu beeinflussen ist. Hier soll durch Trypsin eine Normalisierung der Gerinnungszeit erreicht werden. P. E. (Trypsin, Plasmin) bewirken im Vollblut eine Reduzierung des antihämophilen Globulin A (Faktor VIII) und vor allen Dingen des Proaccelerin (Faktor V). Am widerstandsfähigsten ist das Fibrinogen (Alagille u. Soulier [111]). Auch von p. E. aus Gewebsautolysaten sahen Marggraf u. Greuer [112] ähnliche Einwirkungen auf die Blutgerinnung.

Entstehung wirksamer Polypeptide durch Trypsin

In den letzten 20 Jahren sind unsere Kenntnisse über die Ursachen, die bei einem lokalen entzündlichen oder traumatischen Ereignis zu schweren Fernwirkungen führen, durch die Arbeiten von Rocha e Silva [113], Werle [114], Menkin [115], Gorkin [116] und Croxatto [117] sehr bereichert worden. Es handelt sich dabei um die Entstehung von Polypeptiden mit neuen Wirkungen aus inaktiven Vorstufen. Alle diese Vorgänge laufen bei einer etwa neutralen bis leicht sauren Wasserstoffionenkonzentration der Körpersäfte ab. Am Anfang steht ein Trauma, eine Entzündung oder sonstige Irritation, bei der Zellen oder Gewebe geschädigt werden. Wenn früher nur Vermutungen geäußert wurden, daß es sich hier primär um proteolytische Prozesse handelt, die zur Freisetzung von Eiweißspaltprodukten mit Allgemeinwirkungen führen, so wurden inzwischen in vielen Fällen diese Spaltprodukte zumindest biologisch, in einigen Fällen bereits chemisch, definiert.

Rocha e Silva hatte schon 1949 zeigen können, daß unter der Einwirkung von Trypsin ein Globulin des Blutserums, das Bradykininogen, in Bradykinin umgewandelt wird. Dieses thermostabile Polypeptid senkt den Blutdruck, erhöht die Kapillardurchlässigkeit und erregt den Darm.

Die chemische Natur des Bradykinin kann heute als aufgeklärt gelten. Die Arbeitsgruppen Elliott, Lewis u. Horton [118], sowie Boissonas, Guttman u. Jaquenoud [119] haben die Konstitution dieses Stoffes unabhängig voneinander festgestellt. Danach ist Bradykinin ein lineares Nonapeptid. Wahrscheinlich ist es mit dem schmerzauslösenden Polypeptid Plasmakinin identisch. Vermutlich bestehen Beziehungen

zwischen Bradykinin und einzelnen von Menkin gefundenen Substanzen. Nach Elliott u. Mitarb. wird Bradykinin aus jener Serumfraktion des Rindes erhalten, die durch Ammoniumsulfat-Sättigung zwischen 55% und 45% gewonnen wird.

Die Ähnlichkeit mit den von Wilhelm u. Mill [120] im Serum von Ratten und Kaninchen gefundenen „enzymartigen Globulinen“ ist groß. Auch mit diesen Körpern konnten die Gefäßerscheinungen der Entzündung hervorgerufen werden. Spector [121] hatte bereits zuvor mittels Trypsin aus Fibrin Polypeptide darstellen können, deren Wirkung deutlich von der Kettenlänge abhängt. Schon bei 8–12 Aminosäureresten werden die Kapillaren durchlässig.

Die Darstellung von Bradykinin aus Serumglobulin erfolgt nicht nur durch Trypsin, sondern auch durch das Kallikrein des Pankreas. Unklar ist noch, ob durch Kallikrein Peptid- oder Esterbindungen gespalten werden. Die in Entzündungsherden enthaltenen schmerzerregenden Substanzen liegen in frischen Exsudaten in präaktiver Form vor, sind in Polyäthylengefäßen haltbar und geraten bei Kontakt mit Glas schnell in die eigentliche aktive, schmerzauslösende Form. Wahrscheinlich besteht eine Identität der schmerzauslösenden Substanz mit Bradykinin und Plasmakinin. Diese Substanzen vermögen auch in den Urin überzutreten und sind dort ziemlich konstant. Neuerdings wurde der Mechanismus der Freisetzung des Plasmakinins weitgehend aufgeklärt. Der Vorgang führt bei der Glaswandberührung zur Adsorption des Hageman-Faktors, wodurch die Komponenten A und B im Plasma aktiviert werden [122]. Plasma und Gewebe enthalten Substanzen, die die Adsorption des Hageman-Faktors an der Glasoberfläche blockieren können. Über die klinische Bedeutung wird noch berichtet. An dieser Stelle ist zu erwähnen, daß durch eine Polypeptidase (Renin) aus Nierengewebe ein im Serum vorhandenes Polypeptid der α_2 -Globulinfraktion, Hypertensinogen, in das blutdrucksteigernde Hypertensin umgebaut werden kann. Nach Serebrowskaja [123] ist — im Gegensatz zu früheren Vorstellungen — Renin nicht nur bei pH 5,8, sondern auch bis pH 7,0 wirksam. Das Polypeptid Hypertensin besteht nach Maiwald [124] aus 10 Aminosäureresten, deren Reihenfolge aufgeklärt ist. Hypertensin kann durch Trypsin, Chymotrypsin und Carboxypeptidase abgebaut werden. Die wichtigsten durch p. E. bedingten Veränderungen werden in Tab. 4 wiedergegeben.

Die schon erwähnte Beobachtung von Rocha e Silva über die Erregung der Darmmuskulatur von Kaninchen führte zu Nachprüfungen bei verschiedenen Tierarten mit sehr unterschiedlichen Ergebnissen. Während Rocha e Silva eine tonuserregende Wirkung des Trypsins auf die glatte Muskulatur des Dünnarms von Kaninchen, Meerschweinchen, Katzen, Hunden und Ratten beschrieben hatte, teilte demgegenüber Lu [125] mit, daß Trypsin die spontane Bewegung des isolierten Kaninchenileums herabsetzte oder sogar aufhob. Nach Meinung dieses Autors neutralisiert Trypsin die Wirkung von Acetylcholin, vielleicht durch tryptische Zerstörung einer Rezeptorsubstanz [126], die die Wirkung von Acetylcholin vermittelt. Auch bei isoliertem Magenringmuskel von *Rana tigrina* entfaltete Trypsin eine muskelrelaxierende Wirkung. Ebenso fand Green [127] die Kontraktilität und Erregbarkeit des excidierten Katzenherzmuskels stark verringert. Diese widerspruchsvollen Befunde suchten Jacques u. Schär [128] in weiteren Untersuchungen zu klären. Tatsächlich fanden sie am Rattenuterus mit Trypsin eine tonisierende Wirkung; am Rattendickdarm dagegen zeigt Trypsin keine erregende, sondern eine tonussenkende Wirkung. Am isolierten Kaninchendarm wurde der Tonus durch Trypsin gesteigert. Das Meerschweinchenileum wird durch Trypsin

Tab. 4: Ergebnisse proteolytischer Einwirkung auf biologisch aktive oder auf indifferente Substrate.

Substrat	Wirksame Proteinasen und ihre Abbauprodukte			
	Trypsin	Plasmin	Pepsin	Thrombin
Bradykininogen (Serumglobulin)	Bradykinin			
Prothrombin	Thrombin			
Fibrinogen				Fibrin
Serumglobulin		Plasmakinin		
Plasmaeiweiß		Leukotaxin		
Plasmaeiweiß		Nekrosin		
Plasmaeiweiß		Pyrexin		
Hypertensinogen (α -Globulin)			Hypertensin	
Diphtherie-Toxin	Unwirksame Spaltprodukte			
Tuberkulin	Unwirksame Spaltprodukte			
Staphylokokken-Toxin	Unwirksame Spaltprodukte			
Gasbrand-Toxin	Unwirksame Spaltprodukte			

langsam, aber zunehmend kontrahiert. Durch nachfolgende Trypsingaben wird das Ileum gegen Acetylcholin und Histamin weniger empfindlich. Diese sehr wichtigen Ergebnisse haben die Autoren tabellarisch zusammengefaßt (Tab. 5).

Während lebendes Warmblütergewebe von Trypsin nicht angegriffen wird, ist bei einer Bacillus-Species, *Bac. megaterium* eine starke Trypsinempfindlichkeit ermittelt worden. Das gilt auch für eine Reihe von unteruchten *B.-anthracis*-Stämmen [129]. Wahrscheinlich hängt dies von der Permeabilität der Zellwand ab. Beträchtliche Bedeutung dürften neuere Feststellungen von Cleeland u. Sugg [130] besitzen, die Trypsin eine Stunde lang bei 37° auf einen Influenza-Virus-Stamm (A/Se/53) einwirken ließen. Danach war die Hämagglutinationsfähigkeit vollkommen, die Infektiosität zu 99% geschwunden. Trypsin ist dabei in rohem Zustand wirksamer als in kristalliner Form. Andererseits konnte Speyer [131] zeigen, daß durch Trypsin in hochwertigen wie auch Mangelnährböden die Entwicklung von *Staph. aureus* SG 511 gefördert wird.

Die antiphlogistische Wirkung von Trypsin

Auf die antiphlogistische Wirkung von Trypsin wurde erstmals von Innerfield, Angrist u. Schwartz [132] hingewiesen. Von anderen Autoren wurde bestätigt, daß die parenterale Verabreichung von Trypsin die Ödembildung als Zeichen der entzündlichen Reaktion inhibiert. Adamkiewicz [133] u. Mitarb. prüften diese Fragen in größeren Versuchsserien an normalen und adrenaletomierten Ratten nach. Dabei wurden akute und chronische Entzündungen mittels Injektionen von Hefe, Eiweiß und Kaolin erzeugt. Die entzündliche Schwellung wurde in einer

Tab. 5: Wirkung von Enzymen an verschiedenen glattmuskulären Organen und Gewebekulturen (nach Jaques u. Schär).

Enzym	Isolierte Organe				Gewebekulturen *	
	Ratten- uterus	Ratten- colon	Meerschw.- ileum	Kanin- chen- dün- ndarm	Leukocyten- auswanderung	Fibroblasten
Trypsin	+	⊙ (unregelm. tonus- senkend)	[+]	(+)	Hemmung 10 ⁻⁵	Mitosestörungen, Wachstumshemmung, monocytoide Ele- mente 10 ⁻⁵
Chymotrypsin	⊙	⊙	[+]	⊙	Hemmung 10 ⁻⁶	Monocytoide Elemente, Mitosestörungen 10 ⁻⁵
Kathepsin	⊙		⊙	(+)	Hemmung 10 ⁻⁴	⊙ 10 ⁻⁴
Carboxypeptidase	⊙		(+)		Hemmung 10 ⁻⁴	10 ⁻⁵
Papain	⊙	⊙	⊙	⊙		
Streptokinase + Streptodornase („Varidase“ Lederle)	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙ 10 ⁻⁴	Plasmavakuolen, Mitosestörungen 10 ⁻⁴
Protease	⊙			⊙	Hemmung 10 ⁻⁵	Gefäßfibroblastenhem- mung Elemente 10 ⁻⁵
Lysozym	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙ 10 ⁻⁴	(Plasmavakuolen) 10 ⁻⁴
α-Amylase	⊙		⊙	⊙	⊙ 10 ⁻⁴	Mitosestörungen 10 ⁻⁴
β-Amylase	⊙		⊙	⊙	Förderung 10 ⁻⁴	⊙ 10 ⁻⁴
β-Glukuronidase	⊙	(⊙) evtl. (+)	(Histamin- gehalt 1‰) ⊙	⊙	⊙ 10 ⁻⁴	⊙ 10 ⁻⁴
Lipase	⊙				⊙ 10 ⁻⁴	⊙ 10 ⁻⁴

+ Erregend; ohne wesentliche Hyporeaktivität wiederholbar und ohne Beeinflussung der Empfindlichkeit gegen spezifische spasmogene Substanzen.

(+) Erregend; bei Wiederholung Hyporeaktivität gegenüber Enzym („Desensibilisierung“), ohne Verminderung der spezifischen Erregbarkeit.

[+] Erregend; bei Wiederholung deutliche Hyporeaktivität mit Abnahme der spezifischen Erregbarkeit.

⊙ Unwirksam bis in Konzentrationen von 2×10⁻⁵ bis 1×10⁻⁴; evtl. uncharakteristische Erregung durch Begleitsubstanzen nicht-enzymatischer Natur.

* Höchste Verdünnung, bei der die angegebene Wirkung in typischer Weise ausgebildet ist.

hierfür konstruierten Apparatur volumetrisch gemessen. An beiden Tierarten wirkte Trypsin deutlich antiphlogistisch bei der akuten Entzündung, jedoch nicht bei chronischen Entzündungen. Dem entsprechen auch klinische Ergebnisse von Goodson, Rose u. Aleya [134]. An der Injektionsstelle des Trypsins selbst wurde jedoch regelmäßig eine ödematöse Anschwellung, Rötung und Blutungsneigung beobachtet. Im ganzen betrachtet ist die antiphlogistische Wirkung von Trypsin etwas geringer als die von Cortison. Über die klinischen Ergebnisse einer intramuskulären Trypsinbehandlung bei entsprechenden Indikationen wird noch berichtet. Bei anderen Versuchen, die antiphlogistische Wirkung des Trypsins aufzuklären, war zunächst festzustellen, ob diese Wirkung von der proteolytischen Funktion des Trypsins abhängt. Untersuchungen von Guzzon u. Scévola [135] zeigten, daß die proteolytische Aktivität eher abnimmt als die antiphlogistische Wirkung. Bei Erlöschen der Proteolyse ist jedoch auch die antientzündliche Wirkung aufgehoben. Extrakte aus Geweben, die mit Trypsin vorbehandelt waren, haben keine antiphlogistische Wirkung. Für

die Hemmung der Entzündung könnte die Steigerung der Permeabilität, die Gefäßerweiterung und die Herabsetzung der Viscosität des Ödems von Bedeutung sein. Vielleicht werden durch Trypsin esterartige Bindungen entzündlich wirkender Eiweißabbauprodukte zerstört. Dagegen ist nach Heite u. Müller-Niewerth [156] die Förderung der Wundheilung bei lokaler Anwendung von Trypsin auf die beim Abbau von Nekrosen frei werdenden Eiweißhydrolysate zurückzuführen, was die Annahme eines besonderen „Wundhormons“ überflüssig macht.

Pharmakologische Daten über Trypsin

Der Versuch, mit den Methoden der Pharmakologie die Toxizität von Trypsin zu bestimmen, ist wiederholt unternommen worden. Von Mazzeo [157] u. Mitarb. wurde die DL 50 nach intraperitonealer Gabe von Trypsin bei weißen Mäusen nach 24 Stunden mit 225 mg/kg festgestellt. An Kaninchen führten 60 mg/kg Trypsin intravenös bei sämtlichen Tieren zum Exitus. Hendley [158] u. Mitarb. fanden Trypsin toxischer als Chymotrypsin. Diese Befunde wurden von Guzzon bestätigt.

Chymotrypsin

Neben dem Trypsin wird vom Pankreas in beträchtlicher Menge Chymotrypsin sezerniert. Es folgt dabei den gleichen Sekretionsreizen wie das Trypsin. Im Pankreas selbst liegt es als inaktives Proenzym Chymotrypsinogen vor, das erst im Duodenum durch Trypsin in seine aktive Form überführt wird. Hierbei wird eine Zwischenstufe, das pi-Chymotrypsin, durchlaufen und auch ein δ -Chymotrypsin gebildet, das aktiver ist als das Hauptprodukt α -Chymotrypsin [159]. Als weitere Nebenprodukte dieses Prozesses werden noch β - und γ -Chymotrypsin erhalten. Der isoelektrische Punkt liegt bei pH 9,1. Das Enzym besteht aus ca. 240 Aminosäureresten. Wenn eine Aktivierung durch Abspaltung von Zymogen erfolgt, muß im Verlauf der Aktivierung eine Gewichtsabnahme des Moleküls erfolgen. Tatsächlich geht das Mol.-Gewicht des Chymotrypsinogens von 24 000 auf das des Chymotrypsin von 22 000 herunter. Aus weiteren Untersuchungen konnte gefolgert werden, daß die Aktivierung in der Aufspaltung von mindestens 2 Peptidbindungen besteht. Dabei wurde ein Serylarginin isoliert [140]. Nach Davie u. Neuraht [141] wird bei der Aktivierung ein Peptid freigesetzt, das die Aminosäurefolge Val. Asp. Asp. Asp. Asp. Lys. enthält.

Auch α -Chymotrypsin wird durch Ca^{++} aktiviert, während Cu und Hg die Aktivität völlig, Zn zu 50% hemmen [142]. Außer Trypsin vermag eine *Bac subtilis*-Proteinase, das Subtilisin, das Chymotrypsinogen zu aktivieren [145].

Das pH-Optimum hängt von der Art des Substrates ab. Im ganzen ist das Optimum gegenüber Proteinen ziemlich breit (pH 7—9), lediglich das Optimum gegenüber synthetischen Substraten liegt beinahe genau bei pH 7,8, gegenüber Hämoglobin bei pH 8,5. Das aktive Zentrum dieses Enzyms wird offenbar durch die Aminosäuren Serin und Histidin gebildet [144].

Im Gegensatz zu Trypsin vermag Chymotrypsin Milch zu koagulieren, außerdem wirkt es nicht auf die Blutgerinnung [145] ein. Es besteht eine besondere Affinität zu nativem Protein. Chymotrypsin spaltet Bindungen des Typs der Peptide, Amide, Hydroxamide, Hydrazide und Ester [146]. Auch Polypeptide werden von Chymotrypsin abgebaut; es hat also auch den Charakter einer Polypeptidase und einer Esterase. α -Chymotrypsin hemmt interessanterweise die antifibrinolytische Wirkung des Blutes.

Erst seitdem Chymotrypsin in kristalliner Form vorhanden ist, hat man sich näher mit der Inhibition dieses Enzyms beschäftigt. Es wurden zahlreiche Enzym-Inhibitor-Dissoziationskonstanten bestimmt. Chymotrypsin wird fast von den gleichen Inhibitoren gehemmt wie Trypsin.

Wirkung in vivo

Während die intramuskuläre und subkutane Injektion von α -Chymotrypsin in einer Höhe von 20 bis 200 mg/kg bei Ratten ohne jede Reaktion vertragen wurde, liegt die DL_{50} nach intraperitonealer Gabe bei 65,1 mg/kg. Dabei traten sanguinolente Flüssigkeitsansammlungen im Peritonealraum auf. Von Guzzon [147] wurde mitgeteilt, daß eine Toxizität des Trypsins von 380 mg/kg intraperitoneal der von 3000 mg/kg Chymotrypsin entspricht.

Die antiphlogistische Wirkung des α -Chymotrypsins wurde am Eiweißödem des Kaninchens untersucht. Bereits kleine Mengen von 2,4 und 6 mg/kg inhibieren das Eiweißödem. Wenn die proteolytische Aktivität verloren ist, besteht auch keine antiphlogistische Wirkung mehr.

Bei der parenteralen Anwendung von α -Chymotrypsin am Menschen werden 5 mg in 10 ml NaCl-Lösung gut vertragen. Als Nebenwirkungen wurden gelegentlich Schmerzen, Präkordialangst und anästhetische Bezirke an Händen und Füßen beobachtet. Die Blutungszeit, die Retraktion des Blutkuchens sowie Hämatokrit- und Prothrombinwerte werden ebenso wenig verändert wie die Bluteiweißwerte. In wenigen Fällen war die Koagulationszeit leicht vergrößert. Von Liewowitz [148] wurde über einen schweren anaphylaktischen Schock nach der 17. intramuskulären Injektion von wassergelöstem α -Chymotrypsin berichtet. Aus diesem Grunde erscheint bei der praktischen Anwendung Vorsicht geboten.

Pepsin

1836 wurde von Th. Schwann das Pepsin entdeckt. Es ist ein Eiweißkörper mit einem Mol.-Gewicht von 54 000 und wird von den Belegzellen der Fundusdrüsen in der Form des inaktiven Proenzym Pepsinogen in einer Menge von täglich ca. 1 g (in Trockensubstanz) gebildet und ausgeschieden. Das Mol.-Gewicht des Pepsinogens beträgt 42 000. Gleichzeitig mit der Sekretion in das Magenlumen wird ein sehr geringer Teil des in den Drüsenzellen produzierten Pepsinogens in den Blutkreislauf abgegeben (Regel der endogen-exogenen Divergenz), um dann über die Nieren den Organismus wieder zu verlassen.

Die Magenschleimhaut selbst schützt sich gegen die Verdauung des im Magen aktivierten Pepsins durch einen Pepsin-Inhibitor, der von Herritt [149] nachgewiesen wurde. Die Aktivierung des Pepsinogens erfolgt durch die HCl des Magens. Man hat diesen Vorgang auch als einen autokatalytischen Prozeß bezeichnet. Das pH-Optimum des Pepsins liegt bei 1,5 bis 2, allerdings werden synthetische Substrate optimal bei pH 4,0 gespalten. Pepsin zeigt auch bei stark saurer Reaktion eine negative Ladung, besitzt also keinen isoelektrischen Punkt. Wichtig ist die Feststellung, daß an die Stelle von HCl auch organische Säuren wie z. B. Zitronensäure, treten können.

Pepsin hydrolysiert alle Eiweißkörper außer Keratin, Ovomuroid, Spongin, Mucin und Protamin. Pepsin vermag außerdem zahlreiche Peptide und Peptone aufzuspalten. Die Produkte der Pepsinspaltung werden vom Trypsin und den anderen Enzymen des Pankreas im Dünndarm weiter abgebaut.

Inhibition

Kristallines Pepsin wird in seiner proteolytischen Wirkung durch Heparin, Chondroitinsulfat und Natriumlaurylsulfat gehemmt, ebenso durch Lysozym, mit dem es einen Komplex bildet. Groß ist die Reihe der Verbindungen, die auf Pepsin inhibierend wirken können. Es befinden sich dabei vor allem die Farbstoffe, deren pepsin- und trypsininhibierende Wirkung von Diemair u. Häusser beschrieben wurde.

Standardisierung des Pepsins

Von den Methoden zur Pepsinbestimmung ist an erster Stelle der Vorschlag der Northrop-Schule zu nennen, die den durch Formoltitration bestimmten Zuwachs von 1 Milliäquivalent COOH/min in 6 ccm einer 5%igen Proteinlösung bei 35,5° und pH 2,5 als eine Pepsineinheit bezeichnet.

Experimentelles

Durch Pepsin können Heilsera von Ballaststoffen befreit werden, ohne daß die in der γ -Globulinfraction wandernden Antikörper beeinträchtigt werden. Auf diese Weise wird die Verträglichkeit von Heilseren verbessert und das Vorkommen der Serumkrankheit reduziert. Rosenheim [150] wies nach, daß das H-antityphus-Agglutinin gegenüber Pepsin und Trypsin resistenter war als das O-Agglutinin. Auch Amourex [151] schildert eingehend die Technik der Reinigung von Diphtherie- oder Tetanusserum bei pH 5,2. Die Antitoxinausbeute beträgt allerdings nur ca. 40–55%, ist also recht verlustreich. Andererseits ist von Ito [152] u. a. der Nachweis erbracht worden, daß ein gereinigtes Diphtherietoxin durch eine Lösung von kristallinem Pepsin praktisch entgiftet werden kann; allerdings wurde es oral appliziert.

Die Pepsinverdauung des Hypertensinogens im Plasma von Mensch, Rind und Pferd führt zu verschiedenen Peptiden als Abbaustufen. Ihre pharmakologischen Wirkungen sind denen von Hypophysenhinterlappenextrakten ähnlich. Über die Eigenschaften der so gewonnenen Polypeptide, ihre physiologischen Effekte, ihren Einfluß auf den Kreislauf und ihre Ausscheidung, haben Croxatto u. Mitarb. ausführlich berichtet. Hierbei wurden vor allen Dingen die bei saurem pH gebildeten Polypeptide berücksichtigt. Die blutdrucksteigernde und antidiuretische Wirkung von Pepsitensin (durch Pepsin bei pH 2,9 aus Rindererumglobulin gewonnen) wurde von Dengler [155] beschrieben. Offenbar ist das pH, bei dem die Spaltung erfolgt, für die biologische Wirkung der Spaltprodukte entscheidend. Im ganzen betrachtet sind dies zwar sehr interessante Versuche, ihre Ergebnisse können jedoch nicht unmittelbar auf den lebenden Organismus übertragen werden, weil ein pH-Milieu dieses Säuregrades ja nur im Magen vorkommt. Eine weitere Pepsinhydrolyse des Pepsitensins führt zu einer Substanz, die zwar nicht mehr blutdrucksteigernd wirkt, im Burn-Test an der wasserbelasteten Ratte jedoch die Diurese hemmt. Diese Substanz wird von Chymotrypsin abgebaut. So können also auch durch Pepsin aus pharmakologisch indifferenten Eiweißkörpern hochspezialisierte Wirkstoffe mit neuen Eigenschaften entstehen — eine biochemisch höchst wichtige Tatsache.

Über die Aufgabe des Pepsins im Verdauungsprozeß wird weiter unten berichtet. Bei dem sehr sauren Wirkungsoptimum des Pepsins ist wegen der sonst im Körper nahezu neutralen bis leicht alkalischen Wasserstoffionenkonzentration seiner Auswirkung eine Grenze gesetzt. Dies erklärt

wohl auch den verhältnismäßig geringen Umfang des Schrifttums über Pepsin.

Kathepsin

Kathepsin ist eine endocelluläre Proteinase. Dieses Enzym ist bisher noch nie in reiner Form dargestellt worden. Bergmann [154] ist der Auffassung, daß es vier verschiedene katheptische Enzyme gibt. Das pH-Optimum liegt bei 5; es ist fraglich, ob eine von Spiro u. Friedmann [155] im Blut bei pH 5,7 nachgewiesene Proteinase als Kathepsin zu bezeichnen ist, wengleich durch die ständig ablaufende Zellmauserung das Vorhandensein von Kathepsin im Serum verständlich wäre. Auch der Nachweis des Kathepsin hemmenden Inhibitors im Serum könnte als Selbstschutzregulation des Organismus gegen eine Überflutung mit Kathepsin betrachtet werden. Allerdings wird nur die Spaltung von Gelatine und Leucinamid verhindert, nicht die von Hämoglobin und synthetischen Substraten. Der Kathepsin-Inhibitor des Serums liegt vorwiegend im α - und β -Globulin, eine Aktivierung des Kathepsins kommt durch Glutathion, SH₂, Cystein, Ascorbinsäure und Blausäure [156] zustande; durch Hg, Cu, Jodessigsäure und Phenylhydrazin wird Kathepsin gehemmt. Nach der Auffassung von Klingenberg [157] führt die Bildung von Symplexen aus sauren und basischen Proteinen zu einer Verlagerung des Wirkungsbereiches von Kathepsin in physiologische pH-Gebiete. Besonders reich an Kathepsin sind die Leber und die Leukozyten. Die Bedeutung des Kathepsins für die Autolyse wird später noch beschrieben.

Kathepsin zeigt manche Ähnlichkeiten mit der pflanzlichen Proteinase Papain.

Papain

Die in Milchsaft und Früchten der Melone (*Carica papaya*) befindliche Proteinase Papain wird in der Naturmedizin schon seit Jahrhunderten benutzt. Sie hat in kristallinem Zustand ein Mol.-Gewicht von 20 500 und besteht nach Abderhalden [158] aus ca. 179 Aminosäuren. Papain enthält 8 Atome S, aber nur 6 Cysteingruppen; anorganisches Sulfat ist nicht nachweisbar, das Schicksal von 2 S-Atomen ist ungeklärt. Die Aktivität von Papain beruht offenbar auf einer einzelnen SH-Gruppe, die nicht in freier Form vorliegt, sondern mit einer benachbarten Carboxylgruppe einen energiereichen internen Thiolester bildet. Bei der durch Papain katalysierten Spaltung soll zunächst aus dem inneren Thiolester ein äußerer mit dem Substrat gebildet werden. Im zweiten Reaktionsabschnitt erfolgt das Gegenteil.

Die Funktionsverhältnisse des Papains sind wohl so zu deuten, daß es in einer inaktiven Form vorkommt, die durch Sulfhydrylgruppen möglicherweise in die SH-Form überführt wird. Auch diese ist enzymatisch noch inaktiv, kann aber durch größere Mengen von Sulfhydrylgruppen oder HCN aktiviert werden. Die Aktivatoren selbst bilden mit den Enzymen Komplexe.

Bei einem isoelektrischen Punkt von pH 9 liegt das pH-Optimum bei 5. In vielen Beziehungen ist das Papain dem Kathepsin sehr ähnlich. So wird es ebenso durch H₂S, Thiosulfat, Cystein und Blausäure aktiviert. Cu, Hg, H₂O₂ und Jodessigsäure wirken inhibitorisch.

Papain hat ein breites Wirkungsspektrum; es verdaut praktisch alle Eiweißkörper, auch Keratin, Polypeptide und synthetische Substrate bis zu den Aminosäuren.

Wenn bivalente und univalente Seren auf O Rh₀ (D)-Blutzellen einwirken, die teils unbehandelt, teils mit Papain vorbehandelt sind, so zeigen sich deutliche Unterschiede: die Anti-D-univalenten Seren agglutinieren die papainisierten O-D-Blutkörperchen um das 3—4fache stärker als die nicht mit Papain vorbehandelten Erythrozyten. Papain wird durch den Serum-Trypsin-Inhibitor nicht gehemmt. Ob Papain antigenen Charakter besitzt, ist bisher noch nicht geklärt. Dahingehende Beobachtungen aus der Zeit kurz nach der Jahrhundertwende sind nicht zu bewerten, da es damals noch keine reinen und sterilen Enzympräparate gab.

Wässrige Papainlösungen sind nicht haltbar, können jedoch mit Harnstoff im Verhältnis Papain : Harnstoff 1 : 0,5—2 in Gegenwart von Boraten stabilisiert werden. Diese Lösungen werden auf pH 5—7 eingestellt [159]. Therapeutische Anwendung haben Papainlösungen in dreifacher Hinsicht gefunden:

1. zur Substitution von Verdauungsenzymen,
2. zur Behandlung von Wurmkrankheiten und
3. zur lokalen Enzymbehandlung von Nekrosen, Geschwüren usw.

Exopeptidasen

Unter den Exopeptidasen spaltet die von Waldschmidt-Leitz entdeckte Carboxypeptidase Peptide von der freien Carboxylgruppe her. Dieses Enzym kommt im Pankreas als inaktive Procarboxypeptidase vor, die durch Trypsin aktiviert wird. Es wurde von Anson in kristalliner Form dargestellt (Mol.-Gewicht 54 000), isoelektrischer Punkt pH 6. Das Wirkungsoptimum liegt bei pH 8. In dem Enzym ist je ein Atom Zink sowie Magnesium enthalten. Es benötigt zu seiner Aktivierung Schwermetallionen. Die Carboxypeptidase wird durch HCN und H₂S gehemmt, was als Komplexbildung an Metallionen aufgefaßt werden könnte. Protaminase ist eine spezifische Carboxypeptidase.

Die Aminopeptidase spaltet von Polypeptiden die eine freie Aminogruppe tragende Aminosäure ab. Ihr Mol.-Gewicht liegt bei 8000, der isoelektrische Punkt bei pH 4,6 und das Wirkungsoptimum bei 7,5. Sie kommt in der Darmschleimhaut vor und gehört zu den Enzymen des Darmes, die früher zusammen als „Erepsin“ bezeichnet wurden. Es ist ein Metallprotein, das in gereinigtem Zustand einer Aktivierung durch Mg- oder Mn-Salze bedarf.

Dipeptidasen

Es gibt mehrere Dipeptidasen, die von Mn, Fe, Co und Zn aktiviert werden. Einige von ihnen sind auf bestimmte Dipeptide spezifiziert, wie z. B. die Glycylglycin-dipeptidase, die durch Co aktiviert wird, ferner eine Prolinase, welche Glycylglycin aufschließt, sowie Glycinleucin-dipeptidase, die von Mn- und Zn-Ionen aktiviert wird. In der Darmschleimhaut befindet sich weiter eine Prolinase, die von Mn aktiviert wird. Eine sehr übersichtliche tabellarische Darstellung verdanken wir Waldschmidt-Leitz, einem der großen Bahnbrecher auf diesem Gebiet. Hier werden auch die spezifischen Substrate von Exopeptidasen aufgeführt, ebenso das Vorkommen dieser ausnahmslose gewebsständigen Enzyme.

Schrifttum

- [1] Sanger, R. u. Thompson, E. O. P., *Biochemic. J.* **53**, 566 (1953)
- [2] Hermann, P., *Pharmazie* **11**, 518 (1956)
- [3] Myrback, K., *Enzymatische Katalyse*, Berlin (1953)
- [4] Kühne, W., *Virchows Arch. path. Anat.* **59**, 150 (1867)
- [5] Willstätter, R., zit. n. Myrback
- [6] Holley, *Science (New York)* **117**, 25 (1953)
- [7] Neurath, H. u. Schwert, G. W., *Chem. Rev.* **46**, 155 (1950)
- [8] Waldschmidt-Leitz, E., *Chemie der Eiweißkörper*, Stuttgart (1957)
- [9] Grant, N. H. u. Alburn, H. E., *Arch. Biochem. Biophysic* **89**, 262 (1960)
- [10] Purkinje u. Pappenheim, zit. n. Kühne
- [11] Frerichs, *Hdb. Physiol.* **3**, 845 (1846)
- [12] Bidder, *Annalen der Pharmazie* **92**, 55 (1854)
- [13] Bernard, *Cpt. rend.* **28**, 249 (1849)
- [14] Corvisart, *Gaz. hebdom. med. (Paris)* 1857
- [15] Keferstein u. Hellwachs, *Göttinger Nachrichten* 145 (1858)
- [16] Lang, K., *Biologie und Wirkung der Fermente*, Berlin-Göttingen-Heidelberg (1953)
- [17] Daly, M. u. Mirsky, A. E., *J. Gen. Physiol.* **56**, 245 (1952)
- [18] Hirsch, G. C., *Naturwissenschaften* **45**, 549 (1958)
- [19] Magel u. Hong, *Amer. J. Physiol.* **184**, 449 (1956)
- [20] Cunningham, L. W., *Disc. Faraday Soc.* **15**, 58 (1953)
- [21] Peronne, J. C., Disitzer, L. V. u. Jachan, A., *Nature* **184**, 1225 (1959)
- [22] Sellow, R., *Arch. Biochem. Biophysic.* **48**, 441 (1954)
- [25] Mc. Donald, M. R. u. Moore, E. C., *Radiation Res.* **2**, 426 (1955)
- [24] Butler, J. A. V. u. Robins, A. B., *Nature* **186**, 697 (1960)
- [25] Augustine, L. G. u. Ray, B. R., *J. phys. Chem.* **61**, 1580 (1957)
- [26] Muset, P. P., Calvet, F. u. Valls, J., *Arch. int. Pharmacodyn. Thé.* **105**, 270 (1955)
- [27] Elpiner, I., Delorni, G. A. u. Sorina, O. M., *Biochimie* **24**, 817 (1959)
- [28] Pollard, E., *Arch. Biochem.* **53**, 9 (1951)
- [29] Greuer, W., unveröffentlichte Ergebnisse
- [50] Lenk, E., *Österr. Chemiker-Ztg.* **59**, 128 (1956)
- [51] Vonk, *Hoppe-Seyler* **182** (1929)
- [52] Noll, H., *Biochem. Z.* **524**, 6 (1953)
- [53] Colacicco, G. u. Dawson, C., *Biochim. biophys. Acta (Amsterdam)* **34**, 588 (1959)
- [54] Fermi u. Pernossi, *Z. Bakt.* **56**, 55 (1910)
- [55] Schmidt, E. W., *Z. physiol. Chem.* **67**, 314 (1910)
- [56] Minami, *Biochem. Zschr.* **59**, 581 (1911)
- [57] Hanig, M., *Proc. Soc. exper. Biol. et Med.* **73**, 581 (1950)
- [58] Werbin, H. et al., *Arch. Biochim. Biophys.* **32**, 320 (1951)
- [59] Bier, M. u. Nord, F. F., *Arch. Biochim. Biophys.* **53**, 320 (1951)
- [59a] Bier, M. u. Nord, F. F., *Nature (London)* **171**, 1022 (1953)
- [40] Green, N. M. u. Neurath, H., *J. biol. Chemistr.* **204**, 579 (1953)
- [41] Green, N. M., Gladner u. Cunningham, J., *Amer. chem. Soc.* **74**, 2122 (1952)
- [42] Gorini, L., *Biochimica et biophysica Acta Amsterdam* **7**, 518 (1951)
- [45] Gorini, L. u. Felix, F., *Biochim. et biophys. Acta* **11**, 535 (1953)
- [44] Duke, J., *Arch. Biochem. biophysic* **40**, 424 (1952)
- [45] Yamashiva, I., *Acta chem. Scandinavia* **10**, 759 (1956)
- [46] Kunitz, M., *J. Gen. Physiol.* **21**, 601 (1957)
- [47] Hofmann, J., *Biochem. J.* **76**, 26 (1960)
- [48] Merten, R., *Clin. chim. Acta* **1**, 145 (1956)
- [49] Mett, *Arch. Anat. Physiol.* **68** (1894)
- [50] Grützner, *Pflügers Archiv f. d. ges. Physiol.* **9**, 472 (1874)
- [51] Groß, *Arch. f. exp. Pharmakol. u. Pathol.* **58**, 157 (1908)
- [52] Fuld, *Arch. f. ges. Pathol. u. Pharmakol.* **58**, 465 (1908)
- [53] Willstätter, R. u. Waldschmidt-Leitz, E., *Z. physiol. Chem.* **152**, 181 (1924)
- [54] Dirr, K., *Quantitatives Arbeiten in der Klinik*, München (1942)
- [55] Anson, M. L., *J. Gen. Physiol.* **22**, 79 (1939)
- [56] Abderhalden, R., *Z. Fermentforschung* **17**, 461 (1945)
- [56a] Slavik, K. u. Smetana, R., *Chem. Listy* **46**, 649 (1952)
- [57] Speyer, E., *Arzneim.-Forsch.* **5**, 309 (1953)
- [58] Hummel, B. C. W., *Canad. J. Biochem. Physiol.* **37**, 1593 (1959)
- [59] Schwert, G. W. u. Takenaka, K., *Biochim. et Biophys. Acta* **16**, 570 (1955)
- [60] Ronwin, E., *Canad. J. Biochem. Physiol.* **38**, 57 (1960)
- [61] Kunitz, M., *J. Gen. Physiol.* **30**, 291 (1947)
- [62] Katchman, B. J., Zipf, R. E. u. Homer, G. M., *Nature* **185**, 258 (1960)
- [65] Loken, M. L., Terill, K. u. Mosser, D. G., *Proc. Soc. Exp. Med.* **106**, 259 (1961)
- [64] Riethe, P., *Z. W.* **59**, 589 (1958)
- [65] Kunitz, M., *J. Gen. Physiol.* **21**, 601 (1957)
- [66] Hagakawa, M., *Exp. Med.* **53**, 285 (1951)
- [67] Laskowski, M. u. Wu, F. C., *J. Biol. Chem.* **204**, 797 (1953)

- [68] Camus, L. u. Gley, E., *Compt. rend. Soc. Biol. Paris* **47**, 825 (1897)
- [69] Bürger, M. u. Grauhan, M., *Klin. Wschr.* **6**, 1716 (1927)
- [70] Kaiser, E. u. Pantlitschko, M., *Klin. Med.* **8**, 179 (1953)
- [71] Leubner, H., *Klin. Wschr.* **38**, 758 (1960)
- [71a] McCann, S. F. u. Laskowski, M., *J. Biol. Chem.* **204**, 147 (1953)
- [72] Jacobsson, K., *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* **5**, 97 (1953)
- [73] Laskowski, M. u. Wu, F. C., *J. Biol. Chem.* **204**, 797 (1955)
- [73a] Scevola, M. E., *Ref. Chem. Zbl.* **1535** (1955)
- [74] Vijagaraghavan, S. K. u. Rao, B. S., *Nature* **172**, 1152 (1953)
- [75] Cernikow, M. u. Spikiter, V. O., *Akad. Nauk. SSSR* **104**, 750 (1955)
- [76] Kunitz, M., *J. Gen. Physiol.* **50**, 291 (1947)
- [77] Sheppard, E. u. McLaren, A. D., *J. Amer. Chem. Society* **75**, 2587 (1953)
- [78] Jacobsson, K., *Biochim. et Biophys. Acta* **16**, 264 (1955)
- [79] Grassmann, W., Dyckerhoff, H. u. Schwenebeck, O., *Z. phys. Chem.* **186**, 185 (1950)
- [80] Diemair, W. u. Häusser, H., *Z. f. Lebensmitteluntersuchung u. -forschung* **92**, 165 (1951)
- [81] Greuer, W., *Hippokrates* **27**, 718 (1956)
- [82] Truss, F. u. Hasche-Klünder, R., *Zschr. Urol.* **50**, 11 (1957)
- [83] Hering, H. J., *Zahnärztliche Welt* **4** (1961)
- [84] Greuer, W., *Ges. Dtsch. Internist.-Tg. Leipzig 1955, Kongreßbericht*
- [85] Miller, J. M. et al., *Amer. J. Surg.* **95**, 967 (1958)
- [86] Heinrichs, D., Rummel, W. u. Schunk, R., *Arzneim.-Forsch.* **4**, 19 (1954)
- [87] Büsing, K. H., *Allergie und Asthma* **3**, 15 (1957)
- [88] Übel, H. u. Lorenz, D., *Arzneim.-Forsch.* **8**, 696 (1958)
- [89] Korth, W. u. Bock, G., *Arzneim.-Forsch.* **5**, 46 (1955)
- [89a] Korth, W., *Arzneim.-Forsch.* **4**, 388 (1954)
- [90] Miller, J. M. u. Ginsberg, M., *J. am. med. Assoc.* **145**, 9 (1951)
- [91] Keller, P., *J. biol. Chem.* **214**, 135 (1955)
- [92] Dessi, P. et al., *Arch. ital. Sci. farmakol.* **6**, 59 (1956)
- [93] Overrier, zit. n. *Pro Medico* **435** (1955)
- [94] Bürger, M. u. Grauhan, M., *Klin. Wschr.* **6**, 1716 (1927)
- [95] Greuer, W., Hess, E., u. Rosteck, L., *Arzneim.-Forsch.* **6**, 269 (1956)
- [96] Doxie, I., Heilmeyer, L. u. Pirwitz, J., *Die Med.* **1094** (1952)
- [97] Pick u. Silberstein, zit. n. Korth
- [98] Schmidt, A. u. Tultschinskaja, W., *Z. Immunforsch.* **73**, 312 (1951)
- [99] Foster, W. D. u. Hutt, M. S. R., *J. Pathol. Bact.* **56**, 383 (1955)
- [100] Ruggieri, R., *Ann. Inst. Pasteur* **84**, 994 (1955)
- [101] Novotny, A., *Acta physiol. Acad. Sci. hung.* **8**, 25 (1955)
- [102] Neter, E., Cohen, E., Westphal, O., Lüderitz, O. u. Hart, E., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **96**, 803 (1957)
- [102a] Cook, G., Heard, D. H. u. Seaman, G. V., *Nature* **188**, 1011 (1960)
- [103] Dernby, K. G. u. Walbum, L. E., *Biochem. Z.* **150**, 552 (1925)
- [104] Tiselius, A. u. Grönwall, A., *Arkiv för Kemi* **171**, 1 (1945)
- [105] Seibert, F. B., *Am. Rev. Tuberc.* **15**, 45 (1925)
- [106] Korth, W., *Arzneim.-Forsch.* **4**, 388 (1954)
- [106a] Haliwell, G., *Biochem. J.* **58**, 4 (1954)
- [106b] Korth, W., *Arzneim.-Forsch.* **5**, 354 (1955)
- [106c] Korth, W., *Arzneim.-Forsch.* **4**, 388 (1954)
- [107] Eagle, H. u. Harris, T. H., *J. Gen. Physiol.* **20**, 543 (1956)
- [108] Deutsch, E., *Blutgerinnungsfaktoren*, Wien (1955)
- [109] Benzer, H., Blümel, G. u. Piza, F., *Wien. med. Wschr.* **110**, 609 (1960)
- [109a] Benzer, H., *Klin. Med.* **6**, 16 (1958)
- [110] Lenggenhager, zit. n. Szirwai, *Mat. Med. Nordmark* **10**, 274 (1958)
- [111] Alagille, D. u. Soulier, J., *Semaine des Hopitaux* **52**, 355 (1956)
- [112] Marggraf, W. u. Greuer, W., *Arzneim.-Forsch.* **6**, 127 (1956)
- [113] Rocha e Silva, M., *Polypeptides*, Oxford-London-New York (1960)
- [114] Werle, E. et al., *Arch. exper. Pharm. und Path.* **225**, 25 (1954)
- [115] Menkin, V., *Die Medizinische* **557** (1956)
- [116] Gorkin, V. Z., *Clin. chim. Acta* **2**, 85 (1957)
- [117] Croxatto, H. u. Barnafi, L., *Rec. Progr. Hormone Res.* **16**, 265 (1960)
- [118] Elliott, F., Horton, E. W. u. Lewis, G. P., *Biochem. J.* **78**, 60 (1961)
- [119] Boissonnas, R. A., Guttmann, S. u. Jaquenoud, P. A., *Helvet. Chim. Acta* **45**, 1549 (1960)
- [120] Wilhelm, D. L. et al., *Brit. J. exp. Pathol.* **39**, 228 (1958)
- [121] Spector, W. G., *Pathol. Bacteriol.* **65**, 95 (1951)
- [122] Margolis, J., *J. Physiol.* **151**, 238 (1960)
- [122a] Chapman, L. F. u. Wolff, H., *Arch. Int. Med.* **103**, 86 (1959)
- [123] Sserebrowskaja, J. A., *Biochemie* **21**, 461 (1956)
- [124] Maiwald, S., *Dtsch. med. Wschr.* **82**, 1017 (1957)
- [124a] Mazzeo, F., Conti, A. u. Reduzzi, A., *Boll. ital. Biol. sperim.* **31**, 402 (1955)

- [124b] Hendley, C. D., Robbins, K. C., Dertinger, B. u. Ercoli, N., Arch. intern. Pharmacodyn. Thér. **106**, 164 (1956)
- [124c] Guzzon, V., Arch. Sci. med. **105**, 669 (1958)
- [125] Lu, Brit. J. Pharmacol. Chemother. **7**, 637 (1952)
- [126] Singh, S. J. u. Singh, I., I. Roc. Ind. Acad. Sci. **85** (1955)
- [127] Green, J. P., Arch. internat. Pharmacodyn. **92**, 1 (1952)
- [128] Jaques, R. u. Schär, B., Helvetica Physiol. et Pharmacolog. Acta **15**, 154 (1957)
- [129] Tomscik, J. u. Baumann-Grace, J. B., Schweizerische Zschr. f. Allgem. Path. u. Bact. **20**, 129 (1957)
- [150] Cleeland, R. u. Sugg, J., J. Immunology **85**, 539 (1960)
- [151] Speyer, E., Arzneimittel-Forsch. **5**, 513 (1955)
- [152] Innerfield, Angrist, I. A. u. Schwartz, A., J. Am. Med. Assoc. **152**, 597 (1955)
- [153] Adamkiewicz, V. W., Rice, W. B. u. Mc. Coll, J. D., Can. J. Biochem. Physiol. **35**, 552 (1955)
- [154] Goodson, W., Rose, D. L. u. Aleya, W. S., J. Kansas Med. Soc. **55**, 129 (1954)
- [155] Guzzon, V. u. Seevola, M. E., Boll. Soc. ital. Biol. speriment. **33**, 815 (1958)
- [156] Heite, H. J. u. Müller-Niewerth, S., Arzneimittel-Forsch. **8**, 595 (1958)
- [157] Mazzeo, F., Conti, A. u. Reduzzi, F., Boll. Soc. ital. Biol. sperim. **51**, 402 (1955)
- [158] Hendley, D. et al., Arch. intern. pharmacodyn. Ther. **106**, 164 (1956)
- [159] Ohlenbusch, H. D., Med. Welt 2741 (1960)
- [140] Rovey, M. u. Desnuelle, s. unter Lang
- [141] Davie, E. W. u. Neurath, H., Biochim. Biophys. Acta **11**, 442 (1955)
- [142] Green, M., Gladner u. Cunningham, J. Amer. chem. Soc. **74**, 2122 (1952)
- [143] Bronfenbrenner, A., Linderstroem-Lang, K. u. Ottesen, M., Biochem. Biophys. Acta **20**, 408 (1956)
- [144] Northrop, J. H. u. Kunitz, M., J. gen. Physiol. **18**, 455 (1955)
- [145] Richterich, R., Enzymopathologie Berlin-Göttingen-Heidelberg (1958)
- [146] Neurath, H. u. Schwert, G. W., Chem. Rev. **46**, 69 (1950)
- [147] Guzzon, V., Arch. Science med. **105**, 669 (1958)
- [148] Liebowitz, D. u. Ritter, H., J. Am. Med. Assoc. **172**, 159 (1960)
- [149] Herriott, R. M., J. gen. Physiol. **24**, 525 (1941)
- [150] Rosenheim, Biochem. J. **51**, 54 (1957)
- [151] Amourex, Ann. Inst. Pasteur **80**, 165 (1951)
- [152] Ito, R., Igakuto Siebutsugaka **29**, 47 (1955)
- [153] Dengler, H., Z. ges. exp. Med. **127**, 155 (1956)
- [154] Bergmann, M., J. Biol. Chem. **141**, 765 (1941)
- [155] Spiro, H. u. Friedmann, E., J. Lab. clin. Med. **51**, 551 (1958)
- [156] Slavik, K., Chem. Listy **46**, 54 (1952)
- [157] Klingenberg, H. G. u. Walzel, M., Hoppe-Seyler **288**, 85 (1951)
- [158] Abderhalden, R., Klinische Enzymologie, Thieme Stuttgart (1958)
- [159] US-Patent 2917455

B. Die Herkunft der proteolytischen Enzyme

Proteolytische Gewebsenzyme

Alle p. E. sind Produkte der lebenden Zellen. Sie regulieren nach unseren jetzigen Kenntnissen in den Zellen nicht nur den Abbau, sondern auch den Aufbau der Proteine. Die p. E. sind zellständig bis auf die der drüsigen Organe, die zur Sekretion gelangen. Offenbar sind diese Drüsen auch bis zu einem gewissen Grade der Inkretion fähig, worüber noch ausführlich zu berichten ist. Unter normalen Verhältnissen können die p. E. die übrigen Zellen nicht verlassen, es sei denn, daß die Zellen geschädigt und „leak“ werden oder absterben. Im letzteren Fall setzt die zur Selbstaflösung der Zellstruktur führende letzte Funktion der p. E. ein, die Autolyse. Ist eine Zellstruktur nicht mehr vorhanden, so werden die bis dahin zellulär fixierten Enzyme frei und können sich auf ihre Umgebung auswirken und über Lymphe und Plasma auch in die Peripherie gelangen. In den verschiedenen Geweben ist die Qualität und Quantität der p. E. unterschiedlich, was der Verschiedenheit der histologischen und histochemischen Eigenschaften der Gewebe entspricht.

Eine genauere Kenntnis der zellständigen p. E. ist auch von praktischer Bedeutung, weil — wie wir noch sehen werden — entscheidende körperliche Reaktionen, wie Entzündung, Allergie und Autolyse, nur durch eine Mitbeteiligung von zellulären p. E. erklärbar sind. Da aus den meisten der unten genannten Gewebe die p. E. nur unter pathologischen Verhältnissen entweichen können, könnte durch sie der Normalbestand von p. E. im Blut nicht erklärt werden. Dagegen sind unter pathologischen Bedingungen Beziehungen zwischen dem erkrankten Organ bzw. seinen p. E. und den Blutproteinasen festgestellt worden.

In den letzten Dezennien sind in fast allen Geweben p. E. gefunden worden. Aus der Fülle der Ergebnisse wird ein Teil in Tab. 6 wiedergegeben.

Eine besondere Stellung nimmt die Leber ein. Große Beachtung fanden die Arbeiten von Mirsky u. Broh-Kahn [20], die in wässrigen Extrakten aus der Leber von Ratten ein Enzym fanden, welches Insulin abbaut. Es wurde von den Entdeckern als Insulinase bezeichnet; sie wird durch die antidiabetischen Sulfonamide gehemmt. Im Blut konnte dieses Enzym bisher nicht festgestellt werden. Während Mirsky u. Mitarb. anfangs glaubten, die Insulinase baue in spezifischer Weise lediglich Insulin ab, mußten sie später diese Auffassung korrigieren. Diese Proteinase vermag auch Casein, Ribonuklease, Corticotropin und Glucagon abzubauen.

Die Existenz einer spezifischen Insulinase wurde um so fraglicher, als auch von Lento [22] sowie La Grutta [25] nachgewiesen wurde, daß es sich hierbei nicht um eine spezifische Wirkung handle, sondern daß der Insulinabbau durch Leberextrakte sicher auf proteolytische Leberenzyme zurückzuführen sei. Strässle [24] konnte dazu feststellen, daß durch Rohtrypsin weit mehr Insulin abgebaut wird, als durch eine Insulinase.

Handelte es sich bisher um zellständige Proteinase der Leber, die nur experimentell aus den Zellen herausgelöst werden konnten, so wurde ein biochemisches Phänomen bekannt, das der Leber im Proteinasehaushalt eine ganz besondere Stellung verleiht. Bereits Ito [25] u. Mitarb. hatten in der Leber eine Tryptase gefunden, die allerdings nicht — wie Mirsky's Insulinase — in Sofortextrakten nachgewiesen wurde, sondern erst nach einer Autolyse von 24—72 Stunden bei 37°. Von besonderer Wichtigkeit war die weitere Feststellung Ito's, daß nach einem anaphylaktischen

Tab. 6: Proteolytische Enzyme der Gewebe.

Organ	Trypsin	Kathepsin	Plasminogen	Dipeptidase	Glycyl-Lencin-Peptidase	Plasminogen-Aktivat	Inhibitor	Autoren
Gehirn		+						Ansell [1]
Augenlinse	+	+			+			Zeller [2]
Bindegewebe, Aorta			+					Kowalski [5]
Alle Gewebe außer Leber, Milz, Testes			+					Albrechtsen [4]
Lunge			+					Albrechtsen [4]
Lymphocyten					+			Fleisher [5]
Leukocyten	+	+			+			Scharr [6], Willstätter u. Rohdewald [7]
Thrombocyten						+	+	Marx [8], Groß u. Holemans [9]
Erythrocyten	+	+		+				Goetze u.a. [10], Tsuboi u.a. [11]
Thyreoidea		+		+				Mc. Quillan, Stanley u. Trikojus [12]
Haut	+	+			+			Paschoud, Schmidli, Keller [13], Stüttgen u.a. [14]
Endometrium		+						Stark u. Vorherr [15]
Placenta		+						Dumazert [16]
Magenschleimhaut		+						Pepsin, Rennin, Heinkel, Bauer, Henning [17]
Parotis, Submaxillaris	+	+		+	+			Willstätter, Bamann, Rohdewald [7]
Pankreas								im Text!
Niere	+	+						Renin Siebert [18], Gerbi [19]
Leber		+						Insulinase Mirsky u.a. [20]
Hypophyse	+	+						Felix [21]
Muskulatur		+						Felix [21]

Schock die proteolytische Aktivität der Leber vermindert war. Nach einer vorherigen Adrenalinbehandlung dagegen verdoppelte sich der Tryptasegehalt der Leber. Greuer, Hess u. Rostock [26] fanden nach der Antigen-Antikörperreaktion bei Kaninchen nach der Injektion von Terpentinöl und nach Verbrennungen dritten Grades eine erhebliche Ausschüttung von Leberproteinasen. Mit diesen Untersuchungen ist der Beweis erbracht, daß durch Reize der verschiedensten Art die Tryptasen der Leber sehr schnell abgebaut werden können. Wie man sich den Mechanismus eines solchen Vorganges vorzustellen hat, wurde von Bruns [27] u.a. angedeutet. Diese Autoren sind der Meinung, daß nach chemischen Reizungen bei Ratten Enzymproteine aus den Organzellen ins Blutplasma

Tab. 7: Proteolytische Leistungen von Bakterien, Hefe und Pilzen.

Bezeichnung	Plasminogen-Aktiva-tor	Ka-thepsin	Tryp-tase	Substrate				Autoren
				Cas.	Gela-tine	Fibrin	Kolla-gen	
Streptokokken B Lancefield	+							Tillet u. Garner [29]
Staphylokokken	+							Davidson [50]
<i>Cl. histolyticum</i>							+	Henry [51] u. Weinberg [52], Maschmann [53], Brisou [54]
<i>Staph. pyogenes</i> , <i>B. subtilis</i> , <i>Proteus</i>					+			Richou u. Kourilski [55]
<i>B. griseus</i> <i>B. subtilis</i> <i>Ps. aeruginosa</i>						+		Richou u. Kourilski [55]
<i>B. subtilis</i>				++				Pavlavsava [56]
<i>Proteus vulg.</i>				+				Bensusan [57]
<i>Vibr. Cholerae</i>							+	Navagava [58]
<i>B. Diphtheriae</i>		+						Smirnowa [59]
<i>Staph. aureus</i>		+						Tazawara u. Hagihara [40]
<i>Staph. aureus</i>			„Fi-brino-genase“			Fibrino-gen in Fibrin		„Koagulase“ Lieb [41]
<i>Cl. oedematiens</i>				+	+		+	Manuilski [42]
<i>Trydophyton g.</i>				+				Fugii [45]
<i>B. griseus</i>				+		+		Richou u. Kourilski [55]
Hefe				+	+			Sato [44]
<i>Aspergillus Saito</i>		+						Yoshida [45]
<i>Aspergillus niger</i>		+						Gorbach [46]

übertreten können, wenn die biologische Oxydation blockiert oder die Transformation der Oxydationsenergie in chemische Bindungsenergie verhindert wird. Die Leber scheint in entsprechender Weise, jedoch sehr schnell zu reagieren. Haus [28] u. Mitarb. halten es für möglich, daß bei manchen Krankheiten, wie z. B. bei der Hepatitis, die Leberzellen „leck“ werden, so daß Enzyme ins Blut hinausdiffundieren können.

Proteolytische Enzyme der Bakterien, Pilze und Pflanzen

Die proteolytischen Leistungen von Bakterien, Pilzen und Pflanzen gewinnen zunehmend an Interesse, da sie nicht nur, wie z. B. die Kollagenase der Gasbranderreger, am Krankheitsgeschehen beteiligt sind, sondern bereits heute in der Therapie wichtige Funktionen erfüllen, wie die Streptokinase bei der Thrombolyse, Pilzproteinasen bei der Substitution im Magen-Darmkanal und Papain z. B. bei der Behandlung von Wurmkrankheiten. Aus diesem Grund erscheint eine tabellarische Übersicht über die

in dieser Hinsicht wichtigsten Bakterien und Pilze angebracht. Soweit in den entsprechenden Arbeiten das Enzym nicht eindeutig definiert wurde, wird das optimale Substrat mitgeteilt (Tab. 7).

Einer besonderen Erwähnung bedarf das Papain der Melone *Carica Papaya*. Bereits den Naturvölkern Südamerikas und Indiens war bekannt, daß dem Saft dieser Frucht eine verdauende Wirkung zukommt. Über die enzymatischen Leistungen des Papains wurde weiter oben berichtet.

A n h a n g

Biogene Amine

Obwohl im Rahmen dieser Thematik nur die Leistungen der p. E. besprochen werden sollen, muß doch auf den weiteren Abbau der Endstufe der proteolytischen Verdauung, der Aminosäuren, eingegangen werden. Die hierbei wirksamen Enzyme stammen teils aus Bakterien, teils aus dem Gewebe. Daß Bakterien in der Lage sind, α -Aminosäuren abzubauen, ist in der praktischen Bakteriologie bereits seit geraumer Zeit bekannt. Im sauren Milieu greifen diese Enzyme an der COOH-Gruppe an (Decarboxylierung), im alkalischen Milieu an der NH₂-Gruppe (Desaminierung). Bakterien der *Coli*- und *Proteus*-Gruppe sowie Streptokokken und Clostridienarten können mittels einer Aminosäure-Decarboxylase einen Abbau von Aminosäuren bis zu den Aminen herbeiführen. Die biochemischen Wirkungen mancher dieser Amine sind nur unzureichend und teilweise bekannt. Es ist an dieser Stelle zu berichten, daß auch bestimmte tierische Gewebe gleiche Aminosäure-Decarboxylasen enthalten, z. B. die Histidin-Decarboxylase in Nieren, Leber und Pankreas von Kaninchen und Meer-schweinchen; dieses Enzym setzt aus Histidin das Histamin frei. Histamin ist das bisher wohl am besten untersuchte „biogene Amin“. Dieser von G u g g e n h e i m [49] stammende Ausdruck ist bezeichnend für eine große Gruppe von Aminen, über die in Tab. 8 berichtet wird. Die animalischen Aminosäure-Decarboxylasen haben ihr Reaktionsoptimum im alkalischen Bereich und bevorzugen anaerobe Bedingungen. Neben der bereits erwähnten Histidin-Decarboxylase gibt es noch 5 andere entsprechende Enzyme, deren Substrate und Leistungen wir anschließend tabellarisch aufführen.

Tab. 8: Enzymatische Entstehung biogener Amine (n. G u g g e n h e i m).

Erreger	Name des Enzyms	Substrat	Endprodukt	Wirkung
<i>Coli, Clost. Welchii</i>	l-Histidin-Decarboxylase	l-Histidin	Histamin	Kapillarerweiterung
<i>Coli, Proteus</i>	l-Arginin-Decarboxylase	l-Arginin	Agmatin	Keine
<i>Coli, Ps. fluorescens</i>	l-Lysin-Decarboxylase	l-Lysin	Cadaverin	Blutdrucksenkung, Krämpfe, Arrhythmie
<i>Cl. septicum</i>	l-Ornithin-Decarboxylase	l-Ornithin	Putrescin	Bradycardie, Blutdrucksenkung, Arrhythmie
<i>Coli, Cl. Welchii, Proteus</i>	l-Glutaminsäure-Decarboxylase	l-Glutaminsäure	γ -Aminobuttersäure	Keine
<i>Coli, Strept. faec., Strept. Lancefield, Clost.-Arten</i>	l-Tyrosin-Decarboxylase	l-Tyrosin	Tyramin	Keine

Proteasen der Insekten

Bereits seit über 100 Jahren ist bekannt, daß Fliegenmaden eine reinigende Wirkung auf infizierte und osteomyelitische Prozesse ausüben. Es lag nahe, daß es sich auch hierbei um proteolytische Vorgänge handelt. Tatsächlich wurden in Homogenisaten von Fliegenmaden verschiedene proteolytische Enzyme gefunden. Nach Feststellungen von Greenberg u. Pavetsky [47] sind in Homogenisaten von Larven der *M. domestica* sowohl Pepsin als auch eine Tryptase mit einem pH-Optimum von 8 nachgewiesen worden. Die bei der Fliegenmadentherapie immer wieder beobachtete Auflösung von Bindegewebe, die durch Trypsin nicht zu erklären ist, führte zu der Annahme, daß von den Fliegenmaden auch eine Kollagenase abgegeben werde. Von Ziffren u. a. [48] konnte dies bei Maden von *Phaenicia sericata* Meigen festgestellt werden.

Schrifttum

- [1] Ansell, G. B. et al., *Biochim. et biophys. Acta* **13**, 87 (1954)
- [2] Zeller, E. A. u. Devie, A., *Am. J. Ophthalmol.* **4**, 2 (1957)
- [3] Kowalski, E. et al., *Blood* **15**, 456 (1958)
- [4] Albrechtsen, O. K., *Acta phys. Scand.* **59**, 284 (1957)
- [5] Fleisher, A. G., *Ann. New York Acad. Sci.* **59**, 1012 (1955)
- [6] Kleinmann, H. u. Scharr, G., *Z. physiol. Chem.* **251**, 275 (1951)
- [7] Willstätter, R., Bamann, E. u. Rohdewald, *Z. physiol. Chem.* **185**, 267 (1929)
- [8] Marx, R., *Blut* **1**, 275 (1955)
- [9] Groß, R. u. Holemanns, R., *Klin. Wschr.* **58**, 999 (1960)
- [10] Goetze, E. u. Rapoport, S., *Biochem. Zschr.* **326**, 53 (1954)
- [11] Tsuboi, K. K. et al., *Arch. Biochem. Biophys.* **68**, 54 (1957)
- [12] Mc. Quillan et al., *Austral. J. biol. Sci.* **7**, 519 (1954)
- [13] Paschoud, J. M. et al., *Arch. klin. exp. Dermat.* **201**, 484 (1955)
- [14] Stüttgen, G. et al., *Arch. klin. exper. Dermat.* **205**, 581 (1957)
- [15] Stark, G. et al., *Klin. Wschr.* **55**, 625 (1955)
- [16] Dumazerit, C. et al., *R. Seances Soc. Filial.* **150**, 402 (1956)
- [17] Heinkel, K. et al., *Klin. Wschr.* **33**, 1099 (1955)
- [18] Siebert, G., *Ber. Physiol.* **172**, 175 (1955)
- [19] Gerbi, C., *Arch. Biochem.* **26**, 545 (1950)
- [20] Mirsky, A. et al., *Arch. Biochem.* **20**, 1 (1949)
- [21] Felix, K., *Dtsch. med. Wschr.* **82**, 694 (1957)
- [22] Lenti, C. et al., *Arch. Sci. Biol.* **54**, 501 (1950)
- [23] La Grutta, G., *Rass. mens. Biol. Clin. Therap.* **18**, 568 (1955)
- [24] Strüssle, R., *Helv. Chim. Acta* **40**, 1677 (1957)
- [25] Ito, F., *Tohoku J. exp. Med.* **61**, 81 (1955)
- [26] Greuer, W. et al., *Arzneim.-Forsch.* **6**, 269 (1956)
- [27] Bruns, F. H. et al., *Biochem. Z.* **326**, 242 (1955)
- [28] Hauss, W. H. et al., *Dtsch. med. Wschr.* **85**, 1510 (1958)
- [29] Tillet, W. S. u. Garner, R. L., *J. exper. Med.* **58**, 485 (1955)
- [30] Davidson, F. M., *Nature* **185**, 626 (1960)
- [31] Henry, zit. n. Brisou
- [32] Weinberg u. Randin, zit. n. Brisou
- [33] Maschmann, *Biochem. Z.* **500**, 89 (1959)
- [34] Brisou, J., *Biol. Med.* **41**, 264 (1952)
- [35] Richou, R. et al., *C. R. Seances Soc. Biol. Filial.* **148**, 1095 (1954)
- [36] Pavlavsava, E., *Folia mikrobiol.* **4**, 508 (1959)
- [37] Bensusan, H. B., *Arch. Biochem. Biophys.* **49**, 295 (1954)
- [38] Narayanan, E. K., *Nature* **170**, 621 (1952)
- [39] Smirnowa, M. W., *Biochemica* **20**, 500 (1955)
- [40] Tazawara, Y. et al., *J. Biochem.* **41**, 415 (1954)
- [41] Lieb, F. L., *Arch. f. Hyg.* **144**, 52 (1960)
- [42] Manuilskaja, I. M. et al., *Biochemie* **25**, 556 (1958)
- [43] Fugii, T., *J. Biochem.* **42**, 257 (1955)
- [44] Sato, U. et al., *J. agricodchem. Soc. Jap.* **27**, 887 (1955)
- [45] Yoshida, F., *J. agricodchem. Soc. Jap.* **29**, 175 (1955)
- [46] Gorbach, G. et al., *Arch. Mikrobiol.* **25**, 265 (1955)
- [47] Greenberg, P. et al., *Ann. entomol. Soc. Amer.* **48**, 46 (1955)
- [48] Ziffren, S. E. u. Hosie, R. T., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **90**, 650 (1955)
- [49] Guggenheim, M., *Die biogenen Amine*, Basel (1951)

C. Die normale Verdauung der Eiweißanteile der Nahrung, ihre Störung und Behandlung

Die Entdeckung des Pepsins durch Schwann 1836 und des Trypsins durch Corvisart 1857 erfolgte bei der Beobachtung von Verdauungsvorgängen im Magen und Darm, und dies waren lange Zeit die einzigen Beispiele eines proteolytischen Prozesses im Organismus. Der Verdauungsvorgang wurde damals nach unseren heutigen Vorstellungen simplifiziert, und erst allmählich lernte man die funktionelle Kompliziertheit und Verzahnung der Verdauungsvorgänge in Magen und Darm kennen. Eine isolierte Betrachtung der Magen- oder Darmverdauung ist daher nicht geeignet, ein komplexes Bild des Verdauungsvorganges zu geben. Aus systematischen Gründen wird zunächst die Verdauung im Magen, dann die im Darmkanal besprochen.

Die Verdauung im Magen

Der Magen erweist sich durch seinen Gehalt an HCl als ein Organ mit besonderen Eigenschaften. Die Magensalzsäure ist nicht nur für die Wirksamkeit des Pepsins verantwortlich, sie löst außerdem bei Übertritt des Speisebreis in das Duodenum durch Kontakt mit der Duodenalschleimhaut die Trypsinsekretion des Pankreas oder zumindest deren Verstärkung aus. Die Magensalzsäure wirkt weiterhin auf manche Bakterien im Magen hemmend, ja, bactericid [1] ein.

Aus vielen Einzeluntersuchungen ist die potentielle und aktuelle Acidität der Magensalzsäure gut bekannt. Unter normalen Verhältnissen liegt die Konzentration der HCl des Magens bei 0,45—0,60%, wovon der größere Teil (0,4—0,5%) auf die freie HCl kommt; die Acidität des normalen Magensaftes beträgt pH 1,5—2,0. Durch die Nahrung tritt eine erhebliche Reduktion dieser Säurewerte ein. Im Duodenum liegen die pH-Werte bei 5,9—6,6, im unteren Jejunum bei 6,2—7,3. Erst im Ileum sind neutrale Werte vorhanden.

Das Phänomen der Resistenz der Magenschleimhaut gegen die Salzsäure ist noch nicht völlig geklärt; die Entdeckung eines Pepsin-Inhibitors in der Magenschleimhaut durch Herriott [2] stellt in dieser Hinsicht einen Fortschritt dar.

Die Säureproduktion kann durch Histamin, Alkohol und Coffein angeregt werden.

Gleichzeitig mit der HCl-Produktion in der Magenschleimhaut, die von den Belegzellen der Fundusdrüsen ausgeht, wird von den Hauptzellen der Fundusdrüsen die Proteinase Pepsin sezerniert. Im Gegensatz zu dem normalen Verhalten der p. E. in allen anderen Zellen des Organismus liegt also bei den Verdauungsdrüsen der Sonderfall vor, daß diese die in ihnen produzierten Enzyme auch sezernieren können.

Pepsin

Über die biochemischen Eigenschaften und Leistungen des Pepsins wurde bereits berichtet. Dieses Enzym wird von den Hauptzellen der Fundusdrüsen in der Form des inaktiven Proenzym Pepsinogen in einer Menge von täglich 1 g (bezogen auf Trockensubstanz) ausgeschieden. Bei der Sekretion dieses Enzyms kann ein weiteres, bisher wenig bekanntes Phä-

nomen beobachtet werden. Es wird nämlich gleichzeitig mit der Sekretion in das Magenumen und in deutlicher Abhängigkeit von deren Stärke ein sehr geringer, aber meßbarer Teil des in den Drüsenzellen produzierten Pepsinogens in den Blutkreislauf und aus diesem in die Niere abgegeben („endogen-exogene Divergenz“), um dann über die Nieren den Organismus wieder zu verlassen.

Die Magenschleimhaut selbst schützt sich gegen Verdauung durch das im Magen aktivierte Pepsin mit einem Pepsin-Inhibitor, der von Herriott nachgewiesen wurde (s. o.). Die Aktivierung des Pepsinogens zu Pepsin erfolgt durch die HCl des Magens. Man hat diesen Vorgang als autokatalytischen Prozeß bezeichnet.

Die Sekretion des Pepsinogens hängt von den gleichen Faktoren ab, wie die Abgabe der Salzsäure, also von der psychischen Vorstellung des Essens, vom Kauen, Schluckakt, Geschmack und Geruch der Speisen und außerdem vom Vagotonus sowie chemischen Substanzen, wie z. B. Coffein, Alkohol und Histamin. Dagegen wird durch Hemmung des Vagotonus, z. B. mit Atropin und Verwandten desselben (Hirschowitz), die HCl- und Pepsinproduktion stark gehemmt. Das gilt auch für neuere Präparate, von denen das Nacton (1-Methyl-2-pyrrolidylmethylbenzilat) wegen seiner langanhaltenden Wirkung besonders hervorzuheben ist. Es handelt sich hierbei um eine Substanz mit atropinähnlichem Charakter. Im Alter, besonders nach dem 70. Lebensjahr, ist eine Achylie des Magens sehr häufig (Stieglitz [5] und Polland [4]). Die Verweildauer des Speisebreis im Magen bzw. der Pfortnerschluß ist abhängig von den pH-Verhältnissen im Duodenum. Ist dessen Inhalt neutral, so öffnet sich der Pylorus, während bei Übertritt von saurem Speisebrei ein Pylorusschluß eintritt. Pepsin hydrolysiert alle Eiweißkörper außer Keratin, Ovomuroid, Spongin, Mucin und Protamin, außerdem zahlreiche Peptide, soweit sie Derivate des L-Tyrosins, L-Phenylalanins, Cysteins und L-Methionins sind. Die Spaltprodukte sind zum großen Teil Peptide, die von der im Dünndarm folgenden tryptischen Verdauung weiter abgebaut werden. Pepsin wird nach Diemair u. Häusser [5] von Farbstoffen gehemmt, besonders stark von Naphtholgelb S, Orange GG und Ponceau 6R. Die Standardisierung des Pepsins erfolgt in Deutschland meistens gravimetrisch.

Nachweismethoden

Nach der Methode von Anson [6] wird zur Pepsinbestimmung als Substrat Hämoglobin benutzt. Als Kriterium der unter definierten Versuchsbedingungen erfolgten Proteolyse wird die Freisetzung von Tyrosin benutzt, das mit einem Farbreagens zur Darstellung kommt und photometrisch bestimmt wird. Für das klinische Labor wird gern folgende grobqualitative Methode benutzt: In 2 Reagenzgläser werden je 5 ml Magensaft gegeben, dazu ein Stückchen gekochtes Hühnereiweiß mit scharfen Kanten von möglichst gleicher Größe. In eines der Gläser gibt man außerdem 2—5 Tropfen 5%iger HCl. Beide Gläser werden 12 Stunden bei 37° gehalten. Wenn dann das Eiweiß in beiden Gläsern erhalten ist, so besteht ein Mangel an Pepsinogen; wenn nur in dem Gläschen mit HCl-Zusatz eine Verdauung eingetreten ist, so liegt eine Anacidität vor.

Kathepsin

In den Jahren nach dem 2. Weltkrieg wurde besonders von Merten [7] und seiner Arbeitsgruppe die Ansicht vertreten, daß im Magensaft neben dem Pepsin auch die Proteinase Kathepsin vorhanden sei. Buchs u.

Freudenberg [8] sind der Meinung, daß Pepsin selbst 2 pH-Optima besitzt, eines bei 1,8 und ein zweites bei 3,5. Waldschmidt-Leitz sagt über die Existenz eines Magen-Kathepsins, daß man in der Magenschleimhaut die Unterscheidung eines besonderen Magen-Kathepsins neben dem Pepsin nicht mehr aufrechterhalten kann.

Die Verdauung im Darm

Sobald der saure Speisebrei in das Duodenum übertritt, gelangt er damit in den Wirkungsbereich der Enzyme des Pankreas. Die mäßige Acidität des Speisebreis (pH 5,9—6,6) löst in der Duodenalschleimhaut die Bildung von Sekretin und Pankreocymmin aus, die ihrerseits auf dem Blutwege die Sekretionstätigkeit des Pankreas stimulieren. Sekretin wird übrigens durch Pepsin und Trypsin leicht zerstört.

Auch die intravenöse Injektion eines sauren Extraktes aus Duodenalschleimhaut ruft eine verstärkte Sekretion von Pankreassaft hervor. Das sekretorische Prinzip wurde von Bayliss u. Starling [9] als Sekretin isoliert. Es enthält mindestens 5 Fraktionen, von denen besonders das Pankreocymmin die Sekretion der Pankreasenzyme lenkt. Die Abgabe des Sekretins wird offenbar durch die Hypophyse gesteuert. Sekretin ist ein basisches Polypeptid mit einem Mol.-Gewicht von 5000 und wirkt auf dem Blutwege. Durch Sekretin wird eindeutig der Proteinasengehalt des Verdauungssaftes erhöht (Jorpes u. Mutt [10]).

Außerdem wird die Pankreassekretion durch Parasympathicomimetica (Prostigmin, Physostigmin und besonders Mecholyl) stimuliert. Diesen am Pankreas gefundenen Steigerungen der Saftproduktion entsprechen ähnliche Verhältnisse im Magen. Bekannt ist die Steigerung der Magensaftproduktion durch Histamingaben. Von besonderer Wichtigkeit erscheint, daß nach Merten dabei eine echte Stimulierung der Enzymproduktion vorliegt. Kowalewski [11] u. a. fanden eine exokrine und endokrine Steigerung der Pepsinogenwerte im Magensaft und Blutplasma nach größeren Histamingaben beim Meerschweinchen. Tommaselli u. Debonis [12] beobachteten nach einer intravenösen Gabe von 1—2 g Natriumsalizylat, Natriumgentisinat und Natriumparaaminosalizylat eine fast unmittelbare Erhöhung der Pepsinogenwerte des Plasmas. Auch der Uropepsinogenspiegel stieg an. Diese Reaktionen wurden als histaminergisch aufgefaßt. Butazolidin, Pyramidon und Novalgin bewirkten ebenfalls eine Erhöhung des Pepsinogenspiegels im Plasma und Urin. Von der Arbeitsgruppe Shapiros [13] konnte eine Beziehung der Nebennierenaktivität zum Pepsinogengehalt des Blutplasmas nicht festgestellt werden. Diese Untersuchungen wurden bei Menschen, Hunden, Katzen und Ratten durchgeführt. Weder mit akuter noch mit chronischer Verabreichung von ACTH und Corticosteroiden konnte eine Erhöhung des Pepsinogen-Plasmaspiegels erzielt werden. Nach Magenresektion beobachteten Edwards [14] u. a. ein Absinken der Pepsinogenwerte im Blut.

Die Tatsache der vielfältigen Beeinflussbarkeit der Enzymproduktion des Pankreas — sowohl hinsichtlich der Sekretion wie auch der Inkretion — weist auf die besondere Stellung dieses Organs im Enzymhaushalt hin. Wenn wir an die oben aufgezeigte Möglichkeit der exogen-endogenen Divergenz der Enzyme und damit an ihren Übertritt aus der Drüse ins Blut denken, dann gewinnen die Möglichkeiten einer Förderung, aber auch einer Hemmung dieser Pankreasenzyme hinsichtlich der Blutproteinasen an Bedeutung und erscheinen für die Therapie sehr verheißungsvoll. Hierüber wird noch später zu sprechen sein.

In neueren Untersuchungen wurden weitere zwei Enzyme im Pankreas gefunden. Es handelt sich erstens um eine Kollagenase, die im Pankreassaft von Hunden nachgewiesen wurde, und zweitens um das Pankrin, das sich von Trypsin und Chymotrypsin durch bessere Löslichkeit, vor allen Dingen aber durch eine höhere Aktivität unterscheidet. Lediglich gegenüber synthetischen Substraten ist die Wirkung geringer [15—17].

Die Quantitäten der vom Pankreas täglich abzugebenden Proteinase sind beträchtlich. Nach Lang [18] enthält das Pankreas je 5% der Trockensubstanz als Trypsin und Chymotrypsin sowie 2% Carboxypeptidase. Die Trypsinbildung besitzt adaptiven Charakter; eiweißreiche Kost führt zu einer Erhöhung des Trypsinogengehaltes des Pankreas. Da sich während und nach der Sekretion der Pankreasenzyme der Gesamteiweißgehalt der Drüse nicht verändert, muß mit der Sekretion sofort wieder enzymatisch inaktives Eiweiß gebildet werden. Nach Sekretion von Pankreassaft sinkt der Enzymgehalt des Pankreas stark ab, jedoch nach 6 Stunden ist der Ausgangswert wieder erreicht. Es wird geschätzt, daß bis zu 90% des Pankreas-Enzymgehaltes nach der Nahrungsaufnahme abgegeben werden [19]. Insgesamt wird die Menge der täglich sezernierten Pankreasenzyme mit 4—5 g angenommen. Die Sekretion der Enzyme unterliegt rhythmischen Schwankungen [20].

Ebenso — wie die Sekretion des Magens — ist auch die des Pankreas im Alter herabgesetzt; vor allen Dingen betrifft dies die Reaktion auf Sekretionsreize, während die Ruhesekretion nicht so betroffen ist. Nach Sten-gel [21] ist bei 55% der Menschen vom 55.—65. Lebensjahr der Anteil des Trypsins im Duodenum vermindert, ebenso bei 70% der Menschen über 65 Jahre. So resultiert im Alter ein unvollständiger Abbau des Nahrungseiweiß mit allen seinen Folgen, auch Darmflorastörungen können auftreten. Das weitere Schicksal der vom Pankreas abgegebenen p. E. ist noch nicht völlig geklärt. Während Lang der Ansicht ist, daß die in den Verdauungskanal sezernierten Enzyme praktisch vollkommen zerstört werden, teilt Martin [22] das Ergebnis von Versuchen mit, bei denen Ratten mittels Sonde radioaktiv markiertes Trypsin eingegeben wurde. Bereits eine halbe Stunde später wurde im Blut eine geringe Radioaktivität gefunden. Ob es sich dabei um die Resorption von ganzen Trypsinmolekülen oder nur von Bruchstücken derselben handelt, ist nicht bekannt.

Trypsin

Das Pankreas sezerniert lediglich die inaktive Vorstufe des Trypsins, das Trypsinogen. Seine Aktivierung erfolgt entweder durch die Enterokinase im Duodenum, die jedoch ebenfalls als Prokinase vom Pankreas abgegeben wird, oder durch aktives Trypsin selbst. Über weitere Eigenschaften des Trypsins wurde bereits weiter oben berichtet.

Trypsin spaltet fast alle wichtigen Eiweißkörper außer Keratin; die Einwirkung auf Kollagen ist noch umstritten. Die Endprodukte der Hydrolyse sind Polypeptide, Aminosäuren und in geringen Mengen auch Ammoniak.

Chymotrypsin

Als weiteres wichtiges Enzym sezerniert das Pankreas Chymotrypsin. Dies folgt den gleichen Sekretionsreizen, wie das Trypsin. Chymotrypsin liegt ebenso im Pankreas als inaktives Chymotrypsinogen vor. Erst im Duodenum wird es bereits durch kleine Mengen Trypsin in seine aktive Form überführt.

Exopeptidasen

Neben den Endopeptidasen Trypsin und Chymotrypsin enthält das Pankreas eine Reihe von Exopeptidasen, unter denen die Carboxypeptidase von besonderer Bedeutung ist. Dieses Enzym vermag Peptide vom freien Carboxylende her zu spalten. Im Pankreas liegt dieses Enzym ebenfalls in Form einer inaktiven Vorstufe vor; von Anson wurde es in kristalliner Form gewonnen. Die Aktivierung erfolgt im Duodenum durch Trypsin. In seiner kristallinen Form wird das Enzym durch Schwermetallionen aktiviert, durch Natriumsulfid dagegen inaktiviert.

Im Pankreassaft finden sich weiter eine Aminopolypeptidase und eine Dipeptidase, sowie Prolinase, Prolidase, Protaminase und Elastase. Letztere wird durch Serum und einen Elastaseinhibitor des Pankreas gehemmt. Die Aminopolypeptidase des Pankreassaftes hydrolysiert Polypeptide mit basischer Gruppe, die über die Tripeptide hinausgehen, bis zu Dipeptiden und Aminosäuren. Dieser Vorgang wird durch Cystein gehemmt. Dagegen werden durch die Aminopeptidase lediglich Dipeptide in Aminosäuren gespalten. Eine Hemmung erfolgt durch Schwermetalle, Halogene, H_2S , Formaldehyd, Alkohol und Aminosäuren, während für die Aktivierung die Gegenwart von Co^- , Mn^- , Zn^- , Mg^- und Fe^- -Ionen notwendig ist.

Störungen der Eiweißverdauung und ihre Behandlung

Bei einer Verdauungsinsuffizienz steht die Substitution der mangelhaft sezernierten Enzyme bisher an erster Stelle. Tatsächlich sind so viele gute klinische Ergebnisse einer Substitutionstherapie mit Proteinase im Magen-Darmtrakt bekanntgeworden, daß sich eine Diskussion über den Nutzen dieser klassisch gewordenen Behandlungsmethode erübrigt. Es muß aber die Frage aufgeworfen werden, ob einerseits die Diagnose „Verdauungsinsuffizienz“ oft genug gestellt wird, und ob lediglich eine Substitution von Verdauungsenzymen Hilfe bringen kann. Es ist immer wieder zu beobachten, daß das falsch gedeutete Symptom „Sodbrennen“ automatisch zu einer Antacida-Therapie führt, häufig vom Kranken selbst eingeleitet. Dies wird nicht besser, wenn der Arzt ohne Magensaftuntersuchung dem Antacidum noch Belladonna hinzufügt, wodurch der Mangel an Pankreassaft noch vergrößert werden dürfte. Übersäuerungsbeschwerden können ja, wie wir wissen, auch durch eine Regurgitation von Duodenalsaft vorgetäuscht werden. Auf die schon erwähnte Mangelproduktion von Verdauungsenzymen im Alter wurde bereits hingewiesen. Auch die Gesamtsäuremenge des Magens (Gesamtacidität mal Magensaftmenge) geht bei Männern von 60 bis 69 Jahren auf ca. 40% der Normalwerte von Zwanzigjährigen zurück. Weiter sinkt im Alter die Resorptionsfähigkeit des Darmes ab. Wird dem nicht durch ein besonders reichliches Angebot von Eiweiß und Vitaminen Rechnung getragen, so kann der Eiweißaufbau im Körper unzureichend sein, und es kommt zu Einschmelzungen der Eiweißdepots, besonders der Muskulatur. Bei einer Verdauungsinsuffizienz handelt es sich meist um einen Komplexschaden, bei dem neben den Proteinase und Peptidasen auch Lipase und Amylase entsprechend reduziert sind. Wenn also unter bestimmten Verhältnissen eine Substitution von Trypsin erfolgt, dann ist es zweckmäßig, gleichzeitig die anderen Enzyme anzubieten.

Es scheint, daß häufig bei der Diagnose oder auch nur bei dem Verdacht auf eine Mangelproduktion von Verdauungsenzymen allzu oft eine Substitutionstherapie mit diesen Enzymen in die Wege geleitet wird, ohne daß die physiologische Verzahnung des Verdauungsvorganges mit humoralen und psychischen Faktoren berücksichtigt wird.

Die Physiologie lehrt uns, daß die Sekretion des Magen- wie Pankreassaftes weitgehend von psychischen Vorstellungen und Sinnesreizen — wie Geruch, Aussehen oder Geschmack der Speisen — abhängig ist. Dies setzt jedoch eine das Leben und die Freuden des Lebens bejahende Einstellung voraus, und bei Depressionen sowie seelischen Verstimmungen in schweren, Widerwillen und Ekel erregenden Lebenssituationen wird die sekretionsfördernde Komponente fortfallen. Der Zusammenhang zwischen Psyche und Magenfunktion ist allgemein geläufig, und das Wort „*Das hat sich mir auf den Magen geschlagen*“ ist in diesem Sinne charakteristisch. Man wird diese Fragen im Einzelfall zu berücksichtigen haben, ehe man einen Therapieplan aufstellt. Eine Substitutionstherapie kann ja — von Ausnahmen abgesehen — niemals ein Dauerzustand sein. Alle Möglichkeiten, die körpereigene Enzymsekretion anzuregen, müssen ausgenutzt werden.

Die Salzsäureproduktion des Magens hat nicht nur die Aufgabe, beste pH-Verhältnisse für die Funktion des Pepsins zu schaffen und den Eintritt von Bakterien in den Darmkanal zu behindern, sondern auch nach Durchtritt des sauren Speisebreis in das Duodenum die Sekretion von Sekretin und der besonders wichtigen Komponente Pankreozymin aus der Duodenalschleimhaut anzuregen. Diese Substanzen führen auf humoralem Wege zu der für die Verdauung notwendigen verstärkten Sekretion von Pankreasenzymen. Besteht also eine Sub- oder Anacidität, so kommt einer der wichtigsten humoralen Sekretionsreize für die Funktion des Pankreas in Fortfall. Die häufig zu beobachtende Fehlschätzung der Magensäure, die auch aus der mitunter so schnell verordneten Antacidatherapie hervorgeht, hat sicherlich schon oft geradezu eine iatrogene Verdauungsstörung ausgelöst. Die Entleerung des Magens in das Duodenum geschieht über den Pylorusreflex ebenfalls unter dem Einfluß der Acidität des Speisebreis. Tritt ein noch verhältnismäßig saurer Speisebrei ins Duodenum, so wird von hieraus reflektorisch der Schluß des Pylorus herbeigeführt. Speisen und Getränke, die zur Sekretion von viel HCl führen, wie Fleisch, Coffein und Alkohol, bedingen über den Pylorusschluß eine längere Verweildauer im Magen. Auch feste Nahrungsbestandteile sowie abnorm heiße und kalte Speisen führen zum Pylorusschluß.

Besteht eine Sub- oder Anacidität des Magensaftes, so sind einmal die Verdauungsbedingungen für das Pepsin unzureichend, und die Verweildauer im Magen ist zu kurz, so daß die Verdauungsleistung des Magens unzureichend wird. Außerdem ist die Acidität des Speisebreis zu gering, um über die Sekretinsekretion einen verstärkten Pankreassaftfluß herbeizuführen.

Eine Sub- oder Anacidität des Magensaftes kann auch bedingt sein durch eine Gastritis, durch Magenkarzinome, durch einen Zustand nach großen Magenoperationen, sowie durch Allgemeinerkrankungen besonders infektiöser Art, und vor allen Dingen durch die perniciose Anämie. Die durch unangebrachtes Einnehmen von Antacida herbeigeführte Neutralisation des Magensaftes wurde bereits erwähnt. Auch ein unzweckmäßiger Gebrauch von Adsorbentien (Carbo, Silicate usw.) bindet in besonderer Weise p. E.

Wohl kaum wird die Tatsache beachtet, daß viele Nahrungsmittel die Funktion des Trypsins hemmen. Von Greuer ist hierüber eine Übersicht gegeben worden (Tab. 9). Schormüller [24] u. a. verdanken wir Hinweise auf eine Reihe von Inhibitoren der p. E., die zum Teil als Farbstoffe, zum Teil als Konservantien benutzt werden. Sind uns somit viele Ursachen für das Vorkommen einer mangelhaften Sekretion von Verdauungsenzymen bekannt oder für ihre unbeabsichtigte Inhibition, so muß andererseits gesagt werden, daß in vielen Fällen die Ursache einer Verdauungsinsuf-

fizienz unbekannt bleibt. Farrell sowie Belenkiet al [25] zeigten, daß die Verdaulichkeit von Fleisch im rohen Zustande besser ist, als nach Kochen.

Tab. 9: Stabilisierung bzw. Hemmung einer wäßrigen Trypsinlösung durch Getränke und Lebensmittel.

	Stabilisierung %	Hemmung %
Mineralwasser	50	
Pfefferminztee	48	
Chinesischer Tee		49
Bier	20	
Weißbrot 10% Suspension	25	
Vollkornbrot 10% Suspension	1,5	
Pumpnickel 10% Suspension		11
Roggenbrot 10% Suspension		27
Tomatensaft		20
Mohrrübensaft		16
Kartoffeln roh 50% Preßsaft		20
Kartoffeln gekocht 50% Preßsaft	95	
Joghurt (steriles Filtrat)	19	
Milch (50%)	100	
Camembert 10% Suspension	94	
Hefesuspension 10%	1	
Weizensuspension gekocht 20%	116	
Roggensuspension 10%	155	

Die Diagnose der Verdauungsinsuffizienz

Bei gegebenem Verdacht auf eine Insuffizienz der Verdauungsenzyme sollte man keine Therapie einleiten, ohne vorher die Säurewerte des Magens und, wenn möglich, den Trypsingehalt des Duodenalsaftes bestimmt zu haben. Man kann eine Untersuchung der Pepsinogenauscheidung im Harn und eine Prüfung der Fleischreste in den Fäces anschließen. Es ist möglich, daß man später auf dem Wege über Blutuntersuchungen weitere Aufschlüsse über die Pankreasfunktion erhält. Während die Untersuchungsmethodik später noch geschildert wird, seien hier noch einige grundsätzliche Bemerkungen vorausgeschickt.

Der oben beschriebene Ablauf des Verdauungsvorganges setzt also in chemischer Hinsicht einen ausreichend sauren Magensaft voraus, damit durch einen auch im Duodenum ausreichenden sauren Speisebrei die Sekretion des Pankreas gefördert wird. Daher steht die klassische Untersuchung der potentiellen und aktuellen Säureverhältnisse auch heute noch an erster Stelle. Erweisen sich diese Verhältnisse als abnorm, besteht eine An- oder Subacidität, so ist nach Ausschluß einer Perniciosa eine ausreichende Substitutionstherapie mit HCl bzw. Citronensäure und Pepsin einzuleiten. Sind die Aciditätswerte dagegen normal, so muß nun die Kontrolle der Pankreassekretion am besten mittels der Doppelballonsonde nach Bartelheimer erfolgen. Es ist möglich, daß der erste Teil des Verdauungsvorganges, die Säureproduktion, normal ist, während das Sekretionsvermögen des Pankreas aus verschiedenen Gründen herabgesetzt sein kann. Ursachen hierfür können sklerotische Veränderungen, entzündliche, thrombotische oder andere Prozesse sein, aber auch Störungen der vegetativen Tonuslage, die nach unseren Kenntnissen von großer Bedeutung für die optimale Pankreasfunktion ist. Wird bei einer tatsächlich bestehenden Pankreasinsuffizienz eine ausreichende Substitutionstherapie verabsäumt, so könnte

durch mangelhafte Resorption von Aminosäuren das notwendige Baumaterial für die p.E. nicht ausreichen und somit ein *Circulus vitiosus* entstehen. Tatsächlich kann bei einer qualitativ oder quantitativ unzureichenden Ernährung eine Atrophie des Pankreas und eine Herabsetzung der Trypsinaktivität des Pankreassaftes auftreten. Außer diesen Ursachen für eine Pankreasinsuffizienz ist noch die toxische Wirkung von Chemikalien (Äthionin, Tetrachlorkohlenstoff) und bakteriellen Toxinen in Betracht zu ziehen. Bei Unterernährung hält der Organismus die Sekretion von Trypsin länger aufrecht, als die von Lipase und Amylase.

Die Pankreasfunktionsprobe

Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse werden öfter übersehen, als die anderer Organe; so fand Doerr [26] in über 90% der Sektionen Veränderungen des Pankreas. Die Schwierigkeit der Diagnosestellung ist u. a. dadurch bedingt, daß die Nachbarorgane röntgenologisch und mit chemischen Untersuchungen überprüft werden können, während man bei Pankreas wesentlich auf die Funktionsdiagnostik angewiesen ist. Bartelheimer [27] u. Mitarb. ist die auch auf diesem Gebiet notwendige Präzisierung der Untersuchungstechnik zu verdanken. Als störend erwies sich bisher die ständige Vermischung des Duodensaftes mit Magensaft, wodurch selbstverständlich die Ergebnisse verwischt werden müssen. Um gleichzeitig mit dem Duodenalsaft, doch unabhängig hiervon, den Magensaft ständig abzusaugen, entwickelte Bartelheimer eine dreiläufige Ballonsonde. Dicht hinter dem quecksilbergefüllten Spitzenteil der Sonde, der auch als Pfadfinder bezeichnet wird, sind 2 Gummiballons im Abstand von ca. 15 cm angebracht. Sie können getrennt aufgeblasen werden. Die Größenverhältnisse sind so gehalten, daß die Einführung in der üblichen Weise erfolgen kann; allerdings empfiehlt es sich, die Probanden zuvor 1—2 Anaesthesin-Dragees lutschen zu lassen, damit der Würgerreflex herabgemindert wird. Die Sonde wird am besten mit Paraffinöl schlüpfrig gemacht. Ist sie bei 55 cm im Magen angelangt, so saugt man zunächst den Mageninhalt ab und läßt dann langsam in Kopf-tief- und Halbrechts-Seitenlage bis 80 cm, später in rechter Seitenlage bis ca. 120 cm langsam weiterschlucken. Wenn der Saft alkalisch und gelblich wird, ist die Lage im Duodenum sicher. Nunmehr bläst man den oralwärts liegenden Ballon mit 30—40 cm Luft auf und zieht die Sonde vorsichtig zurück, bis man einen leichten Widerstand spürt. Dabei entsteht bei dem Patienten ein leichtes Druckgefühl im Oberbauch. Die Abdichtung des Duodenums gegen den Magen durch den Ballon ist jedoch nicht vollkommen. Nunmehr wird auch der distale Ballon aufgeblasen und der Duodenalsaft in Abständen von 10 Minuten gesammelt. Der Duodenalsaft wird untersucht hinsichtlich der Menge, der Wasserstoffionenkonzentration und der potentiellen Alkalität. Bei Untersuchung der letzteren wird in üblicher Weise $n/10$ HCl titriert. Müller-Wieland [28] empfiehlt weiter die Feststellung des Bilirubingehaltes und weist darauf hin, daß die Meßzylinder mit Saft in Eis gebettet und bis zur baldmöglichen Untersuchung in den Kühlschrank gebracht werden. Neben der zytologischen und bakteriologischen Untersuchung werden, was hier besonders interessiert, die Enzyme Trypsin, Diastase und Lipase bestimmt. Zur Trypsinbestimmung nach Gross u. Fuld benötigt man eine 1%ige Lösung von Casein in 1%iger Na-Bicarbonatlösung, die wegen möglicher Infektionsgefahr im Kühlschrank nur kurze Zeit aufbewahrt werden sollte. Man versetzt nun je 10 ml dieser Lösung mit fallenden Mengen des hundertfach verdünnten Duodensaftes, (1,0 ml, 0,5 ml, 0,1 ml). Als Verdünnungsmittel benutzt man Aqua bidest. Nach einer

5 stündlichen Exposition bei 37° werden die Röhren mit einigen Tropfen 1%iger Essigsäure versetzt. Ist eine völlige Verdauung eingetreten, so ist unter normalen Verhältnissen der Inhalt der Röhren mit 1,0 und 0,5 ml des hundertfach verdünnten Duodenalsaftes klar, während sich bei unvollkommener Verdauung eine Trübung oder ein Niederschlag zeigt. Diese einfache Methode hat selbstverständlich nur orientierende Bedeutung, während eine exakte Messung etwa nach dem Verfahren von D i r r durchzuführen ist.

Hat man sich so ein Bild der realen Verdauungsleistung geschaffen, so kommt es für die klinische Medizin in vielen Fällen darauf an, die Funktion des Pankreas nach mehr oder weniger spezifischer Reizung zu prüfen. Man hat dabei die Möglichkeit, entweder durch die liegende Duodenalsonde stimulierende Substanzen ins Duodenum zu geben, oder andere Stimulantien parenteral zu verabreichen. Nach dem Vorschlag von K a t s c h wird auch von B a r t e l h e i m e r und seiner Schule hierzu die Instillation von 2—4 ml Äther pro narcosi durch die Sonde empfohlen. Zuvor sollte jedoch die Sonde bereits ca. 30 Minuten im Duodenum liegen. Zweckmäßigerweise werden 5 ccm Luft hinterhergetrieben. Wenn man nun 90 Minuten lang alle 10 oder 30 Minuten Saftentnahmen durchführt und zur Untersuchung bringt, erhält man ein gutes Bild der Funktion des Pankreas, das unter diesen Verhältnissen einen qualitativ veränderten Saft absondert. Anstelle des Äthers wird von manchen Autoren Magnesiumsulfatlösung bevorzugt, von der man 10 ml einer 25%igen Konzentration oder aber auch Pepton Witte sowie Liebigs Fleischextrakt benutzt. Eine deutliche Steigerung der Pankreassekretion ist auch nach der Injektion von Pilocarpin, Prostigmin oder Doryl zu erwarten, die jedoch wegen der starken Allgemeinerscheinungen hierfür nicht sehr zu empfehlen sind. Eine spezifische Wirkung üben das Sekretin und das Pankreozymin aus, die beide aus Duodenalschleimhaut gewonnen werden. In Deutschland sind diese Präparate nur schwer erhältlich. Auch die subcutane Injektion von 15 mg Mecholyl (= O-Acetyl- β -methylcholinchlorid) bewirkt eine deutliche Stimulierung der Pankreasfunktion.

Nach B a r t e l h e i m e r u. Mitarb. liegen bei diesem Vorgehen folgende Normalwerte zugrunde:

1. Der Saftfluß beträgt in der Vorperiode 5—15 ml je 10 Minuten. Nach Ätherreiz steigen diese Werte auf 10—40 ml je 10 Minuten an.
2. Das pH liegt nach dem Ätherreiz bei 7,2—7,8.
3. Zur Neutralisierung der alkalischen Valenzen benötigt man nach dem Ätherreiz 60—80 ml n/10 HCl je 100 ml Duodenalsaft.
4. In der Vorperiode wurden nach dem Verfahren von G r o s s u. F u l d 128—512 Einheiten Trypsin je ml gefunden; nach Ätherreiz stiegen die Werte um 2—3 Stufen der geometrischen Reihe an. Bei Vorliegen einer Pankreasinsuffizienz kommt es dagegen nach Ätherreiz zu einem Abfall der Enzymkonzentration je ml.
5. Der Ätherreiz führt unter normalen Verhältnissen zu einem Abfall der Bilirubinkonzentration auf weniger als 0,5 mg%.

Bei laufenden Untersuchungen der Pankreassekretion stellten G ö t z e u. P i e c h o w s k i [29] eine periodische Sekretion in einzelnen Stößen fest, die in Abständen von 155—180 Minuten auftreten. Nachts sinkt in einem Teil der Fälle die Saft- und Enzymsekretion ab.

Therapie der Verdauungsinsuffizienz

Bei jeder Behandlung einer nachweisbaren Verdauungsinsuffizienz wird ein Dauererfolg allein dadurch gesichert, daß der Mineralhaushalt nicht

gestört ist und kein Mangel an Na und Cl besteht. Selbstverständlich müssen auch mit der Nahrung ausreichende Mineral- und Spurenelementmengen in den Organismus gelangen. Das gilt in gleicher Weise für die Eiweißkörper und für die Vitamine. Weiterhin ist zu bedenken, daß bei einer übersteigerten Motorik des Darmtraktes die Passage der Nahrung so schnell verlaufen kann, daß eine Resorption erschwert wird. Drittens müssen iatrogene Fehler vermieden werden, die u. U. zu einer Hemmung der Enzymproduktion, z. B. durch Atropin oder Absorptionsmittel, wie Kohle, führen können. Außerdem muß die Nahrung frei von inhibitorischen Substanzen sein.

Ist eine Sub- oder Anacidität festgestellt, so sind die nächsten therapeutischen Konsequenzen klar: Substitution von verdünnter HCl oder besser Citronensäure in ausreichenden Mengen, zweckmäßig unterstützt durch Pepsingaben. Auf Mengenangaben und Verabreichungsart wird weiter unten hingewiesen. Sehr viel komplizierter sind die Dinge, wenn es sich um eine postoperative Veränderung des Magens handelt. Im extremen Fall kann dies soweit führen, daß z. B. durch eine Gastrektomie die Magenprotease und die HCl-Produktion völlig ausfallen. Der Organismus kann den Ausfall der Speicher- und Durchmischungsfunktion des Magens durch die Ausbildung eines Ersatzmagens im anastomosierten Dünndarmabschnitt ausgleichen. Da die Schleimhaut dieses Ersatzmagens gemäß ihrem histologischen Aufbau selbstverständlich nicht in der Lage ist, HCl und Pepsin zu bilden, entfällt eine entsprechende Vorverdauung. Nach Lindenschmidt [50] u. a. übernimmt hier das Pankreas die gesamte Verdauung, wobei allerdings nur eine mittlere Proteolyse erreicht wird. Durch eine systematische Substitutionstherapie kann jedoch die Produktion von Pankreasenzymen so weitgehend stimuliert und auch ergänzt werden, daß die Proteolyse normalisiert wird. Hierbei bewährte sich besonders die Anwendung eines aus tierischem Pankreas gewonnenen Pankreasenzym-Totalpräparates, von denen hier nur das Pankreon, Festal, Luizym und Pankreatin als Beispiele genannt seien. Es besteht nach Bramstedt u. Kröger [51] kein Zweifel mehr daran, daß ein solches Pankreasenzym-Präparat eine dem normalen Pankreassaft entsprechende Verdauungswirkung ausübt und somit dem mehrfach empfohlenen Papain überlegen ist. Hartmann u. Kellenhoff [52] konnten weiterhin die Überlegenheit des Pankreasenzym-Präparates Pankreon gegenüber Präparaten aus Pilzproteasen nachweisen. Zudem hat Bramstedt mitgeteilt, daß auch im anaciden Magen regurgitierter Duodenalsaft mit seinem Trypsin hier optimal wirken kann. Die Voraussetzung für den Erfolg einer Pankreasfermenttherapie ist immer die Dosierungshöhe. Bramstedt empfiehlt z. B., vom Pankreon zu jeder Hauptmahlzeit 5 Tabletten zu geben. Das sind sicherlich Mengen, die auch eine gewisse finanzielle Belastung darstellen. Bei einer altersbedingten Verminderung der Trypsinsekretion, die ja vom 50. Lebensjahr ab signifikant und weiter zunehmend verschlechtert ist, erscheint neben der Substitution von Pankreasenzymen auch eine Verabreichung von Vitaminen vorteilhaft, die das bei älteren Menschen bestehende Vitaminedfizit ausgleichen sollen. In glücklicher Weise wird dies mit Enzym-Vitamin-Kombinationspräparaten erreicht, wie z. B. Gerikreon, welches zusätzlich Galle und Folsäure, Ferrosulfat und Cholinzitat enthält. Bei einer Anacidität ohne Perniciosa wird man jedoch stets die saure Magenverdauung anzuregen versuchen. Das geschieht durch eine HCl- oder Citronensäure-Substitution, die zumindest vorhandenes Pepsinogen in Pepsin umwandeln kann und außerdem, wie oben besprochen, im Duodenum die Pankreasfunktion steigert. Die Annahme, daß ein HCl-Mangel im Magensaft auch gleichzeitig mit einem Mangel an Pepsin vergesell-

schaftet sei, konnte Okajima [55] nicht bestätigen. Bei der Coffeinprobe (0,2 g Coffein + 300 ml Wasser) wurde bei Gesunden und Kranken der Quotient Pepsin/Maximalwert der freien HCl bestimmt. Bei Gesunden lag dieser Quotient nicht höher als 5,9, während er bei 25 Kranken über 12 anstieg. Man wird also bei einer Verdauungsinsuffizienz des Magens nicht vergessen dürfen, dem Magen ausreichende Säuremengen anzubieten. Bei einer mangelhaften Säureproduktion ist eine ausreichende Substitution von HCl bei dem mit Speisebrei gefüllten Magen nur schwer zu erreichen. Zur Einstellung auf ein pH von ca. 2,0 wären unverträglich große Säuremengen notwendig; Merten [54] hat festgestellt, daß zur Ansäuerung von 1 l Speisebrei auf pH 2,2 ca. 500—1200 ml einer 0,2 n HCl notwendig sind. Wichtig ist nun die Feststellung von Merten, daß 1 g Acidol (2,4 ml einer 0,2 n HCl entspricht, 1 g Citronensäure dagegen 71 ml 0,2 n HCl. Mit Citronensäure wird also eine etwa fünffache Wirkung erzielt. Diese Überlegenheit ist durch die Pufferwirkung der mehrbasischen organischen Säure bedingt. Außerdem ist zu bedenken, daß die Zuführung großer Mengen von HCl allmählich zu einer einseitigen Na-Verarmung des Organismus führen würde, weil ja nach Rückresorption von Cl wieder eine Bindung an Na erfolgt; so könnte eine Entalkalisierung eintreten. Demgegenüber kann Citronensäure im normalen physiologischen Stoffwechsel abgebaut werden, ohne daß hierdurch der Mineralhaushalt beeinflusst wird. Daher ist eine Substitutionstherapie von Pepsin mit Citronensäure (z. B. als Citropepsin) besonders bei längerer Behandlungsdauer vorzuziehen. Im allgemeinen werden von diesem Präparat zu jeder Mahlzeit 1—2 Tabletten in einem halben Glas Wasser gelöst und schluckweise während des Essens getrunken; das Getränk kann nach Bedarf auch mit Zucker gesüßt werden.

Anhang

Der Gedanke, Eingeweidewürmer des Menschen durch die Verdauungskraft von pflanzlichen Enzymen zu beseitigen, taucht bereits bei Galen auf, der hierzu Feigenextrakt benutzte. Aber erst in der ersten Hälfte dieses Jahrhunderts nutzte die Schulmedizin die hier gegebenen Möglichkeiten aus. Die wurmauflösende Kraft des Milchsaftes von *Carica papaya* wurde erstmals von Wehner [55] erwähnt. Als Robbins u. Lamson [36] experimentell den obengenannten Vorschlag von Galen nachprüften und feststellten, daß tatsächlich in Feigen das p. E. Ficin enthalten ist, das in konzentrierter Lösung Ascariden aufzulösen vermag, war damit der Weg für eine weitere Verfolgung dieser Möglichkeiten vorgezeichnet. Wenig später wurde für diese Indikation das dem Ficin sehr ähnliche p. E. der Melone, das Papain, empfohlen. Wenngleich die Sicherheit der Wirkung umstritten ist, besticht doch die absolute Ungiftigkeit dieses Enzyms, die im angenehmen Gegensatz zu vielen anderen Wurmmitteln steht. Obwohl Ascarideneier durch Papain nicht verdaut werden, so konnten doch Ascariden des Schweins in vitro innerhalb von 2 Stunden getötet werden. Dagegen wurde die von Hannak [57] beschriebene Verdauung von Oxyureneiern durch Papain von Goeters [58], Oelkers [59] und Ammon [40] nicht bestätigt. Auch auf therapeutischem Gebiet stehen sich anerkennende Stimmen und Ablehnung gegenüber. Man hat das Gefühl, als ob die Versuchsbedingungen entscheidende Unterschiede aufweisen. Es wäre zu prüfen, ob hier nicht — den Untersuchern unbekannt! — inhibitorische Substanzen das Bild stören. Immerhin berechtigen die bisher erzielten therapeutischen Erfolge zu einer weiteren Überprüfung dieser Behandlungsmethode.

Die Behandlungstechnik ist höchst einfach. So wird beispielsweise von dem *Carica papaya*-Präparat „Nematolyt“ eine Menge von 18 g als Granulat unzerkaut geschluckt. Es handelt sich hier um eine Eintageskur, bei und nach der lediglich die bekannten Vorschläge zur Vermeidung einer Reinfektion von der Analhaut und Wäsche befolgt werden müssen.

Schrifttum

- [1] Müller, R., Mikrobiologie, München und Berlin 1950
- [2] Herriott, R. M., J. gen. Physiol. **24**, 525 (1941)
- [3] Hirschowitz, B. et al., Amer. J. Phys. **198**, 108 (1960)
- [5a] Stieglitz, J. Amer. Med. Ass. **142**, 1070 (1950)
- [4] Polland, Arch. int. Med. **51**, 905 (1955)
- [5] Diemair, W. u. Häusser, H., Z. Lebensmittelforschung **92**, 165 (1951)
- [6] Anson, M. L., J. Gen. Physiol. **22**, 79 (1959)
- [7] Merten, R., Die Bedeutung des Magen-Kathepsins, S. Karger, Basel (1952)
- [8] Buchs, S. u. Freudenberg, E., Ergebn. Inn. Med. Kinderheilkd. **2**, 544 (1951)
- [9] Bayliss u. Starling, zit. n. Rein, Physiologie des Menschen, Berlin-Göttingen-Heidelberg (1945)
- [10] Jorpes, E. u. Mutt, V., Ark. f. Kemi **7**, 555 (1954)
- [11] Kovalevski, K., Canad. J. Biochem. Physiol. **35**, 729 (1957)
- [12] Tommaselli, A. u. de Bois, P., Patol. sperim. **44**, 450 (1956)
- [15] Shapiro, A. P. et al., Proc. Soc. Exp. Biol. med. **93**, 334 (1956)
- [14] Edwards, G. A. u. Fogh, J., Cancer Res. **19**, 608 (1959)
- [14a] Bramachari, Current. Sci. **28**, 214 (1959)
- [15] Ziffren, S. D. u. Hosie, R. T., Proc. Soc. Exp. Biol. Med. **90**, 650 (1955)
- [16] Houck, J. C. u. Patel, Y. M., Proc. Soc. Exper. Biol. Med. **102**, 421 (1959)
- [17] Grant, N. H. u. Robbins, K. C., J. Amer. Soc. **78**, 5888 (1956)
- [18] Lang, K., Biologie und Wirkung der Fermente, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1955
- [19] Daly, M. M. u. Mirsky, A. E., J. Gen. Physiol. **36**, 245 (1952)
- [20] Balzer, E. u. Werner, W., Acta med. Scand. **152**, 124 (1955)
- [21] Stengel, Wien. klin. Wschr. 625 (1956)
- [22] Martin, G. J., Bogner, R. L. u. Edelman, A., Amer. J. Pharm. 586 (1957)
- [23] Polland, Arch. Int. Med. **51**, 905 (1955)
- [24] Schormüller, J., Dtsch. Lebensmittel-Rundschau **49**, 257 (1955)
- [25] Farrell, J. Physiol. **135**, 40 (1956)
- [26] Doerr, zit. bei Müller-Wieland
- [27] Bartelheimer, H., Dtsch. med. Wschr. 933 (1953)
- [28] Müller-Wieland, K., Dtsch. med. Wschr. **86**, 1217 (1961)
- [28a] Katsch, zit. bei Müller-Wieland
- [29] Goetze, E. u. Piechowski, K., Zschr. f. ges. Inn. Med. **7**, 1009 (1952)
- [50] Lindenschmidt, T. O., Bramstedt, F. u. Heinrich, W. D., Die Medizinische **45** (1955), 1566 (1954), 1597 (1955)
- [51] Bramstedt, F. u. Kröger, G., Die Medizinische 1216 (1954)
- [52] Hartmann, F. u. Kellerhoff, K., Klin. Wschr. 896 (1955)
- [53] Okajima, T., Jap. Arch. int. Med. **4**, 884 (1957)
- [54] Merten, R., Die Bedeutung des Magenkathepsin, S. Karger, Basel (1952)
- [55] Wehmer, Pflanzenstoffe (1911)
- [56] Robbins, B. H. u. Lamson, P. D., J. biol. Chem. **106**, 725 (1954)
- [57] Hannak, S., Münch. med. Wschr. 1267 (1951)
- [58] Goeters, W., Med. Klin. 462 (1956)
- [59] Oelkers, H. A., Ärztl. Forsch. **9**, 259 (1955)
- [40] Ammon, R. u. Debusmann-Morgenroth, M., Med. Mschr. 705 (1953)

D. Die Schädigung des Organismus und die proteolytischen Enzyme

Der menschliche Körper ist vielen Aggressionen ausgesetzt, seien diese mechanischer, thermischer, aktinischer oder chemischer Natur. Infektionen und allergische Prozesse sind ebenso hinzuzurechnen, wie auch die — einer primären Läsion folgende — sekundäre Autoantikörperbildung. Die Schädigung reicht von dem Trauma und der Entzündung bis zur Nekrose und Autolyse. Das zunächst lokale Ereignis führt mittels proteolytischer Enzyme sowohl zur Freisetzung biochemisch sehr wirksamer Polypeptide wie auch zu einer Beeinflussung der proteolytischen Enzyme des Blutes und damit zu einer Beteiligung des gesamten Organismus. Im folgenden Abschnitt wird versucht, die einzelnen Fakten darzustellen, sie zu einem Gesamtbild zu vereinen und die therapeutischen Konsequenzen abzuleiten.

Die Entzündung

Die fast immer zu beobachtende Anwesenheit von weißen Blutkörperchen bei entzündlichen Prozessen bakterieller oder abakterieller Genese bedingt auch eine Teilnahme der in den Leukozyten enthaltenen p. E. an dem Entzündungsvorgang [1]. Tatsächlich wurden in Eiter, der nach der sterilen Applikation von Kreolin, Silbernitrat und Quecksilber erhalten wurde, Proteinase gefunden, die ihre pH-Optima im Neutralbereich hatten. Bei der Untersuchung der durch Kroton- oder Terpentinöl provozierten Entzündung stellte M e n k i n [2] fest, daß die im Entzündungsbereich freiwerdenden p. E. aus dem dort gegebenen Substrat Polypeptide mit erheblichen biologischen Wirkungen entstehen lassen. Wie gezeigt wurde, enthalten alle lebenden Zellen proteolytische Enzyme. Ist die Irritation der Zelle gering, so kommt es lediglich zu einer Schädigung, bei der die biologische Oxydation blockiert werden kann. Tritt dieser Zustand ein, so kann Enzymprotein aus den geschädigten Zellen entweichen. H a u s s [3] hält es z. B. für möglich, daß Leberzellen „leck“ werden und Enzyme austreten lassen. Nicht weniger häufig dürfte bei starken entzündlichen Vorgängen eine Zellschädigung eintreten, bei der es dann zum Zelltod und einer morphologischen Destruktion der Zelle kommt. Bei der Schädigung der Zelle wird auch noch eine Gewebs-Fibrinolysekinase frei, die das in der Extracellulärflüssigkeit vorhandene Plasminogen zu Plasmin aktivieren kann. Damit stehen zwei Proteinase bereit, um in den Entzündungsprozeß eingreifen zu können. Sie sind teils katheptischen, teils tryptischen Charakters. Für die weiteren Geschehnisse ist das örtliche pH-Milieu von großer Bedeutung, das durch freiwerdende Aminosäuren und andere Säuren beeinflusst wird, z. B. Brenztraubensäure, Milchsäure und Acetessigsäure. Substrate für die p. E. sind Zelltrümmer und Bluteiweißkörper. In der Albuminfraktion liegt auch der Trypsin-(Plasmin)-Inhibitor, der jedoch in seiner Hemmwirkung ebenfalls von dem pH-Milieu weitgehend abhängig ist. Die inhibitorische Wirkung ist bei pH 7 am größten, bei pH 5 fast aufgehoben [4].

Aus den im Aktionsbereich dieser p. E. vorhandenen Substraten werden nun alle jene wichtigen Polypeptide freigesetzt, die im Entzündungsbereich gefunden werden und die für die zahlreichen Fernwirkungen verantwortlich zu machen sind. Von anderen Eiweißabbauprodukten sind bisher keine biochemischen Wirkungen bekanntgeworden. Alle hier entstehenden Substanzen, Peptide, Aminosäuren und Amine gelangen in das Blut und über die Nieren teilweise in den Harn.

Unter den von Menkin u. Gorkin [5] in Entzündungsherden gefundenen Stoffen steht nach seiner Wirkung an erster Stelle das Nekrosin (Gorkins „Makrozytase“), das von beiden Autoren als ein p. E. bezeichnet wird. Nach Menkin wird das Nekrosin aus verletzten Zellen im Gebiet der Entzündung frei; es ist ein Euglobulin mit proteolytischer Aktivität. Von diesem Autor wird für möglich gehalten, daß Pyrexin — ein Fieber erzeugendes Polypeptid aus Entzündungsprozessen — ein Endprodukt der proteolytischen Aktivität von Nekrosin ist.

Gorkin hat diese Proteinase näher untersucht. Sie entsteht nur in sterilen sauren Pleuraexsudaten nach Terpentinöl-Instillation beim Hund und im natürlichen eitrigen Exsudat beim Menschen. Das pH darf höchstens 6,6 betragen. In neutralen oder alkalischen Exsudaten kam diese Makrozytase nie zur Beobachtung. Das pH-Optimum des Enzyms lag bei 7,7 bis 8,2. Die Makrozytase wandert elektrophoretisch entsprechend den β - und γ -Globulinen. Sie wird durch die gleichen Inhibitoren gehemmt, wie das Trypsin. Nach einer subkutanen oder intrakutanen Injektion entstehen kleine Hautnekrosen. Makrozytase soll mit der 1901 von Metschnikow entdeckten Makrophagentrypsinase identisch sein. Damit wird die Herkunft dieses Enzyms auf die phagozytierenden Leukozyten zurückgeführt. Daß dieses Enzym aus lebenden Zellen stammen muß, ist selbstverständlich; Enzyme können nicht als Abbauprodukte aus größeren Molekularverbänden entstehen, wenn diese nicht bereits präformierte Proenzyme waren.

Die Erkenntnis, daß durch p. E. aus biochemisch unwirksamen Eiweißkörpern Abbauprodukte von beträchtlicher biochemischer Aktivität entstehen können, ist nicht neu. Rocha e Silva [6] und Werle [7] haben gezeigt, daß aus kreislaufmäßig inaktiven Eiweißkörpern durch enzymatischen Abbau Verbindungen von geringerem Molekulargewicht entstehen können, die nunmehr eine starke Kreislaufwirkung besitzen. So entsteht aus dem Bradykininogen durch Einwirkung proteolytischer Enzyme das Bradykinin, das nun vielfältige Wirkungen aufweist. Es veranlaßt eine periphere Gefäßerweiterung, eine Erhöhung der Kapillarpermeabilität, eine Senkung des Blutdrucks sowie Kontraktionen von Darm, Uterus und Bronchialmuskulatur. Überraschend war die Feststellung, daß Bradykinin ebenso Schmerzen an Wundflächen hervorruft [8], wie auch das Plasmakinin. Letzteres kann aus menschlichem Oxalatplasma mittels Plasmin in reichlichen Mengen gewonnen werden [9].

Die Tatsache, daß Polypeptide vom Typ des Bradykinin eine schmerzauslösende Wirkung besitzen, veranlaßte dazu, in der Cerebrospinalflüssigkeit von Menschen mit Erkrankungen des Nervensystems, mit migräneartigen Kopfschmerzen und mit Schmerzen anderer Lokalisation nach diesem Polypeptid zu fahnden [10]. Der Nachweis glückte ohne Ausnahme. Sogar im Plasma von Frauen, die sich in Geburtswehen befanden, wurde Plasmakinin gefunden [11].

Auch bei Infektionen können derartige Polypeptide im Blut auftreten. So werden bei Infektionen von Mäusen und Ratten mit *Trypanosoma rhodiense*, *Streptococcus pyogenes* und *Virus*-Infekten im Blut und Urin dieser Tiere Peptide beobachtet, die das isolierte Duodenum von Ratten und das Ileum von Meerschweinchen zur Kontraktion bringen [12].

Nachdem die Strukturformel des Bradykinin von Elliott [13] et al. bekanntgegeben war, synthetisierten Boissonnas [14] et al. ein Nonapeptid, das nach Untersuchungen von Konzett [15] die gleichen Wirkungen aufwies, wie reinstes natürliches Bradykinin aus Rinderplasma. Damit ist die Entstehung von biogenen Polypeptiden durch Enzymeinfluß unter Beweis gestellt.

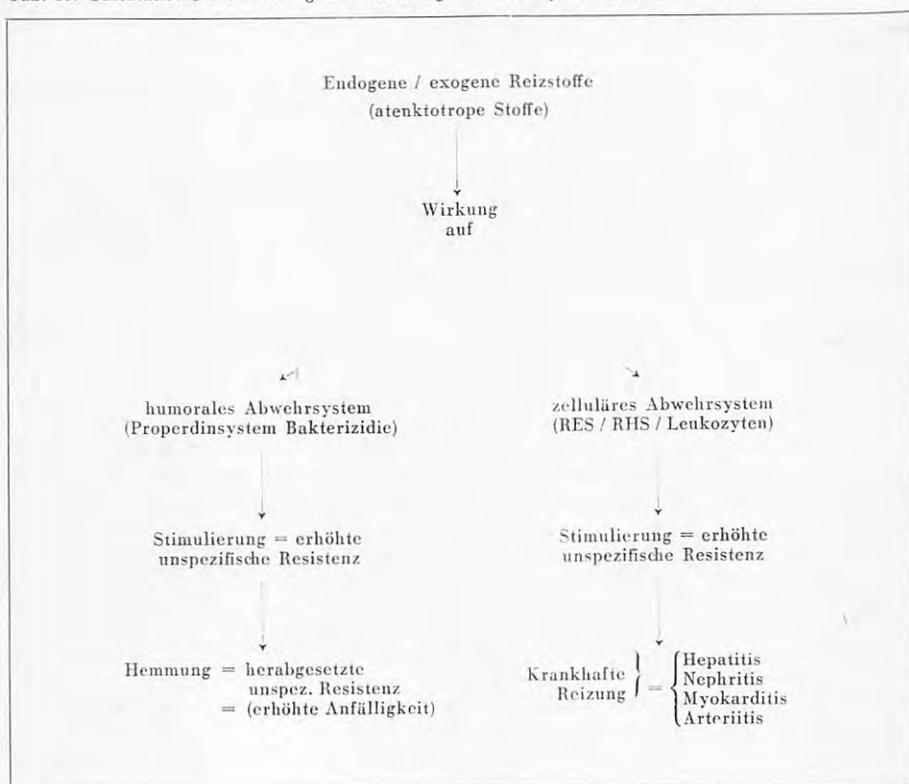
Während das vorgenannte Nekrosin Menkins kollagene Fasern zur Quellung bringt und für die Bildung von Thromben in den Lymphgefäßen verantwortlich gemacht wird, bewirkt eine zweite von Menkin gefundene Substanz, das Leukotaxin, eine erhöhte Kapillarpermeabilität. Außerdem soll Leukotaxin für die enge Adhärenz der polymorphkernigen Leukozyten an das Gefäßendothel und die Diapedese dieser Zellen in den Interzellularraum verantwortlich sein. Leukotaxin ist ein thermostabiles Polypeptid. Die Erhöhung der Kapillarpermeabilität fördert gleichzeitig die Leukocytenemigration. Die Bezeichnung Leukotaxin wird auf die leukotaktische Eigenschaft dieser Substanz zurückgeführt. Dagegen bezieht man die Erhöhung der Anzahl der im Blut kreisenden Leukozyten auf eine weitere, im Entzündungsbereich entstandene Substanz. Dieser die Leukozytose fördernde Faktor (Leukocytosis promoting factor = LPF) ist ein thermolabiles Polypeptid, das bei Alterung an biologischer Wirksamkeit verliert. Die aus Kaninchenexsudat gewonnene Substanz ist auch beim Menschen wirksam und verursacht außer der peripheren Leukozytose auch eine spezifische Hyperplasie der Granulozyten und Megacariozyten im Knochenmark.

Die frühzeitige Ausbildung eines fibrinösen Netzwerkes setzt die Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin voraus. Fibrinogen ist im Plasma und im entzündlichen Exsudat vorhanden. Die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin erfolgt durch Thrombin. Letzteres kann beschleunigt durch Einwirkung von Trypsin und Prothrombin entstehen. Am Ort der Entzündung stehen ebenfalls Proteinase zur Verfügung; auch sie transformieren das Prothrombin in Thrombin. Das danach entstehende fibrinöse Netzwerk soll offenbar die bakterielle Invasion in den Organismus hemmen. Dabei scheint es jedoch möglich zu sein, daß solche Bakterien, die einen Plasminogenaktivator absondern, mittels ihrer Kinase Plasminogen zu Plasmin aktivieren. Hierdurch kann der Fibrinwall wieder abgebaut werden; auf diese Weise ist es bestimmten Erregern trotz der biologischen Abwehr des Organismus doch möglich, in den Körper einzudringen. So ist wohl auch die besondere Pathogenität bzw. Virulenz bestimmter Keime zu erklären. Die Koagulase von Bakterien ist eine Fibrinogenase, die das Fibrinogen direkt in Fibrin umbaut und damit die Bakterien der Abwehr des Organismus entzieht.

Bei allen entzündlichen Reaktionen sind danach proteolytische Vorgänge nachzuweisen, so daß es wohl berechtigt ist, entsprechend dem Vorschlag Menkins zu den oben erwähnten vier klassischen Zeichen der Entzündung als fünftes Zeichen die Proteolyse hinzuzufügen. Sie steht im Beginn aller entzündlichen Vorgänge; auch das Symptom Fieber ist offenbar das Ergebnis einer proteolytischen Aktion. Das fiebererregende Pyrexin ist vermutlich das Endprodukt der fibrinolytischen Aktivität des Nekrosin. Bei Untersuchungen Westphals [16] und seiner Arbeitsgruppe ergab sich, daß mit einem hochgereinigten Lipopolysaccharid aus *Salmonella abortus equi* sichere Fieberwirkungen zu erzielen sind. Die Pyrogenität ist durch den Lipoidanteil bedingt, Dabei wirkt dieser bakterielle Reizstoff jedoch nicht zentral, sondern direkt auf die Zellen, mit denen er nach der Injektion Kontakt bekommt. Die Zellen werden durch den Reizstoff veranlaßt, eine Substanz abzugeben, die — ein „sekundäres Pyrogen“ — nunmehr zentral fieberauslösend wirkt [17]. Die bakteriellen Reizstoffe führen also lediglich zur Abgabe sekundär körperentstandener Substanzen. Der gleiche Vorgang spielt sich auch nach anderweitiger Irritation der Zellen ab, wobei entsprechend der Qualität des Reizes die pyrogene Wirkung unterschiedlich ist.

Abakterielle Entzündungsprodukte können auch eine Herdwirkung ausüben. Die frühere Vorstellung, daß „Herde“ durch eine bakterielle Streuung gekennzeichnet sind, ist in dieser Form nicht mehr aufrecht zu erhalten. Wenngleich in manchen Fällen kleinste Bakteriämien vorkommen mögen, so richten diese doch nach B ö h m i g [18] relativ wenig Schaden an. Die Kenntnis der oben erwähnten „endogenen Reizstoffe“ scheint viel wichtiger zu sein, da die Auswirkung selbst von γ -Mengen dieser Eiweißabbauprodukte erwiesen ist. E g e r [19] hat die Wirkungen solcher Reizstoffe, die als „atenktotrope“ Stoffe bezeichnet werden (atenktos = resistent), in einem Schemabild zusammengefaßt (Tab. 10). Je nach Menge der in den Organismus einströmenden Reizstoffe kann sowohl eine Stimulierung, wie auch bei größerem Anfall eine Herabsetzung der unspezifischen Resistenz die Folge sein. E g e r ist der Meinung, daß man zur Erklärung der sogenannten Herdwirkungen auch nicht allergische Vorgänge heranziehen muß, sondern eine Direktwirkung der atenktotropen Stoffe.

Tab. 10: Schematische Darstellung der Wirkung atenktotroper Stoffe (nach E g e r).



Auch durch eine Proteolyse in vitro können Polypeptide erzeugt werden, die dem Leukotaxin ähnliche Wirkungen entfalten. Solche Peptide, die durch tryptischen Abbau von Fibrin gewonnen werden, besitzen Ketten von 8–14 Aminosäureresten [20]. Mittels Pepsinverdauung von Hypertensinogen konnten in vitro Peptide freigesetzt werden, die nunmehr eine antidiuretische Wirkung aufweisen [21]. Von anderer Seite wurden durch

die Pepsinverdauung von Casein pressorisch wirkende Polypeptide hergestellt [22].

Die Allergie

Steht bei der Entzündung die Proteolyse nach dem Gesagten im Beginn der Reaktionskette, so sind die Verhältnisse bei der Allergie noch unübersichtlich. Die Antigen-Antikörperreaktion spielt sich an der Zelloberfläche ab, wodurch die Zelle geschädigt und zur Freisetzung des Plasminogen-Aktivators Serokinase veranlaßt wird. So kommt es extrazellulär zur Bildung von Plasmin, das nunmehr Bluteiweißkörper bis zu Polypeptiden abbauen kann. Diese Spaltprodukte sind die sekundären Reizstoffe, die nach Ungar [25] für die Ausbildung des allergischen Syndroms verantwortlich sind. Allerdings ist damit noch nicht zwingend die Freisetzung von Histamin erklärt, dessen Entstehung durch die Einwirkung von Histidin-Decarboxylase auf Histidin erwiesen ist; sie kann bakterieller, aber auch geweblicher Herkunft sein. Nach der Konzeption Ungars scheinen Poly-

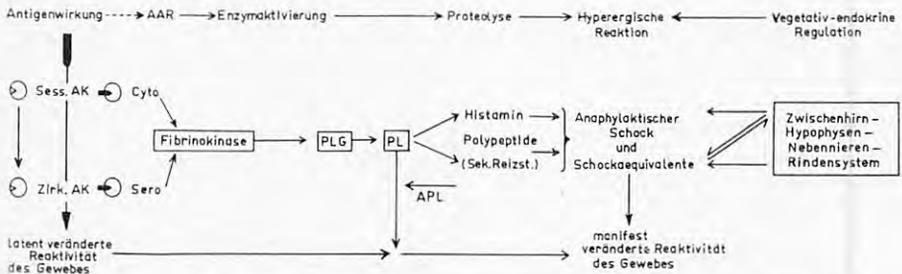


Abb. 2: Schematische Darstellung des Ablaufes einer allergischen Reaktion (nach Scheiffarth u. Berg) PLG = Plasminogen, PL = Plasmin, APL = Antiplasmin.

peptide weitgehend die Funktion des Histamins zu übernehmen. Die Auslösung der Antigen-Antikörperreaktion bei sensibilisierten Meerschweinchen führte zu einer Plasminogenaktivierung im Blutserum [24]. Bei der allergischen Reaktion wird zwar Histamin freigesetzt [25], dies ist jedoch nicht der einzige die Gefäßpermeabilität erhöhende Umstand. Andere Autoren zerstörten das in der Haut von Versuchstieren enthaltene Histamin und 5-Hydroxytryptamin. Danach angestellte anaphylaktische Reaktionen verliefen wie in normaler Haut [26]. Ein weiteres Argument ist die Tatsache, daß nach der intrakutanen Injektion sehr kleiner Mengen von p. E. eine flüchtige urticarielle Reaktion der Haut hervorgerufen werden kann. Offenbar wird hierbei aus den Mastzellen Histamin frei. Von anderer Seite wurden diese Ergebnisse mit Mikromengen von Trypsin und Papain bestätigt [27]. Weitere Autoren fanden bei sensibilisierten Kaninchen keine proteolytische Aktivität des Serums; auch der Trypsin-Inhibitor-Titer blieb unverändert [28]. Die mögliche Teilnahme proteolytischer Enzyme am allergischen Geschehen wird von Scheiffarth u. Berg [29] an Hand einer schematischen Darstellung erläutert (Abb. 2). Danach ist die Antigen-Antikörperreaktion lediglich der Sonderfall eines Zellreizes; durch Kontakt von Antigen und Antikörper im strömenden Blut werden proteolytische Enzyme frei. Diese führen zu Spaltprodukten, die als sekundäre Reizstoffe die Summe der Allergiephänomene auslösen. Widerspruchsvoll

bleiben Befunde, nach denen einerseits durch Streptokinaseinjektionen kein anaphylaktischer Schock auszulösen war [50], ja sogar der anderweitig ausgelöste Schock durch sehr hohe Streptokinasegaben verhindert werden konnte [51]; andererseits wurde durch prophylaktische Gabe eines Proteinaseinhibitors der anaphylaktische Schock unterbunden [52]. Diese Diskussion erfuhr durch Mosebach [53] eine neue Belebung. Nach erfolgter Antigen-Antikörper-Reaktion wird bekanntlich nach Ehrlichs Theorie als dritte Komponente das Komplement gebunden; es bewirkt z. B. die Auflösung der als Antigen wirkenden Choleravibrionen (Immunolyse). Diese Lyse dürfte durch eine der Komponenten des Komplements bedingt sein, die entweder von vornherein Proteasencharakter besitzt oder diesen nach Bindung an den Antigen-Antikörperkomplex erlangt. Diese Proteasen lösen entweder das Antigen auf, oder sie bauen aus benachbart liegenden Eiweißkörpern, auch denen des Plasmas, biologisch hochwirksame Polypeptide ab. Die „reifen“, bei der Immunität vorhandenen Antikörper binden vielleicht das Komplement so fest mit dem Antigen-Antikörperkomplex zusammen, daß diese Proteasen lediglich innerhalb dieses Komplexes wirken. Bei dem „unreifen“ Antikörper der Allergie dagegen ist das Komplement nur locker gebunden und das freiwerdende Enzym kann sich in der Umgebung auswirken. Danach wäre also die allergische Reaktion eine ungenügend entwickelte, ungünstig wirkende Abwehrreaktion. In therapeutischer Hinsicht sollte daher versucht werden, die Freisetzung der Polypeptide („Gewebshormone“) zu verhindern.

Nekrose und Autolyse

Hatte es sich bei der Entzündung und Allergie lediglich um eine Irritation der Zellen gehandelt, die nur in Grenzfällen zum Zelltod führt, so bedingt der bereits primär zustandekommende Zelltod schwere örtliche wie auch allgemeine Reaktionen. Viele Umstände können zum Tod der Zellen und Gewebe führen. In Tab. 11 haben wir die Möglichkeiten des intravitales Zelltodes angeführt, ohne auf Einzelheiten einzugehen. Die intravitale Nekrose — von Gutherz [54] als Partialtod von Teilen des Organismus bezeichnet — kann beträchtliche Auswirkungen haben. Die Dauer von der primären Schädigung bis zum Eintritt des Zelltodes schwankt erheblich. Der Ausdruck Nekrose wird von Holle [55] so definiert: *„Unter Nekrose muß man vorerst den gestaltlichen Ausdruck aller derjenigen vitalen Reaktionen der Zelle verstehen, die sich nach irreversibler Unterbrechung der Energiezufuhr oder Verwertung entwickeln und in gesetzmäßiger Weise über bestimmte Zwischenstufen herabgesetzter Lebenstätigkeit zur Auflösung des Zelleibes führen.“* Als bald nach dem Zelltod setzt die Autolyse durch zelleigene p. E. ein. Da postmortal keine neuen Enzyme mehr entstehen können, darf man annehmen, daß während des Lebens inaktive Zellproteinasen durch einen beim Zelltod ablaufenden Prozeß in Funktion treten können. Von Richterich [56] wird diese Frage anders gedeutet: *„Das zelleigene Eimeiß ist das Produkt einer ununterbrochen fortschreitenden Synthese und Degradierung. Wird diese Synthese durch den Tod plötzlich unterbrochen, so führt der weiterlaufende enzymatische Abbau zu einer fortlaufenden Selbstauflösung der Zellbestandteile. Dieser Eimeißabbau der lebenden Zelle muß in einer noch nicht bekannten Weise mit der Unangreifbarkeit lebenden Gewebes durch Trypsin in Zusammenhang stehen.“*

Die dem Zelltod als bald folgende Säuerung des Zellinhaltes trägt ohne Zweifel dazu bei, die Aktivität des zelleigenen Enzyms Kathepsin zu steigern und den Plasmin-Serum-Inhibitor zu hemmen, so daß durch die dann

Tab. 11: Möglichkeiten des intravitralen Zelltodes.

Als pathologisches Ereignis		Therapeutisch beabsichtigt
Trauma:	Mechanisch (Crush) Thermisch Aktinisch Chemisch Bakteriotoxisch	Brennen am Ort der Wahl Terpentinölabszef Eigenblutinjektion Zellulärtherapie
Ernährungs- störung:	Embolie Infarkt Gangrän Thrombose	Im Verlauf der Therapie, unbeabsichtigt: Operative Eingriffe Kauterisation Bluttransfusionen mit älterem Blut Gewebszerfall unter Strahlen- und Chemotherapie
Entzündung:	Zellzerfall Leukozytäre Anschoppung	
Tumorzerfall:	Spontan	

einsetzende Verstärkung der Abbauvorgänge die pH-Verschiebung nach der saueren Seite hin zunimmt und eine Art Circulus vitiosus entsteht [37]. Es bestehen weiterhin offenbar Zusammenhänge zwischen der Geschwindigkeit der Autolyse und dem Sauerstoffgehalt des Milieus, in dem die Autolyse stattfindet. Ein anaerobes Milieu fördert die Autolyse. Die Gegenwart von Wasser ist bei der hydrolytischen Spaltung Voraussetzung. Daß tatsächlich dem Kathepsin bei der Autolyse z. B. der Leber eine ausschlaggebende Bedeutung zukommt, beweist die Abhängigkeit der Abbauvorgänge vom pH-Milieu. Es zeigte sich [58], daß bei einem pH von 4,0 die Autolyse am stärksten, bei pH 7,0 am geringsten ist (Abb. 5).

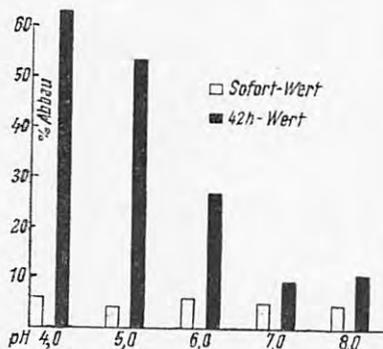


Abb. 5: Einfluß der Wasserstoffionenkonzentration auf den autolytischen Abbau von Schweineleber (Expositionszeit 42 h bei 37° C).

Die Aktivität des Kathepsins ist weiterhin temperaturabhängig; die stärkste Autolyse findet bei 37—40° statt. Bei einer Zunahme der Expositionstemperatur sinkt der Abbau; er beträgt bei 80° nur noch 25% des Maximums (Abb. 4). Durch Exposition von Kaninchenleber in normalem und inaktiviertem Serum wird der autolytische Abbau bei pH 5,0 zwar gehemmt, jedoch bestehen keine Unterschiede zwischen dem normalen und dem inaktivierten Serum. Eine Inaktivierung des Serum-Trypsin-Inhibitors findet erst bei 80° statt [59].

Da die Autolyse ein proteolytischer Vorgang ist, war die Frage zu klären, ob die hierfür verantwortlichen Enzyme nach Destruktion der Zellen auch in der Umgebung frei nachweisbar sind. Dies war auch deswegen zu erörtern, da bereits von Müller [40] diskutiert wurde, ob eine Autolyse katheptischen Charakters, eine Heterolyse jedoch tryptischen Charakters ist. Kaninchenleber wurde 24 Stunden bei 37° in 2 Ansätzen bei pH 5 und 7 exponiert, außerdem 5 Stunden in menschlichem Serum (Tab. 12). Das Filtrat dieser Ansätze ließ man sodann auf Casein als Substrat einwirken, aus dessen Abbau auf die Anwesenheit von p. E. geschlossen werden konnte [41]. Es ergab sich bei diesen Untersuchungen, daß bei der Autolyse p. E. freigesetzt werden. Bei pH 5,0 lag das Maximum. Durch Serum wurden die Enzyme bei der pH 5-Autolyse um 25% reduziert, bei pH 7 jedoch um 40%.

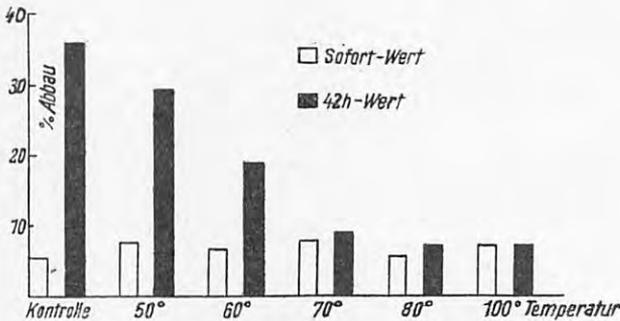


Abb. 4: Autolyse von Schweineleber nach Erhitzung bei verschiedenen Temperaturen (Expositionszeit 42 h bei 37° C).

Tab. 12: Nachweis freier proteolytischer Enzyme aus Leber-Autolysaten von Kaninchen bei pH 5 und 7, ohne und mit Inhibition durch Serum (nach Methode R. Abderhalden).

Autolysat	pH 5	pH 7
Sofortwert	800 γ Tyrosin/cm ³	643,8 γ Tyrosin/cm ³
Nach Exposition von 5 h bei 37° C mit Serum	656,5 γ Tyrosin/cm ³	593,8 γ Tyrosin/cm ³

Für die beim intravitalen Gewebstod ablaufenden Vorgänge sind diese Untersuchungen von Bedeutung.

Neben den bereits bei der Entzündung geschilderten örtlichen und peripheren Veränderungen (Fieber, Blutdrucksenkung) treten beim intravitalen Gewebstod — je nach Größe des Prozesses — daneben schwere Allgemeinerscheinungen auf, wie Kollaps, Ödeme und Blutgerinnungsstörungen.

Fernwirkungen der Autolyse

Die Schwere der Allgemeinerscheinungen bei einem größeren Gewebszusammenbruch hat schon früher dazu geführt, daß von einer Intoxikation gesprochen wurde, die mit dem Bild der toxischen Diphtherie vergleichbar war. Wenn dabei von G o h r b a n d t u. H a b e l m a n n [42] zunächst auch

die Gasödeme mit einbezogen wurden, so war zu bedenken, daß hierbei eine Trennung zwischen den Wirkungen bakterieller Toxine und der durch Gewebsauflösung freiwerdenden Eiweißabbauprodukte nicht möglich ist.

Beide Autoren haben dann später lediglich die Folgeerscheinungen der abakteriellen Autolyse besprochen, wie sie nach großen Gewebsnekrosen und umfangreichen Operationen zu beobachten sind. Die dabei agierenden schädlichen Eiweißabbauprodukte bezeichneten beide Autoren als Noxine im Vergleich zu den bakteriellen Toxinen. In Tierversuchen [43] konnten nach Gewebsquetschungen und Verbrennungen auch in den peripheren Organen histologisch belegbare Fernwirkungen gezeigt werden, die den von Zinck [44] vorgelegten Befunden bei schweren Verbrennungen sehr ähnlich sind. Aus diesen Gründen erscheint es zulässig, das Bild der Verbrennung als typisch für diese Gruppe von Krankheitsbildern herauszugreifen und zu beschreiben. Koslowski [45] hat sie in neuerer Zeit treffend als „Autolyse-Krankheiten“ bezeichnet. Unter diesem Namen wären also die meisten der Krankheitsbilder zusammenzufassen, denen eine der in Tab. 11 zusammengestellten Noxen zugrunde liegt.

Die Art des geschädigten Gewebes kann für die Schwere der Allgemeinercheinungen sehr wichtig sein. Tierexperimentell wiesen sterile Autolysate aus verschiedenen Organen eine unterschiedliche Toxizität im Straubischen Froschherzversuch auf. Autolysate aus Hirn, Leber und Nieren zeigen eine geringe, aus Muskel, Herz und Lungen eine mittlere und aus Schilddrüse, Milz und Pankreas eine hohe toxische Wirkung [46].

Die Verbrennungskrankheit

Die Pathophysiologie der Verbrennungskrankheit ist in den letzten Jahren eingehend studiert worden [47—52]. Man greift heute nicht mehr auf die Hypothese spezifischer „Verbrennungstoxine“ zurück. Bei der Besprechung des Krankheitsbildes geht man zweckmäßig von dem Primärschaden am Hautorgan aus.

Nach Einwirkung von höheren Temperaturen auf die Haut wird die Hautoberfläche am stärksten erhitzt. Nach der Tiefe zu nimmt die Temperatur ab, um in einer gewissen Entfernung unterhalb der Hautoberfläche die Körperkerntemperatur zu erreichen (Abb. 5). Die durch diese Temperatur-

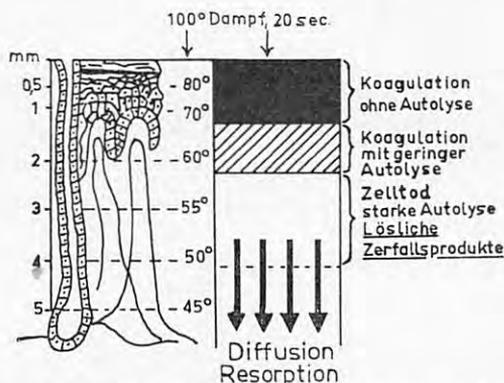


Abb. 5: Temperaturzonen in der Haut nach Hitzeapplikation und ihre biochemischen Folgen.

schichtung in der Haut bedingten biochemischen Veränderungen sind deutlich temperaturabhängig [48]. In der Temperaturzone über 65° sind die Eiweißkörper, auch die p. E., sowie die Interzellularflüssigkeit hitzeokoagulierte. Die Zellen der darunter befindlichen Temperaturzone von 45—65° sind zwar lebensgeschädigt und gehen zugrunde, die p. E. der Zellen jedoch können je nach pH-Milieu zur Autolyse und Heterolyse von Zellbestandteilen und Bluteiweißkörpern führen. In Tierversuchen wurde nachgewiesen, daß in der Haut verbrennungsgeschädigter Kaninchen Leukotaxin frei wird, das nach Injektion an andere Tiere das Bild der Verbrennungskrankheit hervorruft. Auch der Blutzuckerspiegel steigt entsprechend dem klinischen Bild der Verbrennungskrankheit an, was auch auf einen proteolytischen Abbau des Insulins bezogen werden kann. Die Entstehung des Leukotaxins wird auf die Einwirkung frei gewordener Hautproteinasen auf die Bluteiweißkörper zurückgeführt. Das Ödem der mit Leukotaxin behandelten Tiere weist eine höhere Toxizität auf, als das Leukotaxin selbst.

Nach der experimentellen Verbrennungsschädigung fand sich nicht nur ein Verlust der normalerweise in der Leber vorhandenen p. E. [53], sondern auch eine Vermehrung der Amine und Peptide. In der Haut konnte eine Abnahme sowohl der Proteinasen, wie auch der blutdrucksenkenden Faktoren festgestellt werden. Dafür fanden sich in der Leber die blutdrucksenkenden Eigenschaften vermehrt. Diese Stoffe werden nunmehr in das Blut ausgeschwemmt und verstärken den Circulus vitiosus im Sinne einer Hypoxydose. Bei Sauerstoffmangel ist zudem die Decarboxylierung von Aminosäuren zu biologisch hochaktiven Aminen verstärkt. Die Autolyse wird durch CO₂ gefördert. Die auch von anderen Untersuchern nachgewiesenen Pendelbewegungen biochemischer Werte nach Verbrennungen konnten ebenso bei der Untersuchung des Redoxpotentials von Rehn [50] beobachtet werden. Bei Negativierung des Redoxpotentials wird eine Verstärkung der Proteolyse angenommen.

Wenn man das Bild der schweren Verbrennung stellvertretend gültig sein läßt für die vielen anderen streßartigen Zustandsbilder, die Koslowski [45] als Autolysekrankheiten bezeichnet, findet man hier einen wichtigen Hinweis auf eine weitere Frage. Auf Grund klinischer Beobachtungen hatte 1942 Greuer [54] zur Debatte gestellt, ob bei der Verbrennungskrankheit abnorme Zwischenprodukte des Eiweißstoffwechsels auftreten können, die zur Antikörperbildung führen. Auf Grund dieser Hypothese wurden später bei frischen Verbrennungen Transfusion mit Blut von Verbrennungs-Rekonvaleszenten erfolgreich vorgenommen. Die Möglichkeit einer Autoantikörperbildung ist inzwischen von zahlreichen Autoren bei anderen Krankheitsbildern bestätigt worden [55]. Auch außerhalb der Verbrennungskrankheit ist die Entstehung von Autoantigenen das Produkt einer biologisch fehlgesteuerten Proteolyse von körpereigenen Zellen. Diese Tatsachen legen den Versuch einer entsprechenden Immuntherapie nahe. Auf die ersten guten Ergebnisse mit der Verbrennungs-Rekonvaleszenten-Bluttransfusion wurde bereits hingewiesen; eine weitere Durchdringung dieses Gebietes erbrachte wichtige Anhaltspunkte für weitere Forschungen. Es konnte bereits festgestellt werden, daß das Serum von Rekonvaleszenten nach schweren Verbrennungen eine antitoxische, antikörperähnliche Substanz enthält, die den cytolytischen Effekt des Blutes von frisch verbrennungsgeschädigten Menschen auf Erythrozyten neutralisiert [56]. Weitere Fortschritte auf diesem Gebiet können erwartet werden.

Therapeutische Aspekte der gezielten Autolyse

Handelte es sich bis hierher um die Schädigung körpereigener Zellen im Rahmen eines Krankheitsprozesses, so ist an dieser Stelle auch die beabsichtigte Destruktion von Zellen und Geweben zu erwähnen. Die ärztliche Empirie hat nämlich ergeben, daß eine begrenzte und gesteuerte Gewebsirritation nach einer kurzen Latenzzeit zu einer Steigerung der Abwehrleistungen führt. Das in dieser Hinsicht besonders typische „Brennen am Ort der Wahl“ wurde von Erb [57] genauer untersucht. Dabei wurden mittels eines Glüheisens — an dessen Stelle mit ganz anderen Aufgaben die Diathermieschlinge getreten ist — die Muskulatur des Rückens in kleinem Umfang koaguliert und die zuvor eröffnete Haut über der Nekrose geschlossen. Es wurde festgestellt, daß die Allgemeinwirkungen denen des Brandschorfs ähnlich sind; sie entsprechen der üblichen Reizkörpertherapie etwa mit Eigenblutinjektionen [58], Höhensonnenbestrahlung oder Protein-körperinjektionen. Künstliche Infektionen verliefen wesentlich günstiger als bei „ungebrannten“ Tieren, wenn das Brennen 5—6 Wochen zurücklag. Unmittelbar nach dem Brennen dürfte eher die Gefahr eines akut-entzündlichen anergischen Zustandes bestehen. Am Ende der ersten Woche nach dem Brennen trat eine Vermehrung der unspezifischen Agglutinine auf, also zu dem gleichen Zeitpunkt, an dem nach anderen Antigengaben die erste Antikörperausschüttung einsetzt (Exanthem des 9. Tages, Serumkrankheit). 14 Tage nach dem Brennen haben die Agglutinine ihren Höhepunkt erreicht. In diesen Befunden liegt wohl das erste Experiment mit Autoantikörpern vor.

Eine andere Form der gezielten Gewebsschädigung stellt die Eigenblutbehandlung dar [58]. Da die in die Muskulatur injizierten Erythrozyten nicht wieder in den Blutkreislauf gelangen und an der Injektionsstelle zugrunde gehen, wurde hierin die Möglichkeit gesehen, nach Art eines Modellversuches mit einer bekannten Menge nekrotisierenden Gewebes in Form von Blutzellen die Fernwirkungen im Organismus zu verfolgen. In zeitlichen Abständen von der Injektion wurden die proteolytischen Enzyme des Blutes und die Bluteiweißkörper untersucht. Es fand sich ein Abfall des Plasminogens als Zeichen einer stattgefundenen Aktivierung, sowie gleichzeitig ein Albuminabfall als Zeichen der Enzym-Inhibitor-Komplexbildung mit Anstieg der β -Globulinfraktion. Letztere wird als neuer elektrischer Ort des Enzym-Inhibitor-Komplexes gewertet.

Handelte es sich bis hierher um die Injektion körpereigener Zellen, so liegt es nahe, die Einbringung körperfremder Zellen unter den gleichen Gesichtspunkten zu betrachten.

Frischzellentherapie

Schon vor über 5 Jahrzehnten machte man den Versuch, beim Ausfall von Drüsen mit innerer Sekretion entsprechende tierische Organe in die Bauchhaut einzupflanzen. Das Schicksal dieser artfremden Implantate war stets früher oder später eine autolytische Auflösung und Resorption des Fremdgewebes. Neben der mit Freisetzung von Proteinasen und Polypeptiden einhergehenden Reizkörperwirkung tritt mitunter eine mehr oder weniger starke Sensibilisierung gegen das tierische Fremdeiweiß ein. An diesen Grundtatsachen ändert auch die von Niehans [59] angegebene Suspension der tierischen Zellen nichts, die nunmehr injiziert werden konnten. Wie bei jeder Reizkörpertherapie, wurden auch hier gute therapeutische Erfolge berichtet. Nachteile sind die mögliche Sensibilisierung gegen tierisches Eiweiß, die sich bei einer später notwendigen Serumtherapie aus-

wirken könnte, sowie die Gefahr einer Virusinfektion. Auch die Trockenzellentherapie wirkt nach dem gleichen Prinzip. Pischinger [60] konnte nachweisen, daß im Gegensatz zu der Auffassung von Niehans die Frischzellen nach Injektion nicht mehr weiterleben, sondern autolytisch aufgelöst werden. Die Gewebetherapie von Filatow [61] ist unter den gleichen Gesichtspunkten zu bewerten. Die Vorstellung, daß bei der sogen. Zellulartherapie die injizierten Zellen entsprechend der Funktion ihres Muttergewebes weiterwirken, ist also wenig wahrscheinlich. Eine verständliche Weiterentwicklung war es, als man aus dem tierischen Gewebe Extrakte herstellte, die lediglich die für die Reizkörperwirkung wichtigen Abbauprodukte in den verschiedenen Stufen enthalten sollen. Inwieweit diese Präparate Stoffe von der Wirkung z. B. des Leukotaxins oder der biogenen Amine (Guggenheim [62]) enthalten, ist nicht bekannt.

Hemmung der Autolyse

Bei der Entzündung handelt es sich um funktionelle Vorgänge mit einer möglichen Restitutio ad integrum, soweit die Zellen nicht in Grenzfällen zugrundegehen. Der Autolyse dagegen liegt das irreversible Ereignis des Gewebstodes zugrunde. Eine völlige Verhinderung der Autolyse abgestorbenen Gewebes erscheint *in vivo* nicht möglich. Wenn man jedoch bedenkt, daß die Autolyse ein proteolytischer Prozeß ist, ergeben sich damit Wege für eine mehr oder weniger wirkungsvolle zeitlich begrenzte Hemmung und Protrahierung dieses Vorganges. Wir fanden bei *in-vitro*-Versuchen [58] eine signifikante Hemmung der Autolyse von Schweineleber u. a. durch Procainhydrochlorid, und damit scheinen günstige klinische Erfahrungen mit Procain bei großem Streß durch Trauma und Verbrennungen [63] nun auch ihre experimentelle Bestätigung zu finden (Abb. 6).

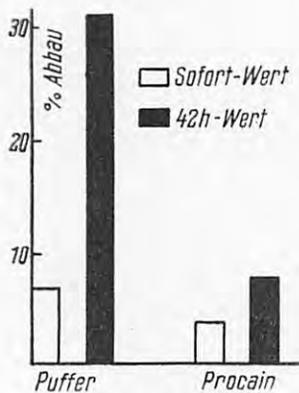


Abb. 6: Autolyse von Schweineleber bei pH 5 und Zusatz von 1% Procainhydrochlorid (Expositionszeit 42 h bei 37° C).

Bei Fernwirkungen eines lokalen entzündlichen oder autolytischen Prozesses wird auch die Leber erheblich in Mitleidenschaft gezogen. Eger [64] schädigte die Leber von Ratten durch Verabreichung von Allylalkohol. Nach einer zuvor durchgeführten Behandlung mit Penicillin, Procain und anderen Substanzen kann die Lebernekrose reduziert werden. Auch Aureomycin und Prontosil wirken nekroseverhütend. In eigenen Arbeiten

fand sich als Inhibitor das Natriumkupfer-Chlorophyllin neben dem Procain gut brauchbar. Die Anwendung dieses Prinzips bei alternden Blutkonserven wird an anderer Stelle geschildert [65].

Die Therapie der Nekrose

Wenn im Vorausgegangenen die Nekrose und Autolyse mit ihren Auswirkungen auf den Gesamtorganismus besprochen wurde, so ist damit zugleich ein weiteres therapeutisches Problem aufgeworfen, nämlich das der baldmöglichen Beseitigung der Nekrose. Im Prinzip ist diese Frage bereits mit der chirurgischen Beseitigung des nekrotischen Gewebes gelöst. Dies ist bei umschriebenen Prozessen, wie z. B. Brandmarken nach elektrischen Unfällen oder der Gangrän von Gliedmaßen möglich. Der Nachteil des chirurgischen Vorgehens in der klinischen Praxis z. B. bei großflächigen Verbrennungen besteht in der Schaffung von beträchtlichen Wundflächen, außerdem ist es kaum möglich, bei einem operativen Vorgehen die noch lebensfähigen Gewebe selektiv zu schonen. So bot sich gerade auf diesem Gebiet eine besonders sinnvolle Anwendung der proteolytischen Enzyme an, die man bei Gewebnekrosen aller Art örtlich substituiert und mit denen man unter Schonung lebenden Gewebes die Nekrosen enzymatisch ablöst. Dieses als „Nekrolyse“ bezeichnete Vorgehen hat nicht nur in der Chirurgie, sondern auch auf fast allen anderen Gebieten der klinischen Medizin praktische Anwendung gefunden.

Das große, hier erwachsene Therapiegebiet wird später noch zusammenfassend dargestellt.

Die proteolytischen Enzyme des Blutes

Allgemeines

Die bei der Entzündung und Nekrose berichteten proteolytischen Aktionen beschränken sich in vielen Fällen nicht auf den Ort des primären Schadens, sondern sie teilen sich der Umgebung und damit auch dem Blut mit — sei es durch die Zuführung von proteolytischen Enzymen aus geschädigtem Gewebe, sei es durch Aktivatoren, die sodann das proteolytische Proenzym des Blutes aktivieren können.

Die Entdeckung der proteolytischen Enzyme des Blutes ist in mehreren Abschnitten verlaufen. Im Beginn steht die bereits 1838 erfolgte Feststellung von Denis [66], daß Thromben sich *in vitro* in 12—24 Stunden auflösen, und 1856 berichtete Faure [67] über die Verflüssigung von Blutgerinnseln im Gefäßsystem nach dem Tode. Denys u. Marbaix [68] fanden 1889, daß Plasma, *in vitro* mit Chloroform, Äther und Thymol behandelt, proteolytische Eigenschaften aufweist. Von Dastre [69] wurde dieser Vorgang 1895 als Fibrinolyse bezeichnet. Nach dieser ersten, vornehmlich von französischen Autoren bestimmten Phase, tritt nun die Erforschung dieser Phänomene in ein zweites Stadium, das ein allgemein erwachtes Interesse an diesen Vorgängen beweist. So beschreibt Jacobi [70] 1900 Versuche am Hund, bei dem nach Phosphorvergiftung eine Auflösung von intravasalen Blutgerinnseln festgestellt wurde. 1905 bestätigten Delzenne u. Pozerski [71] die Beobachtungen von Denys u. Marbaix [68] über die Herbeiführung der Thrombolyse im Blut durch Chloroform, die Nolf [72] wenig später als Proteolyse bezeichnete. Gegen 1910 beschäftigte sich auch E. Abderhalden [73] mit den proteolytischen Vorgängen im Blut, die er als einen zur Abwehr gehörigen Prozeß betrachtete.

Mittels eines von ihm hierfür geschaffenen Verfahrens glaubte A., die spezifische Wirkung verschiedener im Blut vorkommender Proteinasen nachweisen zu können, die er dann weiterhin als Abwehrproteinase bezeichnete (1914). Die nächste, besonders wichtige Entdeckung auf dem Gebiet der Blutproteinase ist Tillet u. Garner [74] zu verdanken, die 1935 feststellten, daß Kulturfiltrate von *β-Streptococcus haem.* Typ. Lancefield eine Substanz enthalten, die in Gegenwart von Plasma Fibrinflocken auflöste; die von ihnen für diesen Stoff gewählte Bezeichnung Fibrinolyse wurde von Kaplan u. Karten [75] 1945 in den Ausdruck Streptokinase berichtigt, da es sich tatsächlich nicht um ein Enzym, sondern um eine das Profibrinolyse aktivierende Substanz handelte [76]. Wenig später fand Astrup [77], daß solche Aktivatoren auch im Gewebe vorkommen. Nachdem MacFarlane u. Biggs [78] in der Selbstauflösung der Fibrinlokke ein einfaches Verfahren zum qualitativen Nachweis der Blutproteinase gefunden hatten, häuften sich nun die klinischen Befunde über eine bei Krankheitsprozessen vorkommende sogenannte Fibrinolyse. Da die in der Folgezeit auftretenden Unterschiede in der Nomenklatur zur Verwirrung führten, wird eine tabellarische Übersicht über die p.E. des Blutes und die dabei gebrauchten Bezeichnungen gegeben. Die Bezeichnung Plasmin hat sich durchgesetzt (Tab. 15).

Tab. 15: Die wichtigsten proteolytischen Enzyme des Blutes.

Name des		Herkunft	Substrat	opt. pH	Proenzym		Aktives Enzym		Inhibitor im Blut
Proenzym im Blut	aktiven Enzym im Blut				norm.	path.	norm.	path.	
Pepsinogen	—	Magenschleimhaut	Alle Proteine	1,5—3	+	++	—	—	—
	Kathepsin	Zerfallende Zellen	Alle Proteine außer Kollagen	4,0—5,5	—	—	?	+	—
	Insulinase	Leber	Insulin u. andere Proteine	7	—	—	—	+	—
	Abwehrproteinase	„Zellen erkrankter Organe“	„Gleiche Gewebe“	7	?	?	?	+	—
Plasminogen (Profibrinolyse)	Plasmin (Fibrinolyse)	Pankreas, geschädigte Zellen	Alle Proteine außer Kollagen	7	+	++	—	++	+
	Peptidasen	Pankreas	Peptide	7	—	—	?	+	—

Eigenschaften des Plasmin

Unter normalen Verhältnissen wird im Blut niemals ein aktives proteolytisches Enzym vom Typ des Plasmin gefunden. Die proteolytische Aktivität von Pepsinogen bei pH 2—3 und die von Kathepsin bei pH 4—5,5 ist biologisch nicht von Belang, da außer im Magen ein solcher pH-Bereich im Körper nicht vorkommt, am wenigsten im Blut, das durch ein starkes Puffersystem in seiner leichten Alkalität geschützt ist. Unter pathologischen Bedingungen jedoch kann die Tryptase des Blutes aktiv werden; bis zu einem gewissen Grad wirkt dieser Aktivierung ein starkes Inhibitorsystem des Serum entgegen. Die inaktive Vorstufe des Enzyms wird als Plasmino-

gen bezeichnet. Durch diese Nomenklatur sind die früheren Bezeichnungen Fibrinolytin und Profibrinolytin ersetzt worden.

Plasmin ist ein Lipoprotein, über dessen Aufbau im einzelnen noch nichts bekannt ist. Es verhält sich wie ein Euglobulin (Fraktion III/5 nach C o h n) und wird durch Trichloressigsäure ausgefällt, kann aber auch bei einer 50% Sättigung mit Ammonsulfat abgetrennt bzw. durch nacheinander laufende Fällungen mit Alkohol und Drittelsättigung mit Ammonsulfat und Chlorzink erhalten werden. Plasmin ist löslich in physiologischer Kochsalzlösung, unlöslich in Aqua dest. und nicht dialysabel. Nach R o s e m a n n [79] wird es bei 56—60° C langsam, nach P e r m i n [80] bei 70° C in 5 Minuten inaktiviert. Plasmin ist verhältnismäßig säurebeständig. Der isoelektrische Punkt liegt bei pH 5,3 bis 5,5, das optimale pH wird von den einzelnen Untersuchern bei 6—7,4 angegeben [81, 82].

Das Mol.-Gewicht des Plasminogens beträgt 141 000, das des Plasmins 107 000.

Zur Darstellung von Plasminogen ist auch Rivanol geeignet, durch welches es in reversibler Weise ausgefällt wird.

Substrate des Plasmins sind Albumin, Casein, Fibrinogen, Fibrin, Gelatine, die Komplementfraktion des Serums, Thromboplastin, antihämophiles Globulin, Faktor IV und V, weiterhin ACTH, Insulin und Bradykininogen. Außerdem spaltet Plasmin eine Reihe von synthetischen Substraten in Esterform [85—87].

Nachweismethoden

Um eine Aussage über das Bestehen einer Aktivierung des Plasminogens machen zu können, muß man zuverlässige Kriterien besitzen, die das Abnorme vom Normalen zu unterscheiden gestatten. Nachdem sich die Erkenntnis durchsetzt, daß in vielen Bereichen die Proteolyse im Blut eine Schlüsselstellung nicht nur für die Pathophysiologie, sondern auch für die Therapie einnimmt, besteht ein echter Bedarf nach einem gut reproduzierbaren und allgemein anerkannten Verfahren zur Bestimmung der p. E. des Blutes; dieses Verfahren sollte aber nicht nur einen Teil des Geschehens berücksichtigen, sondern Antwort auf drei Fragen geben: Sind aktive p. E. im Blut vorhanden? Wie hoch sind die Werte des Proenzym Plasminogen? Wie groß ist der Trypsin-Inhibitor-Titer des Serums, der offenbar mit dem Plasmin-Inhibitor-Titer identisch ist? Bei allen diesen Fragen muß man sich auf Normalwerte beziehen können, um jeweils die Abweichung von der Norm zu erkennen.

Unter diesen Gesichtspunkten ist ein kritischer Überblick über die am meisten zur Anwendung kommenden Verfahren notwendig. Auch bei den Proteinasen des Blutes kann man grundsätzlich die Prinzipien anderer enzymatischer Untersuchungsmethoden zur Anwendung bringen: Entweder bestimmt man die Abnahme des Substrates oder die Zunahme von Spaltprodukten. Dabei stehen die verschiedensten Beobachtungsmöglichkeiten zur Verfügung, von der makroskopischen Betrachtung des Substrates über mechanische Viscositätsmessungen mit optischer Registrierung bis zur Titration, zum Gebrauch von Farbreagentien und zum lichtelektrischen Nachweis der Reaktionsprodukte. Man hat also teils mehr qualitative, teils quantitative Methoden, die in der Folge kurz umrissen werden.

Lysiszeitmethode

Als einfachstes Verfahren ist die Lysiszeitmethode von M a c F a r l a n e u. B i g g s [88] bekanntgeworden. Es handelt sich dabei im Prinzip um die

Selbstauflösung einer im Plasma ausgefällten Fibrinflocke. Man geht dabei so vor, daß man zu 1 ml Citratplasma 0,2 ml einer 1,29%igen Calciumchloridlösung hinzufügt. Innerhalb von 15 Minuten bildet sich ein Fibringerinnsel. Das Röhrchen wird dann bei 37° exponiert und stündlich beobachtet, ob sich die Fibrinflocke aufgelöst hat. Unter normalen Verhältnissen soll erst nach 24 Stunden eine spontane Lyse auftreten, während eine vorzeitige Selbstauflösung, etwa nach 1 bis 5 Stunden, als Zeichen einer mehr oder weniger starken Freisetzung von Plasmin aufgefaßt wird. Der in der makroskopischen Betrachtung liegende Ungenauigkeitsfaktor wurde von Schulz [89] in der Weise ausgeschaltet, daß eine Fibrinflocke sofort nach dem Kjeldahlverfahren bestimmt wurde, eine andere, in gleicher Weise gewonnene, gleichgroße Flocke nach 24stündiger Bebrütung mit dem fraglichen Serum bei 37°. In ähnlicher Weise hatte bereits zuvor Halse [90] die proteolytische Potenz des Blutserums bestimmt. Schulz brachte zwei Ansätze von je 1 ml Oxalatplasma mit 60 ml physiologischer Kochsalzlösung und 1 ml einer n/40 Calciumchloridlösung in den Brutschrank. Im ersten Ansatz wurde nach 60 Minuten Bebrütung die ausgefallene Fibrinflocke kjeldahlometrisch bestimmt. Zur Untersuchung des fibrinolytischen Potentials wurde vom 1 Stunden-Wert der Fibrinwert abgezogen, der nach einer 24stündigen Bebrütung ermittelt wurde. So wird also der prozentuale Fibrinschwund als Ausdruck der fibrinauflösenden Kraft festgestellt. Damit wurde ein Grundfehler der makroskopischen Lysismethode behoben, der darin besteht, daß von einer stets wechselnden Substratmenge ausgegangen und seine Auflösung als absolutes Maß betrachtet wird.

Eine Modifikation des Verfahrens von MacFarlane u. Biggs stellt die Methode von v. Kaula u. Schulz [91] dar. Diese Autoren fällen die Euglobulinfraktion samt Plasminogen und Fibrinogen aus [92]. Durch Thrombinzusatz kommt es zur Bildung eines Fibringerinnsels, dessen Auflösungszeit beobachtet wird.

Arbeitstechnik: 10 ml Citratblut aus 4 Teilen Patientenblut und 1 Teil 5,8% Natriumcitratlösung werden bei 1000 Touren/min. 4 Minuten lang zentrifugiert, 1 ml Plasma wird mit 15 ml Aqua dest. verdünnt und unter leichtem Schütteln unter CO₂ gesetzt. Der Niederschlag wird 5 Minuten bei 1000 Touren/min. in Spitzgläsern abzentrifugiert, der Überstand entfernt. Das Sediment wird unter leichtem Rühren in 1 ml einer Pufferlösung gelöst, die aus einem Teil Veronalpuffer von pH 7,4 und 4 Teilen physiologischer Kochsalzlösung besteht. In 2 Teströhrchen wird zu 0,5 ml dieser Euglobulinlösung 0,01 ml Thrombinlösung zugesetzt (200 NIH-Einheiten Thrombin in 1 ml einer 50% Glycerollösung gelöst). Die Röhrchen werden durchgeschüttelt und im Wasserbad von 37° exponiert. Die Auflösung des hierbei entstandenen Fibringerinnsels wird beobachtet. Am Boden liegende kleine Bröckel werden nicht berücksichtigt. Die Auflösung erfolgt unter normalen Verhältnissen nach 120—240 Minuten. Von den Autoren wird als Vorteil betrachtet, daß hierbei der Plasmin-Inhibitor ausgeschaltet ist.

Daß tatsächlich die Lysiszeit der Fibrinflocke im Plasma von sehr vielen Faktoren abhängig ist, und daher bei der Untersuchung viele Fehlermöglichkeiten bestehen, geht aus neueren Untersuchungen hervor [93]. Danach wird das Ergebnis durch folgende Faktoren beeinflusst: Temperatur, Fibrinogenkonzentration, Plasmaverdünnung, Konzentration der Calciumionen, des Thrombins und der Wasserstoffionen. Da bei der Durchführung mehrere Faktoren von der Norm abweichen können, ergeben sich bei dieser Methode unübersehbare Verhältnisse.

Plattenmethode nach Astrup

Die Plattenmethode von Astrup [94] bietet ein leicht übersehbares Bild, das an antibiotische Plattenteste und die Trypsinbestimmungsmethode von Speyer [95] erinnert. Es wird dazu Fibrinogenlösung in einer Petri-schale mit Thrombin zur Gerinnung gebracht. Die zu prüfende Lösung wird sodann aufgetropft und 18 Stunden nach Exposition bei 37° wird die Auflösungsfläche gemessen, die nun das Bild der proteolytischen Kraft bietet. Um das im Fibrinogen enthaltene Plasmin zu inaktivieren, kann die Platte 50 Minuten lang auf 80° erhitzt werden. Diese Methode hat Modifikationen erfahren, auf die hier nicht näher einzugehen ist.

Thrombelastogramm nach Hartert [96]

Mittels des Thrombelastographen von Hartert kann man die Thrombuserschaffung nach 3—24 Stunden messen. Diese Methode gestattet, auch kleine Unterschiede optisch gut sichtbar und gut reproduzierbar wiederzugeben; es ist nach Halse jedoch zu bezweifeln, daß bei dieser Methode wirklich die gesamte proteolytische Kraft erkennbar wird.

Wurde bei den erwähnten Verfahren der Substratschwund als Kriterium benutzt, so gibt es weiterhin eine Reihe von Methoden, bei denen grundsätzlich die Spaltprodukte eines gut bekannten Substrates gemessen werden. Dabei werden solche Substrate bevorzugt, die in Lösung gehen, und es stehen dazu einerseits das Casein, andererseits auch Hämoglobin und synthetische Substanzen wie TAME und LLEE zur Verfügung.

Caseinmethoden

Bei der Benutzung von Casein als Substrat muß man sich über die Schwächen des Caseins im klaren sein. Sie beruhen auf der Ungleichmäßigkeit des Caseins, das je nach Produktionscharge von Jahreszeit und Fütterung, aber auch von Krankheiten der Rinder sowie Reinigungs- und Desinfektionsmaßnahmen in den Molkereien abhängig ist. Casein kann auch mit Proteasen aus Pilzen und Bakterien verunreinigt sein. Im Untersuchungs-gang wird eine Caseinlösung leicht infiziert und bakterielle Enzyme können ein falsches Bild vortäuschen. Der klinische Vorteil des Caseins liegt darin, daß seine enzymatische Spaltung eine größere Aussagekraft besitzt, als z. B. die eines synthetischen Polypeptids. So wird Casein von Deutsch u. Fletcher [97, 98], Marx u. Beyerle [92], Norman [99] Lindquist [100] und Heuson [101] benutzt; letzterer markiert das Casein mit J 151, das er nach Spaltung radiometrisch bestimmt. Remmert [102] geht bei seinen Untersuchungen von fibrinogenfreiem Trockenplasma aus. Derechin [105] mißt die Spaltprodukte des Caseins spektrographisch. In einem neueren Verfahren wird die Infektion der Versuchsansätze durch geringen Penicillinzusatz verhindert [104], ohne daß hierdurch eine Störung des enzymatischen Prozesses eintritt. Mit Casein als Substrat wurde als Kriterium der proteolytischen Wirkung die Freisetzung von Tyrosin mit dem Reagenz von Folin-Ciocalteu kolorimetrisch gemessen und das Ergebnis in γ Tyrosin zum Ausdruck gebracht. Bei diesem Vorgehen entspricht nach R. Abderhalden die Freisetzung von 50 γ Tyrosin einer Trypsin-Einheit des Caseins. Das Plasminogen wurde nach Aktivierung mit Aceton ermittelt. Bei 130 Gesunden fand sich als Durchschnittswert für das Plasminogen eine Menge von 1100 γ Tyrosin/ml Serum. Freies Plasmin wurde bei den Versuchspersonen nicht gefunden. Der Inhibitor-Titer lag unter den Bedingungen dieses Verfahrens bei 80%.

Tosyl-arginin-methylester oder Lysin-äthylester wurden empfohlen [105], um den bei Casein bekannten Schwierigkeiten aus dem Wege zu gehen. Die Nachprüfungen durch Schultz [106] u. a. ließen eine gewisse Unempfindlichkeit synthetischer Substrate erkennen, so daß die Autoren diese Substrate für die Bestimmung des Plasmins ungeeignet halten. Auch nach Sarkar [107] differieren die Ergebnisse von Hämoglobin und synthetischen Substraten; dem entsprechen Beobachtungen von Augustine [108]. Mit α -Benzoyl-l-argininamid als Substrat konnte auch bei akuten Pankreatitiden kein anderer Befund als bei gesunden Menschen erhoben werden; das spricht gegen die klinische Verwendbarkeit auch dieses Substrates [109]. Eine weitere Variation von Rowin [110] u. a. nutzt die Komplexbildung zwischen Natrium-toluen-sulfonylarginin, einem Spaltprodukt von TAME, und Kupferionen aus. Die UV-Absorption dieses Komplexes wird als Ausdruck der Spaltung bewertet.

Standardisierung von Plasmin

Die Definition der Plasmineinheit wird sehr unterschiedlich gehandhabt. Eine breitere Anwendung findet der Vorschlag von Loomis [111], diejenige Menge als eine (Loomis)-Einheit zu bezeichnen, die in der Lage ist, ein Gerinnsel, das 0,5% Rinderfibrinogen enthält, in Imidazolpuffer von pH 7,2 bei 45° C in 2 Minuten aufzulösen.

Als Cliffton [112] -Einheit wird diejenige Menge von Plasmin bezeichnet, welche die Dichte eines Standardfibringerinnsels in 10 Minuten um 50% vermindert. Christensen [113] definierte die Plasminmenge als eine Einheit, die ein Standardgerinnsel bei 35° in 30 Minuten auflöst.

Plasmin — Inhibitorsystem des Serums

Da die Gefahr einer unerwünschten Aktivierung des Plasminogens gegeben ist, hat sich der Organismus ein sehr wirkungsvolles Inhibitor-Schutzsystem gegeben. Schon seit der Jahrhundertwende ist bekannt, daß im Blutserum ein Faktor vorhanden ist, der Trypsin inhibieren kann. Diese Substanz, jahrzehntelang als Antitrypsin bezeichnet, wird jetzt Trypsin-Serum-Inhibitor genannt und ist offenbar mit dem Plasmin-Inhibitor des Serums bzw. Antiplasmin weitgehend identisch. Abweichungen des Serum-Trypsin-Inhibitors von der Norm sind — wenngleich mit sehr unterschiedlicher Methodik — von vielen Autoren veröffentlicht worden. Eine unmittelbare Vergleichbarkeit besteht daher nicht. Tab. 14 zeigt einen unvollständigen Ausschnitt aus einer Vielzahl von Ergebnissen.

Das Inhibitorsystem des Serums ist so wirkungsstark, daß bei einer quantitativ geringen Aktivierung von Plasminogen zu Plasmin letzteres sofort unwirksam wird. Es bedarf schon beträchtlicher Mengen aktiven Plasmins, um den Inhibitor überzukompensieren und nun im Blut enzymatisch in Funktion zu treten. Eine solche Plasminüberschwemmung des Serums ist ein verhältnismäßig seltenes Vorkommnis.

Der Plasmin-Inhibitor des Serums ist säurelabil und thermolabil; es wird diskutiert, ob er in der Albuminfraktion des Serums liegt, wie bisher angenommen wurde [114], oder in der α 1- und α 2-Globulinfraktion. Nach weiteren Untersuchungen sollen sogar 3 Inhibitoren vorhanden sein [115, 116]. Der Serum-Plasmin-Inhibitor bildet mit dem Plasmin einen leicht dissoziierbaren Komplex [117]. Die Dissoziation erfolgt in vitro bereits bei Verdünnung [118]. Durch ein saueres Milieu wird die antitryptische Wirkung aufgehoben [119]. Auch durch Zerstörung des Inhibitors mit Chloroform

Tab. 14: Verhalten des Serum-Trypsin-Inhibitors bei Erkrankungen.

Krankheit	Bewegung des Serum-Trypsin-Inhibitors gegenüber Normalwert	Gleichzeitige Bewegung der Blutproteasen	Autor
Osteomyelitis	Anstieg	—	v. Dungern [235]
Carcinom	Anstieg	—	Brieger u. Treburg [234], Knüchel [235]
Carcinom (unspezifisch)	Anstieg	—	Jochmann [256], Braunstein [237], Shulman [258]
Pneumonie, günstiger Verlauf	Abfall	Peptidasenzunahme	Jobling u. Petersen [239]
Pneumonie, letaler Verlauf	Anstieg	Peptidasenabnahme	Jobling u. Petersen [239]
Chronische Infektionskrankheiten, auch Tbc, Lucs	Anstieg	—	Duthie u. Lorenz [240], Waldvogel u. Schmidt [241], Knüchel [235]
Polyarthritis subakut u. chron., „Rheuma“	Anstieg	—	Coke, Kaiser, Knüchel [242, 243, 235]
Postoperativ	In den ersten Tagen Anstieg, nach 10 Tagen Abfall	—	Bürger u. Grauhan [244]
Postoperativ	anfangs Abfall, später Anstieg	Plasmin steigt in den ersten 12 h an, fällt dann ab, keine spontanen Proteasen	Meyers [245]
Strahlenschäden Röntgen	Anstieg	—	Shulman [258]
Gewebszerstörende Krankheiten, Nephrotisches Syndrom	Anstieg	—	Jacobsson [246]
Bei allen Gewebszerstörungen	Anstieg parallel den Fibrinogenwerten	—	Shulman [258]

kann das inhibierte Plasmin wieder aktiviert werden [56]. Einer Antiplasmin-Konzentration von 5,1 Casein-E/ml Plasma soll eine Plasminogen-Konzentration von 3,5 Casein-E/ml entsprechen [120]. Dies würde also ein deutliches Überwiegen des Inhibitors bedeuten. Da das zur Untersuchung des Inhibitors benötigte Trypsin erst seit etwa einem Jahrzehnt überall in reiner Form zu erhalten ist, lassen sich manche früheren Beobachtungen über den Serum-Trypsin-Inhibitor bei Anwendung neuerer Untersuchungsverfahren nicht mehr bestätigen. So teilten Hammarsten [121] u. a. mit, daß sowohl der Plasmin-Inhibitor als auch das Plasmin selbst bei Gesunden und Rheumatikern in gleicher Höhe liegt; auch Cortison und ACTH sind hierbei ohne Einfluß.

Herkunft des Plasminogen

Das Blut ist nur ein Transportweg, keinesfalls die Bildungsstätte der in ihm nachweisbaren Eiweißkörper und gelösten Substanzen. So ist auch für das Plasminogen des Serums anzunehmen, daß es Zellverbänden oder Organen entstammt, die es bereits bei normalem Stoffwechsel freisetzen,

ohne daß es jedoch zu einer Aktivierung im Blut kommt. Es ist zu beachten, daß zwischen einer Ausschüttung dieses Proenzym ins Blut und seiner Aktivierung zu unterscheiden ist.

Bei pathologischen Ereignissen gelangen sicher zusätzlich p. E. aus dem zugrunde gehenden Gewebe ins Blut, außerdem jedoch gewebsentstandene Aktivatoren, die die Aktivierung des Plasminogens auslösen. Zu der normalen Bereitstellung von Plasminogen trägt wohl auch die ständige Zellauserung bei; wir stellen uns vor, daß z. B. bei dem Zugrundegehen von Leukozyten meßbare Mengen von Proteinase frei werden. In jüngster Zeit wird die Aufmerksamkeit jedoch auf eine weitere, besonders ergiebige Möglichkeit gelenkt. Das Vorkommen von Pepsinogen im Plasma gibt hierfür einen Hinweis. Pepsinogen kann nur auf zwei Wegen ins Blut gelangen; entweder wird Pepsin im Verdauungstrakt resorbiert — dann müßte es jedoch im Blut wieder in Pepsinogen umgewandelt werden. Wahrscheinlicher ist eine Art von Inkretion aus den Hauptzellen des Magens (exogen-endogene Divergenz [56]). Es könnten auch beide Vorgänge gleichzeitig ablaufen. Eine Förderung der Sekretion von Pepsinogen durch Natriumsalicylat u. a. führt ebenso zu einer Erhöhung des Pepsinogen-Plasma-Spiegels. Aber auch die bei der akuten Pankreatitis angenommene Enzymweichung, bei der über die bereits unter normalen Verhältnissen anzunehmende exogen-endogene Divergenz hinaus beträchtliche Mengen von Diastase in das Blut gelangen, stellt einen wichtigen Modellfall auch für die Anwesenheit von Plasminogen im Blut dar.

Ein weiteres Argument ist in dieser Hinsicht das Ergebnis des Paritol-C-Testes [122]. Diese Methode beruht auf der Annahme, daß bei Stimulation der Sekretion des Pankreas auch gleichzeitig proteolytische Enzyme ins Blut übertreten, wodurch die Blutgerinnungsfähigkeit gesteigert wird. Dieser Zuwachs an Gerinnungsfähigkeit wird durch einen größeren Verbrauch an Heparinoiden zum Ausdruck gebracht. Entsprechend erfolgt eine Zunahme des Titers bei allen Erkrankungen, bei denen p. E. ins Blut übertreten. Darüber hinaus wurde festgestellt, daß bei Kaninchen nach Injektion von 6 mg 0-Acetyl- β -methyl-cholinchlorid, eines die Pankreassekretion stimulierenden Stoffes, auch ein deutlicher Anstieg der proteolytischen Proenzyme des Blutes eintritt [125]. Es kann somit als erwiesen gelten, daß die Funktion des Pankreas auch auf die Höhe der proteolytischen Proenzyme des Serums einwirkt. Diese Tatsache ist nicht nur in physiologischer, sondern auch in therapeutischer Hinsicht von Bedeutung, da sich z. B. bei der Thrombosebehandlung mit Streptokinase der Plasminogenvorrat des Serums erschöpfen kann. Die Steuerung des Plasminogenspiegels stellt eine Verbesserung der therapeutischen Möglichkeiten dar.

Neuere Untersuchungen an Ratten sprechen dafür, daß auch an eine Resorption von Trypsin aus dem Darmkanal zu denken ist. Von Martin [124] u. a. war in den Dünndarm von Ratten eine Sonde gelegt worden, durch die radioaktiv markiertes J151-Trypsin in den Darm eingebracht wurde. Bereits nach 60 Minuten konnte im Blut eine Radioaktivität nachgewiesen werden. Allerdings wurde das Trypsin als solches im Serum nicht gefunden, so daß es sich also um Spaltprodukte des markierten Trypsins handeln könnte. Außerdem beträgt das Molekulargewicht des Plasminogens etwa das Dreifache des Trypsinogens.

Bei pathologischen Ereignissen treten dagegen aus zerfallendem Gewebe beträchtliche Proteinase- und Aktivatorenmengen in Aktion, wozu noch die mögliche Freisetzung von Proteinase aus der Leber unter dem Einfluß von Polypeptiden kommt.

Grundlagen der Aktivierung von Plasminogen

Plasmin liegt im Serum in seiner inaktiven Form als Plasminogen vor. Ein noch nicht aktiviertes Enzym kann in Untersuchungsverfahren nicht erkannt werden, es sei denn, daß es im Gang dieser Untersuchung aktiviert wird. Somit ist die Klärung der hiermit zusammenhängenden Fragen nicht nur aus pathophysiologischen und therapeutischen, sondern auch aus untersuchungstechnischen Gründen wichtig. Wir haben grundsätzlich zu unterscheiden zwischen der spontanen Aktivierung bei Krankheitsbildern und der durch chemische und biochemische Stoffe ausgelösten Aktivierung. Aus methodischen Gründen wird die provozierte Aktivierung zuerst besprochen, unterteilt nach in-vitro- und in-vivo-Ergebnissen.

Von Beller u. Nagel [125] wird die Aktivierung des Plasminogens so gedeutet, daß z. B. in vitro durch Glyzerin, Chloroform und Trypsin der Lipoidanteil des Plasminogens abgespalten oder zerstört wird. Prinzipiell sehen diese Autoren folgende Möglichkeiten: 1. Plasminogen wird aktiviert durch das Freiwerden von Aktivatoren bei gleichbleibendem Hemmstoff- bzw. Inhibitorgehalt. 2. Die Enzymkonzentration bleibt gleich, der Inhibitorgehalt jedoch nimmt ab. Die zweite Überlegung ist rein theoretischer Natur und noch niemals bestätigt worden. Zweifellos ist die Aktivierung ein komplizierter Vorgang. So liegt z. B. keine direkte Einwirkung des Aktivators Streptokinase auf das Plasminogen vor [126], sondern es muß zunächst durch die Streptokinase ein im Serum vorhandener Proaktivator in seine aktive Form überführt werden. Dieser endgültige Aktivator bewirkt den Umbau bzw. Abbau des Plasminogens zu Plasmin, wobei eine inaktive Komponente bekannter Größe abgespalten wird.

Aktivierung des Plasminogen in vitro durch definierte chemische Substanzen

Bereits Denys u. Marbaix hatten nachgewiesen, daß mit Chloroform, Thymol und Äther im Plasma ein proteolytisches Enzym aktiviert werden kann. Dieses Enzym ist wahrscheinlich mit dem Plasmin identisch. Wichtig war die Feststellung von Okubu u. Jamakawa [127], daß auch Aceton das Plasminogen zu aktivieren vermag. Es ist möglich, daß durch Chloroform bzw. Aceton eine Zerstörung des inhibierenden Teils am Proenzym erfolgt. Dagegen nehmen Abe u. Deutsch [128] an, daß mit dem Ionenaustauscher Amberlite 88 ein Teil der Hemmstoffe aus dem Serum entfernt werden kann.

Aktivierung des Plasminogen durch Naturstoffe

Plasminogen wird durch Trypsin, Chymotrypsin sowie Proteinasen aus Aspergillus- und Subtilis-Kulturen aktiviert. Es handelt sich dabei eindeutig um einen enzymatischen Vorgang, bei dem das zuvor größere Plasminogenmolekül (Mol.-Gewicht 141 000) verkleinert wird (Molekulargewicht des Plasmins 107 000) [129, 130].

In entsprechender Weise wirken Gewebsextrakte [131], die mit Kochsalzlösung hergestellt werden. Es fanden sich besonders in Organen von Kalbs-embryonen und Hunden, sowie im Schweineherzmuskel und anderen Geweben (Tab. 15) [132] aktivierende Substanzen, die in nicht ganz richtiger Weise als Fibrinokinase bezeichnet werden. Auch in Placenta, Myometrium, Endometrium und Decidua [133] wurde ein entsprechender Aktivator gefunden. Offenbar sind besonders Venen, Venulae und Lungenarterien reich an Aktivatoren [134], ebenso seröse Exsudate, z. B. bei Hydrocele.

Hygromen und Amnionflüssigkeit [135]. Ein in Serum nachgewiesener Aktivator wird als Fibrinolysekinase bezeichnet [136]. Seine Herkunft ist noch nicht aufgeklärt. Die Freisetzung dieser Kinase wird vermutlich durch Krankheitsvorgänge ausgelöst, die mit Gewebsirritationen verbunden sind, so bei traumatischem Schock, Anoxämie und Carcinomen [137].

Tab. 15: Plasminogen-Aktivatoren im Gewebe (nach Albrechtson).

Organ	Aktivator-Gehalt in E/g Gewebe	Organ	Aktivator-Gehalt in E/g Gewebe
Uterus	720	Niere	119
Nebenniere	410	Muskel	110
Lymphknoten	378	Herz	82
Prostata	334	Gehirn	55
Schilddrüse	525	Hoden	25
Lunge	225	Milz	20
Ovar	210	Leber	∅

Im Harn gesunder wie auch kranker Menschen wurde von Astrup u. Sternedorff [138] in wechselnder Höhe ein Plasminogen-Aktivator gefunden, der als Urokinase bezeichnet wurde. Auch diese Substanz besitzt in hohen Konzentrationen proteolytischen Charakter. Es ist noch nicht geklärt, ob Urokinase die Ausscheidungsform der im Organismus freigesetzten Aktivatoren ist. Wichtig ist die Feststellung von Fonio [139], daß bei Zusatz von Urokinase unmittelbar vor oder gleichzeitig mit der Recalzifizierung ein Abbau des Gerinnsels innerhalb 15 Minuten erfolgt. Bei einem Zusatz nach der Recalzifizierung jedoch bleibt die Fibrinolyse aus.

Arbeitsanweisung

Die Aktivierung von Plasminogen mit Urokinase wird von v. Kaulla [140] in folgender Weise durchgeführt: Ein Teil Plasma wird mit 20 Teilen frischen, klaren, ungefilterten Urins zusammengegeben, in schmale Dialysierschläuche gefüllt und 5 Stunden unter leichten Bewegungen in eiskaltem fließendem Leitungswasser dialysiert. Hierbei wird ein Teil der Inhibitoren entfernt. Unmittelbar nach der Dialyse wird der uneröffnete Dialysierschlauch in ein Gefäß gegeben, das 20mal so viel Aqua dest. enthält, als das Volumen des Dialysierschlauches beträgt. Durch das destillierte Wasser wird unter Rühren 10 Minuten lang kräftig CO₂ geperlt; der Niederschlag im Dialysierschlauch wird dabei stärker, was für eine Ausfällung der Euglobuline spricht. Nach scharfem Abzentrifugieren des Niederschlages wird dieser in einer Menge bei pH 7,4 gepufferter Natriumchloridlösung ausgelöst, die der ursprünglichen Plasmamenge entspricht. Das Plasmin vermag einen Teil Plasmagerinnsel aus 4 Teilen des gleichen Plasmas in weniger als 24 Stunden bei 37° aufzulösen.

Eine maximale Elution von Urokinase aus dem Harn wird nach Dole-schel [141] mit 4% Ammoniaklösung sowie Phosphatpuffer erreicht.

Ein grundsätzlich anderer Mechanismus liegt der Aktivierung von Plasminogen mit Streptokinase zugrunde. Tillet u. Garner [142] haben hier neue Wege gewiesen. Hochgereinigte Streptokinase besteht aus zwei Komponenten, die ein Mol.-Gewicht von 50 000 und 15 000 aufweisen [143]. Offenbar sind bei der Aktivierung zwei Phasen zu unterscheiden, wobei in der ersten Phase die Streptokinase einen Proaktivator des Plasma in einen Aktivator umwandelt, der nun in einem zweiten Gang das Plasmino-

gen in Plasmin umbaut. Eine optimale Plasminogenaktivierung wird durch Streptokinase-Konzentrationen von 160–800 E/ml Serum erzielt; die Dauer des Aktivierungsvorganges beträgt ca. 20 Minuten [144]. Metallionen, wie Cu schützen zwar Plasmin vor der Inaktivierung, hemmen aber auch seine Aktivität [145, 146].

Wenn Streptokinase auf bereits spontanaktiviertes Plasmin einwirkt, hemmt sie die Lysis der Fibrinflocke. Tatsächlich wird die lytische Aktivität von Plasmin durch Streptokinasekonzentrationen von mehr als 100 E Streptokinase je proteolytische Einheit gehemmt [147, 148].

Auch in Staphylokokkenfiltraten war ein Aktivator festzustellen [149]. Während eine Aktivierung von tierischem Plasminogen durch Streptokinase nur in Gegenwart von menschlichem Plasminogen möglich ist, aktiviert Staphylokinase das Plasminogen von Tieren ohne Zusatz von menschlichem Plasminogen. Lediglich Plasminogen von Rindern bedarf ebenso der Gegenwart von menschlichem Plasminogen. Auch durch Keime der normalen Vaginalflora kann Plasminogen aktiviert werden.

Die Frage, ob Heparin ein Plasminogen-Aktivator ist, bedarf noch einer weiteren Klärung. Die bisher hierzu vorliegenden Äußerungen widersprechen einander erheblich. *Deutch* konnte Befunde von *Halse* über die aktivierende Wirkung des Heparins nicht bestätigen. Unter bestimmten Bedingungen kann Heparin auf die Aktivierung sogar hemmend einwirken [150]. Durch eine Kombination von Heparin und Thrombin kann jedoch eine optimale Fibrinolyse erzielt werden. Heparin soll in Mengen unter 1 γ /ml Serum die Proteolyse um ein mehrfaches aktivieren, während höhere Heparinkonzentrationen die Proteolyse hemmen [151, 152].

Aktivierung des Plasminogen in vivo

Handelte es sich bei der Aktivierung von Plasminogen in vitro um einen gut zu verfolgenden Vorgang, so sind die Beurteilungsmöglichkeiten in vivo erheblich schwieriger. Theoretisch müßte die gleiche Substanz, mit der in vitro eine Aktivierung des Plasminogens erreicht wird, auch in vivo einen solchen Effekt zur Folge haben — vorausgesetzt, man könnte in vivo mit entsprechenden Mengen des gleichen Aktivators arbeiten. Das ist bei den oben erwähnten Lösungsmitteln wie Chloroform, Äther und Aceton nicht möglich. Bei für den Menschen verträglichen Substanzen wird die Beurteilung des Ergebnisses durch die Tatsache gestört, daß auch der Verabreichungsmodus selbst eine Aktivierungsmöglichkeit darstellen kann. So stellte *Halse* fest, daß selbst die Injektion von Novocainlösung und physiologischer Kochsalzlösung zu einer, wenn auch geringgradigen, Aktivierung von Plasminogen führen kann. Andererseits wurde bekannt, daß verschiedene in vivo wirksame Aktivatoren in vitro keine Plasminogenaktivierung auslösen. Das gilt ebenso für pyrogene Substanzen, wie z. B. Pyrexal. Der Wirkungsmechanismus dieses Fieberstoffes wurde bereits weiter oben geschildert. Die hiermit zusammenhängenden Fragen sind insbesondere von der Arbeitsgruppe *Beller-Schumacher-Nagel* [154, 155] sowie *Deusch* diskutiert worden. Die Plasminogenaktivierung mittels Streptokinase-Injektion wird als direkte Plasminogenaktivierung bezeichnet, der die durch pyrogene Substanzen ausgelöste Aktivierung als indirekte Plasminogenaktivierung gegenübergestellt wird. Als erste Folge der Aktivierung ist im Serum eine Verminderung der Plasminogenwerte zu beobachten. Somit wird bei der Aktivierung der Plasminogenvorrat im Serum verbraucht, ohne daß gleichfalls eine Beschleunigung des Nachschubs erfolgt. Es ist also zwischen der Aktivierung vorhandenen

Plasminogens und dem Nachschub von Plasminogen gut zu unterscheiden [156].

Direkte Aktivierung von Plasminogen

Eine direkte Aktivierung kann durch alle jene körperverträglichen Substanzen erfolgen, die bereits oben genannt wurden. Dabei ist an erster Stelle die aktivierende Wirkung des Trypsins zu nennen. Da Trypsin *in vitro* auf Plasminogen aktivierend wirkt, war anzunehmen, daß dies auch *in vivo* der Fall sein würde. Ein hierbei unbekannter Faktor ist lediglich die wechselnde Höhe des Trypsin-Inhibitor-Titers des Serums. Innerfield [157] u. a. versuchten in kühner Weise, durch intravenöse Trypsin-gaben thrombotische Prozesse zu beeinflussen. Zwar trat nach der Injektion größerer Trypsinmengen beim Hund eine Abnahme des Fibrinogens ein, jedoch keine Plasminogenaktivierung. Bei Kaninchen wurde nach geringen Trypsinmengen geradezu eine Thrombosierung ausgelöst, bei extrem hohen Dosen wurde die Blutgerinnungsfähigkeit aufgehoben. Eine Thrombolysse war jedoch auch hierbei nicht zu erzielen. In der Humantherapie wurde auch im doppelten Blindversuch jede Wirkung auf Thromben vermißt [158, 159].

Von dem Versuch mit Trypsin war es nur ein Schritt zur intravenösen Verabreichung von Humanplasmin, das jetzt in mehreren Ausfertigungen vorliegt. Die Wirkung von intravenös injiziertem Plasmin wird als unzureichend angegeben. Nur vereinzelt wird eine Auflösung von Thromben berichtet. Offenbar wird ein Teil des Plasmins vom vorhandenen Inhibitor neutralisiert.

Handelte es sich bislang um eine Substitution von aktiven Enzymen, so war von der Verabreichung von Aktivatoren mehr zu erwarten. Die Erfahrungen mit Urokinase sind noch nicht ausreichend für eine Beurteilung; Urokinase-Präparate werden von der Fa. Leo, Kopenhagen, hergestellt.

Für die Aktivierung von Plasminogen ist wohl am häufigsten die Streptokinase herangezogen worden, sowohl *in vivo* als auch *in vitro*. In der ersten Zeit beschränkte man sich dabei auf eine lokale Applikation, z. B. bei Pleuraempyemen und Hämatothorax, worüber weiter unten zu berichten ist. Streptokinase ist ein hitzeresistentes Protein, das meist zusammen mit Desoxyribonuklease zur Anwendung kommt. Ein neues Anwendungsgebiet für Streptokinase wurde erschlossen, als Sherry [160] u. a. beim Hund den Einfluß intravenöser Streptokinase-Injektionen auf die Blutgerinnungsverhältnisse untersuchten. Hierbei kam es zu einer geringgradigen Zunahme der proteolytischen Aktivität des Plasmas. Hund und Kaninchen erscheinen in dieser Hinsicht als wenig geeignete Versuchstiere. Durch kombinierte Verabreichung von Streptokinase und Humanplasminogen beim Hund war dagegen eine wesentlich bessere Aktivierung zu erzielen, wobei Gerinnungszeiten und Fibrinogen vorübergehend stark absinken. Beim Menschen fiel der Plasminogenspiegel und der Fibrinogenwert stärker ab. Stärkere Nebenerscheinungen wurden nicht beobachtet. Damit waren nunmehr die Voraussetzungen für eine therapeutische Anwendung von Streptokinase gegeben.

Von Bedeutung ist eine bei Streptokinaseverabreichung gemachte Beobachtung. Es wurde gefunden, daß danach bei Menschen die Urokinaseausscheidung zunahm. Die Fähigkeit zur Streptokinase-Exkretion bedeutet offenbar eine Entlastungsmöglichkeit für den Organismus, wenn die Aktivatormenge im Blut zu hoch ist [161].

Schien es so, als ob die Plasminogenaktivierung in vivo nur durch Naturstoffe zu erreichen sei, so ergaben sich auch mit chemisch definierten und herstellbaren Substanzen eindeutige Aktivierungen. V. Kaulla [162] konnte zeigen, daß es nach Injektionen von Protaminsulfat zu einer Aktivierung von Plasminogen kommt. Über eine entsprechende Wirkung der Novocainlösung wurde bereits berichtet. Auch in vivo scheint es sich zu bestätigen, daß mit kleinen Heparinmengen eine Plasminogenaktivierung zu erzielen ist. Wichtig erscheint die Feststellung, daß die intravenöse Injektion von 5-Hydroxytryptamin-Kreatininsulfat zu einer Plasminogenaktivierung führt. Diese Beobachtung legt den Schluß nahe, daß die Thrombozyten infolge ihres Serotoningehaltes auch bei der Auflösung von Thromben Bedeutung besitzen [165].

Neue Möglichkeiten erschlossen sich, nachdem festgestellt wurde, daß auch nach Injektion von Nicotinsäure eine Plasminogenaktivierung eintritt [164]. Nach intravenöser Gabe von 2 mg Nicotinsäure je kg Körpergewicht kommt es in ca. 70% der Fälle zu einer Aktivierung, während eine intramuskuläre oder orale Verabreichung ohne Wirkung war. Noch stärker aktivierend wirkte die Injektion von Nicotinyllalkohol, während Nicotinamid, Histamin, Calciumgluconat und Papaverin keine Aktivierung erzielten. Nach kleinen Mengen von Nicotinsäure verkürzte sich die Gerinnungszeit; durch Heparin erfolgt ein Ausgleich. Nebenerscheinungen sind Gesichtsrötung und Schweißsekretion, selten Übelkeit. Die Wirkung der Nicotinsäure ist wahrscheinlich eine indirekte, wie dies in klassischer Weise bei den Pyrogenen deutlich wird [165].

Indirekte Aktivierung durch pyrogene Substanzen

Meninghini [166] beobachtete 1955, daß nach der Injektion von Vaccine eine Fibrinolyse auftritt, ohne daß jedoch eine direkte aktivierende Wirkung der Vaccine auf Plasminogen in vitro nachzuweisen war. Es lag nahe, in entsprechender Weise das von Westphal entwickelte Pyrogen aus *Salmonella abortus equi* zu untersuchen, das als Pyrexal zur klinischen Anwendung kommt. Während auch Pyrexal in vitro Plasminogen nicht aktiviert, ist dies bereits nach intravenöser Gabe von 0,2 γ der Fall. Auch hierbei erfolgt eine Verminderung der Plasminogen-Konzentration. Vermutlich wird durch das Pyrogen, das eine starke Affinität zur Zelloberfläche hat, eine Fibrokinase und eine Fibrinolysokinase freigesetzt. Das Maximum der Plasminogenaktivierung ist etwa 1–2 Stunden nach der Injektion erreicht. Bei Thrombosen wurden Erfolge erzielt. Eine bald nach der Injektion auftretende Hyperkoagulabilität kann durch gleichzeitige Heparinabgaben ausgeglichen werden. Nach der intramuskulären Injektion von Eigenblut kommt es ebenfalls zu Fieber und einer Plasminogenaktivierung, die am Rückgang des Plasminogenspiegels im Serum zu erkennen ist [167, 168].

Plasminwirkung auf biochemische Substrate

Neben dem therapeutischen und biologischen Effekt der Pyrogene und anderer Reizkörper müssen besonders ihre Auswirkungen auf die humoralen Verhältnisse des Blutes interessieren. Die Bluteiweißkörper und die Blutgerinnungsfaktoren sind gut meßbare und sehr empfindliche Substrate für Plasmin. Tatsächlich haben Deutsch u. a. [169] bei 40 männlichen und weiblichen Patienten entsprechende Untersuchungen angestellt; 90 Minuten nach intravenöser Injektion von 0,2–0,5 γ Pyrexal erfolgt ein Leukozytensturz, der Albumin-Globulin-Quotient ist verringert

und Faktor V fällt ab. Die Reaktionszeit bei der globalen Gerinnung war stark verkürzt. Dem Plasminogenschwund [170] entspricht eine Fibrinogensenkung. Auch die spontane Plasminogenaktivierung wirkt sich in einer Fibrinogensenkung aus, so bei Geburtskomplikationen und schweren Leberschäden [171, 172]. Weiterhin führt die Aktivierung von Plasminogen in intaktem, bislang noch ohne Glaskontakt gewesenem Plasma sehr schnell zur Bildung der schmerzauslösenden Substanz Plasmakinin. Diese Wirkung klingt bereits nach 20—50 Minuten wieder ab. Ebenso wird durch Plasminogenaktivierung Bradykinin frei, das für die Blutdrucksenkung verantwortlich ist [173, 174].

Bei einer an 10 Versuchspersonen durch Eigenblutinjektionen herbeigeführten Plasminogenaktivierung wurde eine Albuminsenkung sowie ein Anstieg der β -Globulin-Fraktion als Ausdruck einer Enzym-Inhibitor-Komplexbildung festgestellt [175, 176].

Die von White u. Gross [177] beobachtete Reduzierung von ACTH durch Plasmin ist ein sehr wichtiger Befund.

Spontane Plasminogen-Aktivierung bei Krankheiten

Nach jeder Gewebsirritation kann eine Plasminogen-Aktivierung zustandekommen. Ist diese quantitativ gering, so kann sie durch den Plasmininhibitor des Serums überkompensiert werden. Lassen sich dagegen aktive p. E. im Serum nachweisen, so muß dies als Ausdruck einer sehr schweren und folgenreichen Plasminfreisetzung aufgefaßt werden. Gleichzeitig setzt ein Abfall des Plasminogens ein. Aus der Fülle der bekanntgewordenen Ergebnisse werden in Tab. 16 einige Beispiele zitiert, bei denen auch die Untersuchungstechnik vermerkt wird. Danach hat die Fibrinflocken-Lysismethode eine große Verbreitung erlangt. Leider fehlt in vielen Arbeiten der Vergleich mit Normalwerten. Noch weniger ist uns über die Wirkung der Kost auf die p. E. des Blutes bekannt. Sarker [178] stellte fest, daß nach einer fetthaltigen Mahlzeit die Lipoproteide eine Zunahme erfahren, und daß gleichzeitig die fibrinolytische Aktivität des Blutes abnimmt. Auch durch die Verfütterung von Cholesterol an Kaninchen wurde die proteolytische Aktivität inhibiert. Vielleicht sind hier Beziehungen zur Pathogenese der Atherosklerose gegeben [179, 180].

Bei jedem der in Tab. 16 gezeigten Beispiele einer Plasminogenaktivierung ist die Ursache in einer Gewebsirritation zu sehen, wie sie in den Abschnitten über Entzündung, Allergie und Nekrose beschrieben wurden.

Der proteolytische Insult

Allen in Tab. 16 aufgeführten Krankheitsbildern ist eine mehr oder weniger starke und plötzliche Freisetzung von Proteinasen gemeinsam. Gleichzeitig mit diesen Proteinasen werden Aktivatoren frei, die nun ihrerseits das Plasminogen in Plasmin umbauen. Je nach Größe der primären Schädigung gelangen die Proteinasen in die Blutbahn, wo sie bis zu einer gewissen Menge vom Inhibitorsystem abgefangen werden. Auf jeden Fall können hierbei die biologisch so außerordentlich wirksamen „wilden Peptide“ (Felix [181]) freiwerden. In Tab. 17 findet sich eine Zusammenstellung. Bei einer völligen Überspielung des Inhibitors sind auch die Proteohormone ACTH und Insulin, das Fibrinogen und andere Gerinnungsfaktoren gefährdet. Hier ist von einer Plasminämie zu sprechen. Dieser jähe Proteinaseinbruch steht besonders im Beginn streßartiger Krankheitsbilder, wie Traumen, Verbrennungen, Schockerscheinungen, akuter Pankreatitis

Tab. 16: Vorkommen von Plasmin im Serum bei Erkrankungen.

Krankheit	Untersuchsgut	Substr.	Aktiviert mit	Bezeichnung des Enzyms	Enzymwert gegenüber der Norm	Trypsin-inhibit.werte	Therapie	Autor
Pneumonie	Serum	Fibrin	Verdünnung	Plasmin	Starke Zunahme	—	—	Schulz u. Knobloch [247]
Lebercirrhose	Plasma	Fibrin	—	Plasmin	Zunahme	—	Corticotropin hemmt Enzym	Ratnoff [248], Kwaan [163]
Postoperativer Zustand	Plasma	Fibrin	—	Plasmin	Zunahme	—	—	MacFarlane, Halse [88, 90]
	Serum	Fibrin	—	Plasmin	Zunahme	—	—	Cliffon [112], Chalnot u. a. [248]
	Serum	Casein	SK	Plasmin	Zunahme nach 6 St., dann Abnahme	Anfangs Abfall, dann Anstieg	—	Meyers [245]
Schock	Plasma	Fibrin	—	Plasmin	Zunahme	—	—	Coon [157]
Placentalösung vorzeitig	Serum	Fibrin	—	Plasmin	Zunahme	—	—	Kaaser [249]
Blutungsneigung in Gynäkologie	Plasma	Casein	Albumin beseitigt	Plasmin	Zunahme	—	Reduzierung durch Transfusion	Scott [250]
Retention toter Foet	Plasma	Fibrin	—	Plasmin	Zunahme	—	—	Battle [251]
Myeloische u. lymphat. Leukämie	Plasma	Fibrin	—	Plasmin	Zunahme	—	—	Serafini [252]

Tab. 17: Durch Proteolyse neu erworbene Wirkungen von Eiweißspaltprodukten („Wilde Peptide“ nach Felix).

Name des Polypeptides	Entstanden aus	Besondere Wirkung	Autoren
Bradykinin	Bradykininogen	Steigerung der Kapillardurchlässigkeit, Blutdrucksenkung	Rocha e Silva [6]
Leukotaxin	Fibrin?	Steigerung der Kapillardurchlässigkeit, Blutdrucksenkung	Menkin [2], Cullumbine [47]
Plasmakinin	Plasma-Globulin	Schmerzerregend	Armstrong [11]
Pyrexin	Inaktive Proteine	Fiebererregend	Menkin [2]
LPF	Plasma-Globulin	Leukocytose-Förderung	Menkin [2]
Nekrosin	Plasma-Globulin	Leberschädigung	Menkin [2]

und Pankreasnekrose, postoperativen Komplikationen, extracorporalem Kreislauf und Nachgeburtsblutungen. Es sollte hier der übergeordnete Begriff des „proteolytischen Insultes“ eingeführt werden, der den Vorteil hätte, unser therapeutisches Handeln in bestimmte, therapeutisch nutzbringende Bahnen zu lenken. Der proteolytische Insult kann — in Abhängigkeit von der Größe der primären Irritation — quantitativ verschieden groß sein. Im leichteren Fall bleibt das Inhibitorsystem erhalten, nur im

schweren Fall wird es überspielt, so daß die oben geschilderten Folgen eintreten. Man sollte daher bei erhaltenem Inhibitorsystem von einem proteolytischen Insult ersten Grades sprechen, wie er jedem Schock, der Verbrennkrankheit, Entzündungen und wahrscheinlich auch allergischen Vorgängen zugrunde liegt. Der proteolytische Insult zweiten Grades dagegen umfaßt alle jenen Zustandsbilder, bei denen der Inhibitorschutz durchbrochen ist und Proteohormone sowie die Gerinnungsfaktoren, besonders das Fibrinogen, gefährdet werden. Hierhin gehören postoperative und Nachgeburtsblutungen sowie Komplikationen bei extracorporalem Kreislauf. In Tab. 18 werden für den proteolytischen Insult I. und II. Grades

Tab. 18: Der proteolytische Insult I. und II. Grades und seine Behandlung.

	Krankheit	Plasmin i. Serum	Fibrinogen	Blutgerinnungsfähigkeit	Therapie (spezif.)	Autoren
Proteolytischer Insult I. Grades	Pneumonie	Erhöht		?		Schulz u. Knobloch [247]
	Lebercirrhose	Erhöht			ϵ -Aminocapronsäure	Kwaan et al., Nilsson [165]
	Leukämie	Erhöht			ϵ -Aminocapronsäure	Sherry et al., Nilsson u. Sjoerdsma [188]
	Schock	Erhöht			Trasylool	Marggraf [255], Tagnon [254]
	Reizkörpertherapie	Erhöht		Gesteigert	Heparin	Hörder [167], Eichenberger [168], Deutsch [169]
	Pankreatitis	Erhöht			Trasylool	Hamberg [87], Werle [199]
Proteolytischer Insult II. Grades	Zustand nach Operation	Erhöht	Erniedrigt	Herabgesetzt	Trasylool, Albumin	Soulier [255], Marggraf [258], Walker [256]
	Extracorporaler Kreislauf	Erhöht	Erniedrigt	Herabgesetzt	Trasylool, Albumin, Fibrinogen	v. Kaulla [182], Winkelmann [209], Marggraf [255], Ollendorf [256a]
	Prostata-Carcinom, auch postoperativ	Erhöht	Erniedrigt	Herabgesetzt	Trasylool, ϵ -Aminocapronsäure	Soulier [255], Stefanini et al. [257]
	Geburtshilfe Komplikationen	Erhöht	Erniedrigt	Herabgesetzt	Trasylool, Albumin, Fibrinogen	Jürgens u. Beller [258], Roemer u. Beller [207], Streichele u. Herschlein [200]

Beispiele angeführt. Die noch zu besprechenden therapeutischen Möglichkeiten finden in der vorletzten Spalte Erwähnung. Das klinische Kriterium des proteolytischen Insultes II. Grades ist danach der stets zu findende Fibrinogenabfall mit seinen Folgen.

Eine Schemazeichnung (Abb. 7) will die Verhältnisse vereinfacht darstellen. Das ovale Gebilde stellt den Organismus dar, dessen Gewebsverbände links oben in geringerem, links unten in größerem Umfang geschädigt werden. Während die Freisetzung von Proteinase im oberen Teil zwar zur Entstehung von Polypeptiden und zum Bild der Entzündung führt, bleibt doch das Inhibitorsystem erhalten. Anders dagegen bei dem proteolytischen

Insult II. Grades in der unteren Hälfte, dessen besondere Kennzeichen die Überspielung des Inhibitorsystems, die Plasminämie und u. a. auch die Zerstörung des Fibrinogens sind. Durch Einwirkung von Polypeptiden kann die Leber zu einer zusätzlichen Ausschüttung von Proteinasen veranlaßt werden. Die Wichtigkeit der Urokinaseausscheidung wird nur angedeutet.

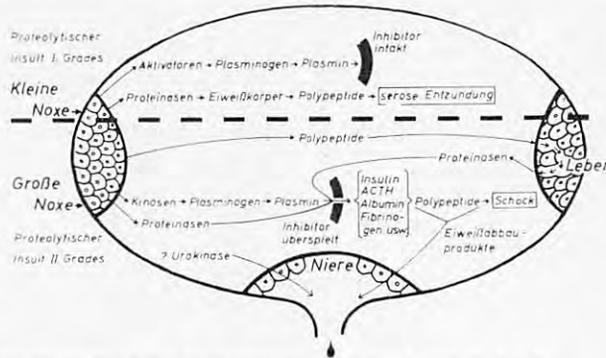


Abb. 7: Schematische Darstellung des proteolytischen Insultes I. und II. Grades.

Diagnose des proteolytischen Insultes

Die exakte Feststellung des Schweregrades eines proteolytischen Insultes ist an die Erhebung eines Proteinasestatus des Blutes gebunden. Die Erkennung des klinisch besonders wichtigen proteolytischen Insultes II. Grades ist jedoch auch hinreichend durch eine Fibrinogenbestimmung gesichert. Werte, die 100 mg und mehr unter der Norm liegen, sind wichtige Hinweise. Nur behelfsweise kann man auch Venenblut im Reagenzglas gerinnen lassen; bei völliger Fibrinogenolyse tritt keine Gerinnung mehr ein.

Mit diesen Erkenntnissen sind über die bisher allein mögliche symptomatische Therapie hinaus auch Ansatzpunkte für eine kommende kausale Therapie gegeben. Gelänge es zum Beispiel, den Kranken vor der Operation durch rechtzeitige Inhibitorgaben vor dem proteolytischen Insult zu schützen, so wären damit völlig neue Möglichkeiten gegeben. Die bereits heute in Frage kommenden Maßnahmen bestehen in Inhibitorgaben, in der Vermeidung einer unbeabsichtigten Förderung der Plasminogenausschüttung, aber auch der Plasminogenzufuhr durch Blutkonserven. Letztere müssen durch Inhibitoren neutralisiert werden. Den „wilden Peptiden“ müssen Antagonisten entgegengesetzt werden.

Grundlagen der Inhibitortherapie

Eine für die klinische Praxis wichtige Bemerkung ist vorauszuschicken. Es muß interessieren, ob die wichtigsten Antibiotica proteolytische Prozesse im Blut beeinflussen. Für Penicillin, Dihydrostreptomycin, Aureomycin, Chloramphenicol und Terramycin ist festgestellt worden, daß sie in Konzentrationen von 0,001—1 mg/ml Serum das Plasmin weder hemmen noch stabilisieren, ebenso wird die Streptokinasewirkung nicht beeinflusst [182, 185].

Zunächst ist ein Überblick über die heute bekannten Plasmin-Inhibitoren zu geben. Schon vor längerer Zeit hatte sich herausgestellt, daß besonders

trypsinreiche Organe mit sehr wirkungsvollen Inhibitoren ausgerüstet sind, die offenbar eine wichtige Schutzfunktion besitzen. Später wurden zahlreiche Verbindungen mit inhibitorischer Wirkung gefunden, deren Körperverträglichkeit allerdings in Frage gestellt war.

Während die nachfolgend aufgeführten Inhibitoren zum Teil für die Therapie ohne Bedeutung sind, sind die ε -Aminocaprinsäure und vor allen Dingen die Inhibitoren aus Pankreas und Ohrspeicheldrüse aus der Behandlung des proteolytischen Insultes nicht mehr hinwegzudenken.

Sojabohnen-Trypsininhibitor

Die von Ham u. Sandstedt [184] entdeckte Wirkung eines aus Sojabohnen gewonnenen Trypsin-Inhibitors wurde bereits mehrfach in Tierversuchen erprobt. An Kaninchen stellten Spaet u. Kropatkina [185] fest, daß durch die intravenöse Injektion größerer Mengen dieses Inhibitors der Prothrombin-, Akzelerator- und Globulinspiegel absank; Fibrinogen und andere Serumfaktoren blieben jedoch unbeeinflusst. — Bei Hunden mit experimenteller Pankreasschädigung ließ sich eine therapeutische Wirkung des Inhibitors nicht feststellen. Nach oraler Verabreichung des Sojabohnen-Trypsin-Inhibitors wurde die Koagulationszeit des Blutes verlängert. Zu einer gleichen Feststellung kamen auch Glendenning u. Page [186]. Eine Anwendung in der Humantherapie erscheint bisher noch nicht berechtigt.

ε -Aminocaprinsäure

Von einer japanischen Forschergruppe war 1957 festgestellt worden, daß ε -Aminocaprinsäure eine inhibitorische Wirkung auf Plasmin und andere Proteinasen ausübt. Durch diese Aminosäure wird die Aktivierung von Plasminogen kompetitiv gehemmt [187]. Gegenüber freiem Plasmin dagegen wirkt ε -Aminocaprinsäure als nichtkompetitiver Hemmstoff in Konzentrationen über 0,06 Mol. In niedrigeren Konzentrationen wird die proteolytische Wirkung von Plasmin sogar gesteigert. Bei der klinischen Anwendung von ε -Aminocaprinsäure durch Nilsson u. a. [188, 189] in Fällen gesteigerter Fibrinolyse zeigte sich eine inhibitorische Wirkung erst nach relativ großen Mengen, etwa von 5–6 g täglich. Die Verabreichung muß in 4–6 stündlichen Intervallen erfolgen, sowohl oral als auch intravenös. Eine Gegenindikation stellt lediglich die Urämie dar. Bei Prostataerkrankungen mit gesteigerter Fibrinolyse und Blutungssymptomen wurde eine gute therapeutische Wirkung bei oraler Verabreichung großer Mengen ε -Aminocaprinsäure beobachtet. Es wurden hierbei täglich alle 4–5 Stunden ca. 6 g gegeben. Bei einer Behandlungsdauer von 2–3 Wochen wurden Gesamtmengen zwischen 520 und 540 g mitgeteilt. Als Nebenerscheinungen traten Diarrhoe und Albuminurie auf. Bei Kaninchen vermochte die Injektion von ε -Aminocaprinsäure gleichzeitig mit der Transfusion von unverträglichem Blut sogar die fibrinolytische Reaktion zu verhindern. In vitro wurde die Englobulin-Fibrinolyse im Serum gehemmt. Dagegen fand Blix [190] nach der Anwendung von ε -Aminocaprinsäure bei Plasminogenaktivierung eine nur kurzdauernde Wirkung, so daß der praktische Wert dieser Substanz nur in der Kombination mit Fibrinogentransfusionen gesehen wird. Nach Vorbehandlung von Hunden mit 0,55 mg ε -Aminocaprinsäure/kg (iv.) wurde die sonst tödliche Schockwirkung des Endotoxins von *E. coli* aufgehoben [191]. Einen Schutz gewährte auch noch eine ausreichende Dosis dieses Inhibitors bis zu 50 Minuten nach der Injektion des Endotoxins.

Benzethoniumchlorid

Bei der Suche nach wirksamen Plasmininhibitoren stellten Beck u. Mitarb. [192] fest, daß durch Benzethoniumchlorid die Wirkung von Trypsin, Thrombin und Plasmin gehemmt werden kann. Dagegen blieben Chymotrypsin, Pepsin und Lipase unbeeinflusst. Bei geringer Toxizität ist die intravenöse Injektion möglich. Kaninchen erhielten subkutan 15 mg/kg; das Maximum der Inhibition wurde zwischen 6 und 12 Stunden beobachtet. Die Ausgangswerte waren etwa 48 Stunden nach einmaliger Verabreichung wieder nachweisbar. Zwischen der Höhe der proteolytischen Aktivität und der benötigten Benzethoniummenge bestand eine feste Beziehung, die eine molekulare Reaktion zwischen Enzym und Inhibitor annehmen läßt. Eine Anwendung bei akuter Pankreatitis, Blutungsneigung nach Operationen und bei geburtshilflichen Komplikationen wurde empfohlen. Nach subkutaner Injektion an Kaninchen (15 mg/kg) zeigte sich zwischen der β - und der γ -Globulinfraction eine neue Bande.

Experimentelle Ergebnisse mit anderen Inhibitoren

Die Suche nach weiteren Plasmininhibitoren brachte eine ganze Reihe neuer Ergebnisse, die jedoch für die Therapie nicht anwendbar waren. Im Gegensatz zu den oben genannten Antibiotica verhindert das Lokalantibiotikum Tyrotricin die Plasminogen-Aktivierung durch Streptokinase [185]. Weiter erwiesen sich Cystein und Mercaptoäthanol als Plasminogeninhibitoren [193]. Eine ähnliche Wirkung besitzen Metallionen, wie Au^{+++} , Hg und Ag [194]. Die Selbstverdauung von Plasmin wie auch seine proteolytische Wirkung sollen durch Harnstoff und Methylamin gehemmt werden [195]. Strässle [196] weist auf die Unterschiede zwischen einer Hemmung des Aktivierungsvorganges an sich und einer Hemmung des Plasmins selbst hin. Eine Hemmung der Aktivierung von Plasminogen durch Streptokinase erfolgt außer durch die bereits genannten Substanzen auch durch basische Aminosäuren (Lysin, Ornithin) sowie durch Cu- und Zn-Ionen. Dagegen erfolgt eine Hemmung des Plasmins auch durch α 1- und α 2-Globuline, Thrombocyten, Navybean- und Limabean-Inhibitor, Kartoffel-Inhibitor, Ovomucoid, β -Lipoprotein, Arginin- und Lysinester, Heparin, Zellulose-Trisulfat, Cholesterinoleat, Tocopherylphosphat, Guanidinhydrochlorid, Laurylamin, Cetylpyridiniumchlorid, Laurylsulfonat, Natriumthioglykolat und Schwermetallionen. — In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, daß die von Mirsky u. a. [197] in Rattenleber gefundene Insulinase durch Sulfonylharnstoffe und durch L-Cystin in ihrer Wirkung gehemmt wird.

Inhibitoren aus Pankreas und Parotis

Bereits vor längerer Zeit war festgestellt worden, daß sich im Pankreasgewebe neben dem Trypsinogen auch ein sehr wirkungsstarker Trypsin-Inhibitor befindet. Wenngleich Trypsin und Plasmin nicht miteinander identisch sind, so hatte sich doch herausgestellt, daß der Pankreas-Trypsin-Inhibitor auf Plasmin inhibierend wirkt. Die Prager Arbeitsgruppe Hladovec-Mansfeld [198] konnte nachweisen, daß ein aus Pankreasgewebe isolierter Inhibitor auch bei sublingualer Verabreichung eine durch „Pyrexal“ ausgelöste Fibrinolyse kompensiert. Einflüsse auf die Blutgerinnung wurden dabei nicht beobachtet. Allerdings klang die Wirkung dieses Inhibitors bald wieder ab. In anderen Versuchen zeigte sich, daß der Pankreas-Inhibitor eine stärkere Plasmin-inhibierende Wirkung be-

sitzt als der Sojabohnen-Inhibitor. Schon zuvor hatte die Arbeitsgruppe von Werle [199] festgestellt, daß ein aus Ohrspeicheldrüsen gewonnener Inhibitor in der Lage ist, sowohl Trypsin wie auch Plasmin zu hemmen. Diese Eigenschaft wurde zunächst bei der Pankreas-Nekrose therapeutisch genutzt, die bislang eine außerordentlich hohe Mortalität aufwies. Durch die Trypsin-Inhibitor-Therapie wurden die Behandlungsergebnisse außerordentlich günstig beeinflusst. Es ist verständlich, daß man in der Folge auch weitere Erkrankungen mit diesem Inhibitor-Präparat („Trasylol“) behandelte, bei denen es erfahrungsgemäß zu einer Plasminfreisetzung kommt. Es hat sich herausgestellt, daß der aus Ohrspeicheldrüsen gewonnene Inhibitor auch die Aktivierung von Plasminogen hemmt [199]. Damit dürfte der gute therapeutische Effekt des Trasylol nicht nur durch eine lokale Neutralisierung des Trypsin im Pankreas, sondern auch durch eine Hemmung der Aktivierung von Plasminogen zu erklären sein. Hinsichtlich der Einwirkung von Trasylol auf Plasmin liegen Untersuchungen von Streichele u. Herschlein [200] vor, die mit Casein und TAME als Substrat durchgeführt wurden. Danach hemmt Trasylol lediglich den Vorgang der Aktivierung des Plasminogen durch Streptokinase in kompetitiver Weise. Bei Anwesenheit von Trasylol unterbleibt die Aktivierung von Plasminogen auch durch andere Inhibitoren. Freies Plasmin wird durch Trasylol nicht gehemmt.

Nardi u. Bridgewater [201a] hatten zeigen können, daß bei der Pankreas-Nekrose der Plasminogenspiegel des Blutes erhöht ist. Dem entspricht der von Homer hierbei gefundene reaktive Anstieg des Trypsin-Inhibitorspiegels. Danach kommt es bei einer akuten Pankreatitis und Pankreasnekrose zu einer Beteiligung der Proteinasen des Blutes. Auch Marggraf [253] konnte feststellen, daß bei akuter Pankreatitis eine erhebliche Plasminfreisetzung stattfindet. Die zum Bilde der Pankreatitis gehörende Blutdruckerniedrigung findet nach Werle durch folgenden Mechanismus ihre Erklärung: Durch das im Pankreas freigesetzte Trypsin wird das im Pankreasgewebe vorhandene Kallikreinogen in Kallikrein umgewandelt, das in starkem Maße den Blutdruck herabsetzt. Seine Haltbarkeit im Blut ist allerdings begrenzt, da es von einem Inaktivator des Serums unwirksam gemacht wird. Außerdem wird eine dem Kallikrein sehr ähnliche Substanz im Blut durch Plasmin freigesetzt, die ebenfalls blutdrucksenkend wirkt. Als dritter blutdrucksenkender Faktor wird das der α -2-Globulin-Fraktion angehörende Bradykininogen in Bradykinin umgebaut.

Praktische Inhibitor-Therapie

In jeder Ampulle Trasylol befinden sich 2000 KIE (Kallikrein-Inhibitor-Einheiten). Trasylol ist nicht toxisch und hat keine antigene Wirkung. Es wird langsam intravenös oder in Form einer Dauertropfinfusion verabreicht. Die Dosierung richtet sich nach der Schwere des Krankheitsbildes und sollte unter Kontrolle der p. E. des Blutes erfolgen. Zur groben Orientierung mag dienen, daß durch 50 KIE Trasylol die proteolytische Aktivität von 100 γ kristallinen Trypsins zu 95% gehemmt wird. Die anfangs empfohlenen Dosierungen haben sich vielfach als zu gering erwiesen. Es sind in vielen Fällen 20 000 bis 60 000 KIE täglich ohne Nebenwirkungen verabreicht worden. Die Anfangsspiegel müssen ausreichend hoch sein; zu diesem Zweck werden ca. 12 000 KIE Trasylol als Anfangsdosis langsam intravenös gegeben.

Indikationen: Pankreasnekrose, Pankreatitis, Begleitpankreatitis nach operativen Eingriffen im Oberbauch, Trasylolprophylaxe bei Bauch-

operationen. Weitere Indikationen sind die Verbrennungskrankheit, schwere Traumen und Röntgennebenerscheinungen.

Ergebnisse: Nach einer ersten Mitteilung von Werle u. a. trat nur bei 2 von 16 mit Trasylol behandelten Kranken mit akuter Pankreatitis der Exitus ein, während 15 Pankreatitis-Patienten von Weiss u. a. [205] ohne Ausnahme überlebten. Asang [204] sah bei 24 Patienten 6 Todesfälle, Cramer [205] bei 25 Erkrankten dreimal einen letalen Ausgang. Eine akute postoperative Blutung, die auf einer Aktivierung des Plasminogens beruht, wird in der Chirurgie [206] und Gynäkologie [207] an dem stets vorhandenen Fibrinogenmangel erkannt. Das gleiche gilt für den extracorporalen Kreislauf [208, 209]. Bei derartigen Blutungen sind Transfusionen von Vollblut, Serum oder Plasma nicht mit Sicherheit günstig, da sich hierin das Plasminogen des Spenders befindet, das im Empfänger-Organismus sogleich wieder aktiviert werden kann und nun wieder Fibrinogen abbaut. Nachdem bereits Thies [206] hierauf hingewiesen hatte, wurde von Marggraf [253] sowie Streichele u. Herschlein [200] empfohlen, das Transfusionsblut durch gleichzeitige Trasylolgaben (oder andere Inhibitoren) zu desplasminisieren. Die Dosierung des Trasylol wird wie bei der schweren Pankreatitis gehalten. Von der ϵ -Aminocapronsäure werden alle 4—5 Stunden etwa 6 g gegeben. Außerdem sind Albumin-Gaben und Fibrinogen zu empfehlen.

Bei den Nachblutungen auf dem Gebiet der Geburtshilfe liegen die Dinge insofern anders als in der Chirurgie, als hier die Ursache in Form von Plazentarresten oder retinierten toten Foeten zunächst eliminiert werden muß. Sonst entspricht das therapeutische Vorgehen dem bei postoperativen Blutungen.

Klinische Aktivierung von Plasminogen

Im Gegensatz zu einer gezielten Inhibition von Plasmin bei Krankheitszuständen steht die ebenfalls gezielte Plasminogenaktivierung zur Behandlung von Krankheitsprozessen, bei denen man sich vom Abbau bestimmter Eiweißkörper, z. B. Thromben, therapeutische Vorteile verspricht. Bei der allgemeinen Bedeutung der Thrombose sind die Bemühungen verständlich, Thromben aller Art, besonders auch in den Koronargefäßen, mit proteolytischen Enzymen hinwegzuräumen. Es sei hierbei auch an Fibrinablagerungen bei rheumatischen Prozessen gedacht. Zur Aktivierung kann man sich sowohl des in mehreren Ausfertigungen erhältlichen Human-Plasmins bedienen, wie auch der hochgereinigten Streptokinase oder indirekter Aktivatoren.

Substitution von Plasmin

Bei der Anwendung von Actase werden meist 50 000 bis 100 000 E intravenös gegeben. Dem entspricht die Dosierung von Fibrinolytin Lyovac, welches als intravenöse Infusion gegeben wird.

Indikationen: Venenthrombosen, Embolien in Gehirn und Lunge.

Ergebnisse: Moser [210] sah eine gute Beeinflussung von Thrombosen und auch dramatische Besserungen bei embolischen Prozessen. Im gleichen Sinn berichten Sheffer u. a. [211]. Nach Rossolleck [212] sind hierbei die Ergebnisse lediglich zufriedenstellend, während Fletcher u. a. [213] durch Plasmininfusionen mit Actase keine Auflösung von Thromben erreichen konnten.

Direkte Aktivierung von Plasminogen mittels Streptokinase

Nach den schweren Nebenerscheinungen bei Trypsininjektionen und dem unzureichenden Ergebnis der Plasminsubstitution wandte man sich der Plasminogenaktivierung mit Streptokinase zu. Gross u. a. [214] untersuchten zunächst die Wirkung eines hochgereinigten Präparates „Bistreptase“ an Rhesusaffen. Man hoffte, durch Streptokinase das im Thrombus enthaltene Plasminogen zu aktivieren und so den Thrombus von innen her abzubauen (innere Lyse). Nachdem in diesen Vorversuchen Wirksamkeit und Verträglichkeit erwiesen waren, kam das Präparat zur klinischen Anwendung. Es wird entweder langsam intravenös injiziert (Dauer der Injektion 20–40 Minuten!) oder in einer Dauertropfinfusion verabreicht. Es ist zur Bemessung der optimalen Dosis notwendig, daß im Blut eine Konzentration von 5–10 E je ml Serum erzielt wird. Die Blutungsgefahr ist nicht allzu groß. — Die nach Streptokinasegaben auftretenden Antikörper erreichen nach 2–3 Monaten ihren höchsten Stand. Fibrinogen, Faktor V und VIII werden vermindert, eine anfängliche Hyperkoagulämie ist möglich. Bei einer buccalen Anwendung der Streptokinase ist eine Plasminogenaktivierung fraglich. — Hinsichtlich der Dosierung haben Deutsch [215] und Rossolleck [212] Vorschläge gemacht, wie die notwendigen Mengen ermittelt werden können.

Dosierung: Am ersten Behandlungstag wird eine Anfangsdosis von 40 000 bis 100 000 E „Streptokinase hochgereinigt“ innerhalb von 4–5 Stunden in ca. 400–500 ml Glucose oder physiologischer Kochsalzlösung gegeben; notfalls reicht die halbe Flüssigkeitsmenge aus. Am nächsten Tag Verdoppelung der Dosis bis zu einer maximalen Tagesdosis von 200 000 bis 500 000 E; diese Dosierung, die man nach etwa 5–6 Tagen erreicht, sollte im allgemeinen nicht überschritten werden. Es wird empfohlen, nicht mehr als 5–6 Infusionen durchzuführen.

Indikationen: Thrombosen, Thrombophlebitiden, zerebrale Thrombosen, Lungenembolie, Herzinfarkt.

Nebenerscheinungen: Fieberanstieg mit und ohne Schüttelfrost, Kopf- und Gelenkschmerzen, Unruhe, Übelkeit und Schmerzen im Arm proximal der Injektionsstelle. Eine Sensibilisierung gegen das Präparat ist nicht zu vermeiden.

Ergebnisse: Gross u. a. hatten bei Thrombosen und Thrombophlebitiden gute und sehr gute Ergebnisse; kein Erfolg war bei Lungenembolien und Herzinfarkten sowie zerebralen Thrombosen zu erzielen. Kahn u. Stacher [216] sahen bei 6 von 21 Patienten mit 1–5 Tage alten Thrombosen eine Restitutio ad integrum, während bei älteren Thrombosen die Behandlung ohne Erfolg war. Für die Nachbehandlung empfehlen diese Autoren eine Kombination von Heparin mit Marcumar.

Aktivierung des Plasminogen mit Heparinoiden

Die intravasale Auflösung von Thromben kann auch mit Heparinoiden erzielt werden, wenn die Verabreichung intravenös erfolgt. Dieser Effekt ist unabhängig von der antikoagulierenden Wirkung. Über das Thrombolyticum Thrombocid, ein pentosanpolyschwefelsaures Natrium, liegen sowohl experimentelle wie auch klinische Erfahrungsberichte vor, die eine Anwendung dieses Präparates als berechtigt erscheinen lassen. Marx [217] empfiehlt, 3–5 Tage Thrombocid zu verabreichen, und zwar als erste Gabe 500 mg (= 5 Ampullen) Thrombocid intravenös, sodann nach 4 Stunden eine Ampulle Depot-Thrombocid, nach weiteren 3 Stunden nochmals dasselbe. Am ersten Tage benötigt man meist etwa 900 mg Thrombocid, am

2. Tag 800 mg, an den weiteren Tagen 2mal 1 Ampulle Depot-Thrombocid zu 500 mg. — Ob mit der äußeren Applikation des gleichen Wirkstoffes in Salbenform entsprechende Ergebnisse zu erzielen sind, bleibt abzuwarten.

Indirekte Aktivierung von Plasminogen

Pyrexal

Weiter oben wurde bereits ausgeführt, daß die Plasminogenaktivierung durch Pyrexal, das von Westphal u. Mitarb. entwickelte Lipopolysaccharid aus *Salmonella abortus equi* auf der Freisetzung eines Aktivators zellulärer Herkunft beruht.

Indikationen: Thrombotische Prozesse, wie Thrombophlebitis und Thromboembolie, Retina-Thrombose, Iritis, Fibrinablagerung in der Vorderkammer, rheumatische Prozesse und Adnexitis.

Dosierung: Steigt die Temperatur nach der ersten intravenösen Injektion von 0,2 ml Pyrexal (= 0,1 γ) nicht bis auf 38° an, so wird am nächsten Tag 0,6—1,0 ml intravenös gegeben. Das Fieber soll 38,5—39,0° erreichen. Die Injektionen werden jeden 2. Tag wiederholt. Die Einzeldosis muß zur Erzielung gleicher Fieberhöhe jeweils um ca. 0,2 ml erhöht werden.

Ergebnisse: Über gute therapeutische Ergebnisse wurde insbesondere bei Iritis fibrinosa und chronischem Gelenkrheumatismus berichtet. Nach Deutsch [169] tritt die Plasminogenaktivierung noch vor dem Fieber ein und kann schon geschwunden sein, ehe das Fieber seinen Höhepunkt erreicht hat.

Nebenerscheinungen: Die globale Gerinnungsfähigkeit des Blutes nimmt zu, so daß gleichzeitige Heparinabgaben empfohlen werden. Durch etwa notwendige Antipyretica wird die Plasminogenaktivierung nicht verhindert. Wegen möglicher Kollapserscheinungen sollte man herz- und kreislaufinsuffiziente Patienten von der Behandlung ausnehmen.

Nikotinsäure

Nach den Untersuchungen von Weiner u. a. (s. o.) über die Aktivierung des Plasminogens durch Nikotinsäure war zu erwarten, daß diese Substanz für therapeutische Zwecke benutzt werden würde. Da jedoch auch nach der Injektion dieses Stoffes eine Verkürzung der Gerinnungszeit eintrat, wurde die Nikotinsäure schon bald mit Heparin kombiniert, um so jede Thrombosegefahr zu reduzieren.

Indikationen: Thrombo-embolische Erkrankungen, cerebrale, coronare und periphere Durchblutungsstörungen.

Dosierung: Zur Erzielung einer auch thrombelastographisch nachweisbaren Fibrinolyse ist die intravenöse Injektion von 2—3 Ampullen Solvosal forte nötig; für jede Ampulle soll die Injektionszeit ca. 4 Minuten betragen. Wenn nötig, täglich die gleiche Dosis.

Ergebnisse: Bei thromboembolischen Prozessen, auch Zentralvenenthrombosen, wurden Erfolge erzielt.

Nebenerscheinungen: Noch während der Injektion kann ein Hitzegefühl im Kopf und Gesichtsrötung einsetzen. Das Wärmegefühl erfaßt allmählich den ganzen Körper; nach ca. 10 Minuten klingen die Erscheinungen ab. Gelegentlich tritt Übelkeit und Müdigkeit auf. — Die mögliche Verkürzung der Gerinnungszeit durch Nikotinsäure wurde bereits weiter oben erwähnt. Nikotinsäuregaben von 90—120 mg aktivieren nicht nur das

Plasminogen, sondern sie vergrößern auch das Herzminutenvolumen erheblich. Der periphere Widerstand geht beträchtlich zurück [218].

Die Therapie entzündlicher Prozesse mit proteolytischen Enzymen bzw. Aktivatoren

Es erweist sich als notwendig, der intramuskulären und intrafokalen Therapie mit p. E., besonders Trypsin und α -Chymotrypsin, besondere Aufmerksamkeit zu schenken. Die therapeutischen Ergebnisse lassen dies berechtigt erscheinen. Die ersten Beobachtungen über eine antiphlogistische Wirkung von intramuskulären Trypsininjektionen sind unseres Wissens von Innerfield [219] veröffentlicht worden. Nach schlechten Ergebnissen mit der intravenösen Trypsintherapie war dieser Autor auf die intramuskuläre Trypsingabe ausgewichen. Auffällig erschien dabei der schnelle Rückgang traumatischer und postoperativer Ödeme. Von Adamkiewicz [220] und anderen wurden diese klinischen Befunde experimentell aufgeklärt. Bei der Kaolinentzündung der Rattenpfote konnten sie eine antiphlogistische Wirkung des Trypsins nachweisen, die fast in der Höhe des Cortisons lag. Es muß angenommen werden, daß durch die Trypsininjektion ein reaktiver, starker Anstieg des Trypsin-Inhibitor-Titers des Serums erfolgt, wodurch die am Entzündungsherd wirkenden p. E. inhibiert und unwirksam gemacht werden. Diese Angaben sind von anderen Autoren bestätigt worden. Es handelt sich also bei den erzielten Erfolgen nicht um eine Aktivierung im Proteinasehaushalt, sondern eher um das Gegenteil, eine Verstärkung des körpereigenen Inhibitorsystems [221—226]. Zu den Indikationen für die antiphlogistische Trypsintherapie gehören entzündliche Ödeme, Thrombophlebitis, Hämatome, Periarthritis humeroscapularis und Dupuytrainsche Kontraktur.

Im allgemeinen wird die Behandlung so durchgeführt, daß in der ersten Woche täglich eine intramuskuläre Injektion von 5 mg kristallinen Trypsins in Sesamöl vorgenommen wird, in der folgenden Zeit nur jeden zweiten und dritten Tag.

Von Dufourmentel [227—251] und anderen wurde später anstelle des vorgenannten Präparates α -Chymotrypsin in wässriger Lösung benutzt. Auch hier beträgt die Einzeldosis 5 mg. Die Ergebnisse — auch bei Bronchitiden — waren bei der intramuskulären Gabe zufriedenstellend, während bei der Periarthritis die intrafokale Injektion bevorzugt wurde. Vergleiche zwischen der intramuskulären Trypsin- und Streptokinasetherapie fielen zu ungunsten der letzteren aus. Angegebene Erfolge mit einer oralen Trypsintherapie sind sehr schwer zu erklären; die vom Pankreas dauernd in das Duodenum sezernierten Trypsinmengen müßten dann die gleichen therapeutischen Wirkungen besitzen [252].

Die Erklärung der hier berichteten Phänomene ist noch unbefriedigend. Vielleicht wird durch die Trypsininjektion ein Verhältnis wiederhergestellt, das durch den Krankheitsprozeß gestört war. Nicht weniger schwer ist der Mechanismus der buccalen Streptokinasetherapie zu erklären, bei der Streptokinase durch die Mundschleimhaut in den Organismus gelangen und hier das Plasminogen aktivieren soll. Hier sind zunächst einmal die klinischen Ergebnisse und anderweitigen Nachprüfungen abzuwarten.

A n h a n g

Abwehrproteinasen nach Abderhalden

E. Abderhalden [1] stellte fest, daß ein Acetonniederschlag aus Serum oder Harn nach seiner Auflösung in Kochsalzlösung bei pH 7,0 gekochte Organeißkörper enzymatisch abbaut. Die hierbei freiwerdenden Polypeptide werden mit Ninhydrin zur Darstellung gebracht. Es ist denkbar, daß durch das Aceton eine dem Plasminogen ähnliche Vorstufe aktiviert wird. Ob tatsächlich mit verschiedenen Substraten ein Nachweis der Organspezifität dieses Enzyms zu erbringen ist, wird noch endgültig zu klären sein.

Pepsinogen im Plasma und Serum

Das Vorkommen von Pepsinogen im Plasma ist von hohem theoretischem Interesse. Bei einem pH-Optimum von 1,5—2,5 kann dieses Enzym im Blut allerdings keine enzymatischen Veränderungen herbeiführen. Wichtig ist jedoch der Mechanismus des Zustandekommens des Pepsinogen-Plasma-Spiegels. Es besteht die Möglichkeit, daß das Pepsinogen durch Resorption aus dem Magen-Darm-Kanal und direkt aus den Hauptzellen des Magens in das Blut gerät. Bei den exokrinen Verdauungsdrüsen gilt das Prinzip der exogen-endogenen Partition oder Divergenz. Man nimmt an, daß etwa 1% des gesamten Pepsinogens unmittelbar aus den Hauptzellen des Magens in das Blutplasma gelangt. Es handelt sich hierbei wohl weniger um eine Inkretion — nach unseren bisherigen Kenntnissen übt das Pepsinogen außerhalb des Magens keinerlei Funktionen mehr aus — als vielmehr um eine Entgleisung, die auch bei allen anderen Drüsen des gleichen Typs möglich ist. Immerhin bietet der Pepsinogen-Plasma-Spiegel ein diagnostisch wichtiges Bild bei Erkrankungen des Magens und Duodenums, wie aus Untersuchungen von Hoar u. Mitarb. [2] hervorgeht. Diese Autoren hatten an gesunden Kontrollpersonen Normalwerte festgestellt; bei *Ulceraduodeni* und *ventriculi* konnten sie einen erheblichen Anstieg des Pepsinogenspiegels im Plasma nachweisen. Im Gegensatz dazu waren die Pepsinogenwerte beim Magencarcinom, Gastrektomie und *Perniciosia* erniedrigt. Bei *Ulcus ventriculi*-Kranken fanden Fucik u. a. [5] keine Unterschiede gegenüber Normalpersonen. Wichtig ist die Feststellung [4], daß bei *Urämie* die Pepsinogenkonzentration des Plasmas erhöht war. Bei *Lebercirrhose* dagegen sind die Pepsinogen-Serum-Werte erniedrigt [5]. Nach Histamingaben steigt nicht nur die Pepsinogenproduktion im Magen an [6], sondern auch der Plasma-Pepsinogenspiegel. Durch Butazolidin wurde der Spiegel ebenso erhöht, aber auch die Uropepsinausfuhr [7].

Exopeptidasen des Serums

Die von zahlreichen Autoren nachgewiesene Glycyl-1-leucindipeptidase des Blutes ist bezeichnenderweise auch in den Leukocyten vorhanden [9]. Diese Tatsache läßt die Herkunft dieser Peptidase aus gemauerten Leukocyten als möglich erscheinen. Es ist weiter wahrscheinlich, daß die Leucylpeptidase kein selbständiges Enzym darstellt, sondern aus einem Gemisch von Dipeptidase und Polypeptidase besteht [10]. Während früher zum Nachweis von Peptidasen Pepton benutzt wurde [11], hat man in letzter Zeit chemisch definierte Substrate bevorzugt, wie das schon oben erwähnte Glycyl-1-leucin und Glycyl-Glycin. Fleisher [8] teilte Normal-

werte mit, bei denen er diese Substrate benutzte. Weiter kommt Glycyl- β -naphthalamine zur Anwendung.

Das Schrifttum über die Peptidasen und Polypeptidasen des Serums ist nicht sehr umfangreich. Man sollte jedoch die biologische Bedeutung dieser Enzyme nicht unterschätzen, da sie u. U. eine wichtige entgiftende Funktion gegenüber Polypeptiden besitzen, die bei einem proteolytischen Insult frei werden können (Menkinstoffe). Johnston u. a. [12] haben in sehr wichtigen Untersuchungen auf die entgiftende Wirkung von Peptidasen in der Peritonealflüssigkeit von Ratten hingewiesen.

Die proteolytischen Enzyme des Harns und anderer Körperflüssigkeiten

Harn

Dem Organismus stehen verschiedene Wege offen, um unerwünschte bzw. in unerwünschter Höhe im Blut vorkommende Substanzen biologisch unwirksam zu machen. Die eine Möglichkeit der biologischen Neutralisation von Enzymen ist die Inhibition von Enzymen durch körpereigene Stoffe, wie sie in eindrucksvoller Weise in dem Trypsin-Inhibitor-System des Serums demonstriert wurde. Gegenüber anderen Enzymen sind jedoch entsprechende Mechanismen bisher nicht bekannt geworden.

Der zweite Weg zur Neutralisierung von Enzymen besteht in der Ausscheidung mit dem Harn. Enzyme sind verhältnismäßig hochmolekulare Substanzen; ihre Sekretion bzw. Filtration steht in Abhängigkeit von der Molekülgröße. Im Blut vorhandene Enzymmengen werden über den Kreislauf in die Nieren gelangen. Es ist bisher noch nicht geklärt, wovon die Ausscheidung der p. E. mit dem Harn abhängig ist. Allein die Überschreitung eines bestimmten Plasmaspiegels kann nicht der Grund hierfür sein, denn die im Blut in zum Teil beträchtlicher Höhe vorhandene Proteinase Plasminogen ist nur selten im Harn nachgewiesen worden. Allerdings befindet sich das Plasminogen im inaktiven Zustand im Serum.

Nach der Häufigkeit des Vorkommens im Harn ist das Pepsinogen an erster Stelle zu nennen. Da dieses Proenzym von den Fundusdrüsen des Magens nicht nur in das Magenlumen sezerniert, sondern zu einem geringen Teil auf Grund der oben genannten endogen-exogenen Divergenz auch in das Blut inkretiert wird, ist seine Ausscheidung mit dem Harn nicht überraschend. Immerhin liegt der erste Nachweis von Pepsinogen im Harn bereits über hundert Jahre zurück, wobei nach dem damaligen Stand der Forschung von Pepsin gesprochen wurde und nicht von Pepsinogen [15].

Der Mangel an zuverlässigen Untersuchungsverfahren veranlaßte Westphal [14] zur Entwicklung einer Methode zum Nachweis von Uropepsin.

Arbeitsanweisung

Als Substrat wird eine 10%ige Hämoglobinlösung benutzt. 2 ml dieser Lösung werden mit 1 ml des zu untersuchenden Urins und 5 ml 0,155 n HCl gemischt und 60 Minuten bei 38° C inkubiert. Dann wird die enzymatische Reaktion durch Zugabe von 10 ml einer 0,5 n Trichloressigsäure unterbrochen. Im klaren Filtrat wird nunmehr das freigesetzte Tyrosin bestimmt. 2 ml Filtrat (also entsprechend $\frac{1}{8}$ ml Urin) werden in 12 ml Aqua dest. gegeben, sodann mit 8 ml einer 0,5 n NaOH und 5 ml Phenolreagens nach Folin und Ciocalteu versetzt (Originallösung 1:5 verdünnt). Nach 30 Minuten wird der entstandene blaue Farbstoff kolorimetriert. Von dem erhaltenen A-Wert wird der sog. Nullwert (I) substrahiert, den man erhält,

wenn man in einem zweiten Ansatz wie oben beschrieben sofort, ohne jede Inkubation, Trichloressigsäure hinzufügt, filtriert und nach 50 Minuten kolorimetriert. Über die Herstellung der Eichkurve ist in der Originalarbeit nachzulesen. Als Uropepsin-Einheit (UP-E) wird diejenige UP-Aktivität bezeichnet, die unter diesen Bedingungen 1 mg Tyrosin freisetzt.

Die Ergebnisse von Uropepsin-Untersuchungen sind sehr vielfältig. Janowitz u. Hollander [15] fanden feste Beziehungen zwischen der Ruhesekretion des Magens und der Pepsinogausscheidung im Urin. Danach soll etwa 1% des insgesamt produzierten Pepsinogens in das Blut gelangen [16] und dann der Niere zur Exkretion angeboten werden. Vergleiche zwischen den Ergebnissen verschiedener Untersucher sind kaum möglich, und so schwanken fast alle Angaben über die Ausscheidungsverhältnisse des Pepsinogens beim Gesunden [16a—16c]. Nach Westphal liegen die Normalwerte bei gesunden Versuchspersonen zwischen 550—770 UP-E täglich. Alle körperlichen Belastungen wirken im Sinne einer Steigerung der Uropepsinogenwerte. Hierzu sind auch Narkose und operative Eingriffe zu rechnen, ebenso Wärmeeinwirkung (Sauna) und Sport. Nach der intravenösen Injektion eines bakteriellen Reizstoffes folgt dem anfänglichen Anstieg des Uropepsintiters ein offenbar kompensatorischer Abfall (Westphal). ACTH und Cortison führen zu einer Verstärkung der Uropepsinogausscheidung, während dies nur bei etwa 50% der Infektionskrankheiten der Fall ist. Größere Histamingaben steigern die Pepsinogausscheidung ebenso wie das Rauchen. In einzelnen Beobachtungen scheint dies auch beim Herzinfarkt der Fall zu sein. Dagegen ist die Uropepsinogausscheidung bei Unterfunktion der Schilddrüse und Nebennierenrinde erniedrigt. Von einer gewissen Regelmäßigkeit sind Abweichungen von der Norm bei Erkrankungen des Magens — entsprechend dem Pepsinogenabfall im Plasma. So verschwindet bei einer totalen Gastrektomie das Uropepsin ganz, auch bei perniziöser Anämie besteht ein fast völliger Mangel an Uropepsinogen. Bei Ulcus duodeni und Ulcus ventriculi liegen überhöhte Werte vor. Strehler [17] hält die Uropepsinogausscheidung für ein Spiegelbild der peptischen Magenfunktion. Andererseits bezweifeln Heinkele u. Breining [18] die Abhängigkeit der Uropepsinogausscheidung vom Säuresekretionsvermögen der Magenschleimhaut. Im gleichen Sinne äußern sich Levy u. Levine [19].

So umstritten der Wert des Uropepsinogennachweises für die Diagnostik sein mag, so wichtig sind doch die Zusammenhänge mit der offenbar zweiseitigen Funktion der Magenschleimhaut. Auch die pharmakologischen Beeinflussungsmöglichkeiten eröffnen wichtige Ausblicke [20, 21].

Kathepsin im Harn

Die proteolytische Aktivität des Magensaftes besitzt nicht nur ein Optimum bei pH 1,5—2, sondern nach Untersuchungen von Willstätter u. Bammann [22] ein zweites Optimum bei pH 3,5. Dieser zunächst überraschende Befund wurde auf das Kathepsin der Leukozyten zurückgeführt. Buchs u. Freudenberg [23] dagegen schlossen daraus auf eine Zweipfligkeit des Pepsins. Entsprechend diesen Befunden wurde auch im Urin außer der peptischen Aktivität bei pH 1,5—2 ein weiteres Optimum bei pH 3,5 gefunden. Beide Aktivitäten verhalten sich weitgehend parallel. Von einigen Autoren wurde das gleiche Enzym im Harn als Kathepsin bezeichnet. Allerdings konnten Merten u. a. [24] einen Zusammenhang zwischen der Pepsinausscheidung des Magens und der Uropepsinmenge nicht feststellen. Spezielle Zusammenhänge zwischen Erkrankungen und der Urokathepsinausscheidung wurden nur bei der Dermatomyositis [25] bekannt, bei der beträchtliche Kathepsinmengen im Harn gefunden wurden.

Tryptasen im Harn

Neben peptischen und kateptischen Proteinasen wurden vereinzelt auch Tryptasen im Harn gefunden, so von Benderski [26], Matthes [27] und Brodzki [28]. Außerdem wären hier die „Abwehrproteinase“ E. Abderhaldens [29] zu nennen, die oben bereits kurz gestreift wurden. Ob man hierbei wirklich auf spezielle Organerkrankungen schließen kann, scheint noch nicht erwiesen zu sein. Die Sterilität von Reagenzien und Gerät wird m. E. bei diesem Verfahren noch zu wenig berücksichtigt.

Nach einer unverhältnismäßig langen Pause wurde wieder von einzelnen Autoren über das Vorkommen von Tryptasen im Harn berichtet. MacFarlane u. a. [50] identifizierten die im Harn gefundene Proteinase als Plasmin, was von Bjerrehus [51] bestätigt wurde. Wir selbst haben in vielen Fällen Harn von normalen Personen mit Casein als Substrat auf tryptische Enzyme untersucht, jedoch niemals solche feststellen können. Dagegen ist mit hoher Regelmäßigkeit im Harn der Plasminogenaktivator Urokinase zu finden. Bei entzündlichen Erkrankungen der Nierenbecken- und Blasenschleimhaut können dagegen Tryptasen im Harn gefunden werden, die z. T. von zerfallenden Leukozyten herrühren. Wenn bei hochakuten Entzündungen auch eine Exsudation von Plasma erfolgt, kann das darin befindliche Plasminogen durch die Urokinase des Harns zu Plasmin aktiviert werden.

Urokinase

Urokinase wurde im Harn erstmals von MacFarlane u. Pilling nachgewiesen. Dieser Plasminogen-Aktivator ist im pH-Bereich zwischen pH 1 und 10 stabil. Bei höheren Temperaturen ist Urokinase bei pH 5 am sichersten. Im saueren Harn wird Urokinase schnell durch Uropepsin zerstört. Bei der Elektrophorese erwies sich, daß Urokinase aus 5 Komponenten besteht; die Urokinaseaktivität war in der mittleren Komponente nachzuweisen.

Ploug u. Kjeldgaard [52] betrachten Urokinase als ein Enzym, das auch Casein und Tosylargininmethylester zu spalten vermag und entsprechend auf enzymatischem Wege Plasminogen aktiviert. Urokinase ist also als eine Plasminogenase aufzufassen. Nach eigenen Feststellungen erfolgt die Ausscheidung sehr unregelmäßig; es ließen sich bei gesunden Menschen bisher weder Beziehungen zum Alter und Geschlecht oder zum Tagesrhythmus feststellen. Es ist zu erwägen, ob die Urokinase die Ausscheidungsform im Körper freigewordener Plasminogen-Aktivatoren ist, deren sich der Organismus auf diese Weise entledigt. Nach der Injektion von Streptokinase ist im Harn vermehrt Urokinase nachzuweisen.

Definition der Urokinase-Einheit

Nach Celandier u. a. [53] ist eine Urokinase-Einheit der Betrag, der genug Plasminogen aktiviert, um 1 ml eines 0,1%igen Rinderfibringerinnsels in 10 Minuten bei 37° und einem pH von 7,2 völlig aufzulösen. Durch einfaches Schütteln des Harns mit der Hand für 2 Minuten gelingt es, eine 20fache Anreicherung von Urokinase im Schaum zu erhalten.

Darstellung von Urokinase

Die Wahl eines optimalen Adsorbens ist für die Ausbeute an Urokinase ausschlaggebend. Die Arbeitsgruppe Astrup [54] benutzte $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ bei

pH 7,6. Ploug u. Kjeldgaard [52] arbeiteten mit einer mit 5%iger HCl und 10% NaCl gewaschenen Kieselsäuresäule, später mit dem Kationenaustauscher IRC 50 bei pH 6,2. Mohler, Celandier u. Guest fällten Urokinase im Harn mit Aceton aus, suspendierten den Niederschlag in Boratpuffer und dialysierten zum Schluß. Doleschel u. Auerswald [55] ermittelten als bestes Adsorbens Aluminiumhydroxyd (0,25 mg/ml bei pH 5,0), als bestes Elutionsmittel eine 4%ige Ammoniaklösung. Sobald die Fragen der Gewinnung und Reinigung von Urokinase zufriedenstellend gelöst sind, wird diese Substanz analog der Streptokinase zur Aktivierung von menschlichem Plasminogen herangezogen werden. Ein entsprechendes Präparat einer nordischen Firma befindet sich bereits im Handel.

Urin-Trypsin-Inhibitor

Nicht uninteressant ist die Tatsache, daß im Harn neben der Urokinase auch ein Trypsin-Inhibitor gefunden wurde, der nach Abtrennung der Urokinase nachweisbar war. Er ist bei pH 5—4 und 100° sehr thermostabil; dagegen besteht im neutralen und alkalischen Bereich eine beträchtliche Labilität. Seine Konzentration im Urin ist sehr gering, lediglich im pathologischen Harn kann sie steigern. Er wirkt spezifisch auf Trypsin, gar nicht oder nur gering auf den Plasminogenaktivator, sowie auf Proteasen von *Aspergillen* und *B. subtilis* [56].

Speichel

Das Vorkommen von p. E. im Speichel war bereits 1873 von Hüfner [57] nachgewiesen worden. Diese Untersuchungen gerieten in Vergessenheit, und erst 1929 wurden sie — nunmehr in exakter Methodik — von Willstätter, Bammann u. Rohdewald [58] wieder aufgenommen. Dabei war zunächst die Frage zu klären, ob die Speicheldrüsen selbst — analog zur Magenschleimhaut — mit Kathepsin ausgerüstet sind. Bei diesen Untersuchungen stellte sich heraus, daß die Beobachtung der Drüse ganz andere Aufschlüsse gab, als die Untersuchung des Speichels. Der Gehalt an Proteinase, besonders Trypsin, war im Drüsengewebe selbst beträchtlich. Der menschliche Speichel enthält Epithelzellen, Lymphozyten und Leukozyten sowie Bakterien der verschiedensten Art in Suspension und weist eine komplexe proteolytische Wirkung auf. Die Caseinspaltung durch gelöste Trockensubstanz von Speichel ist ungefähr achtmal stärker als die von gleichen Mengen trockenen Drüsengewebes. Hierbei ist allerdings zu berücksichtigen, daß sich — was den damaligen Autoren unbekannt war — im Gewebe der Parotis ein starker Trypsin-Inhibitor befindet, der ohne Zweifel einen Teil der proteolytischen Aktivität abbindet. Dagegen werden Peptide durch Rohspeichel nur in geringem Maß gespalten. Daß die hohe proteolytische Aktivität des Speichels wesentlich auf den Zell- und Bakteriengehalt zurückzuführen ist, wurde klar, als man im Zentrifugat von Speichel sowohl das Sediment, als auch den klaren Überstand untersuchte; im Sediment fanden sich 85% der tryptischen Wirkung, während die Lösung nur 15% aufwies. Auch bei diesen 15% ist daran zu denken, daß diese gelösten Proteinase auf eine Zellauflösung vor, bei und nach der Bildung des Speichels zurückzuführen sind. Dagegen befinden sich von den Peptidasen etwa 50% in der Lösung und 50% im Sediment. Die Quellen der proteolytischen Wirkung im Sediment sind aber nicht nur die körperständigen Zellen, sondern in wechselndem Maße auch die Bakterien. In Kulturen von Speichelbakterien wurden nicht nur ereptische, sondern auch

starke tryptische Wirkungen gefunden. Analog zur gastrischen Leukopedese ist hier von einer oralen Leukopedese zu sprechen.

Die Ähnlichkeit der postoperativen Parotitis mit der Pankreasnekrose führte zu der Vermutung, daß es sich auch bei der Parotitis um einen autogestiven Prozeß handele. Bei der Untersuchung des Parotissekretes wurde festgestellt, daß es ein caseinspaltendes Enzym enthält. In getrübbtem und viskösem Speichel ist die proteolytische Wirkung am größten. Nach Zentrifugieren fand sich die Hauptmenge der p. E. nicht im Sediment, sondern im klaren Überstand. Im Speichel der Glandula sublingualis und submaxillaris konnte dagegen eine proteolytische Wirkung nicht eindeutig festgestellt werden [59].

Die Anwesenheit von p. E. in der Mundhöhle gab verständlicherweise zu Spekulationen über die Beziehungen zur Karies Anlaß. Zunächst war die Frage zu klären, ob hinsichtlich der p. E. Unterschiede zwischen kariesresistenten und kariesanfälligen Menschen zu finden sind [40]. Bei diesen Untersuchungen wurde festgestellt, daß der gemischte Mundspeichel die Fähigkeit besitzt, die in ihm vorkommenden Eiweißkörper abzubauen. Dieser Vorgang wurde als Eigenproteolyse bezeichnet. An diesem Vorgang ist *B. acidophilus* nicht beteiligt. Im Speichelfiltrat fanden sich keine p. E. Die gesamte proteolytische Aktivität war im Bodensatz nachzuweisen. Natriumfluorid beeinflusste das enzymatische Potential nicht. An der Eigenproteolyse waren Kathepsin und Trypsin beteiligt. Die Werte der Eigenproteolyse halten sich bei wiederholter Untersuchung der gleichen Person in engen Grenzen. Zwischen den verschiedenen Versuchspersonen treten dagegen beträchtliche Schwankungen auf. Beziehungen zwischen der Eigenproteolyse und der Karies scheinen daraus hervorzugehen, daß kariesresistente Personen in weit höherem Maße die Fähigkeit besitzen, die im Speichel vorkommenden Eiweißkörper abzubauen. Karieskranke zeigen gegenteilige Befunde. Danach trägt die proteolytische Kraft des Speichels offenbar nicht dazu bei, kariöse Prozesse zu fördern, sie scheint geradezu Bestandteil der Abwehreinrichtungen gegen die Karies zu sein.

Gänzlich neue Gesichtspunkte wurden von Schatz, Martin u. Karlsson [41] zur Debatte gestellt. Sie stellten fest, daß sich in der Mundhöhle Bakterien befinden, die sowohl Keratin als auch die organischen Komponenten des menschlichen Zahnschmelzes angreifen. Als Kriterium des enzymatischen Abbaus von Keratin, Zahnschmelz und Dentin durch bakterielle Proteinase wurde der O₂-Verbrauch bewertet, der — gemessen in der Warburg-Apparatur — einen Schluß auf die Lebensfähigkeit der Bakterien zuläßt. Kontrolluntersuchungen ohne Protein-Substrat zeigten sehr viel geringere Atmungswerte. Damit war bewiesen, daß es durch Einwirkung der Mundhöhlenflora zu enzymatischer Freisetzung von Abbauprodukten des Zahnschmelzes und des Dentins kommt, wodurch andererseits Ausgangsstoffe für eine Chelatbildung dieser Abbauprodukte oder der Proteinase mit Calcium gegeben sind. Durch diese Prozesse können wasserlösliche Komplexverbindungen mit Calcium gebildet werden; als Ergebnis dieser Reaktion kann Calciumphosphat aufgelöst werden. Diese „Chelatisierung“ findet in saurem, neutralem und alkalischem Milieu statt. Danach verliert die Streitfrage an Interesse, ob acidogene oder proteolytische Bakterien die auslösende Ursache der Karies sind. Die durch die Proteolyse mögliche Chelatisierung macht jedenfalls die Annahme einer Acidose nicht mehr erforderlich. Demgegenüber ist Wandelt [42] der Auffassung, daß sich der erste Angriff von Chelatoren auf die anorganischen Anteile des Schmelzes vollzieht, während in den weiteren Stadien der Schmelz- und der Dentinkaries proteolytische Bakterien die Zerstörung des organischen Grundgerüsts bewirken. Im Sinne dieser Theorien wäre also in der Ka-

riesprophylaxe eine Inhibition der bakteriellen Proteinasen zu diskutieren. Demgegenüber hat sich die Substitution von p.E. bei anderen Indikationen der Mund-, Zahn- und Kieferheilkunde als sehr nützlich erwiesen. Es bestehen also nicht wenige Widersprüche auf diesem Gebiet.

Synovia

Die Synovialflüssigkeit von Kranken mit rheumatischer Arthritis, Osteoarthritis und traumatischen Hydrops wurde auf die Anwesenheit von Pepsin, Kathepsin und Trypsin untersucht. Eigenartigerweise konnte von Vartio [43] in der Synovialflüssigkeit mehr Pepsin als Kathepsin und Trypsin nachgewiesen werden.

Liquor cerebrospinalis

Im Liquor cerebrospinalis finden sich nach Chapman u. Wolff [44] proteolytische Enzyme, die wahrscheinlich aus dem Cerebrum stammen und in der Lage sind, aus dem Globulinanteil des Liquors Polypeptide vom Charakter des Bradykinins freizusetzen. Diese Substanzen wirken nicht nur, wie bereits früher von Rocha e Silva [45] festgestellt wurde, gefäß-erweiternd, sondern auch schmerzerregend. Durch diese Stoffe wird die glatte Muskulatur des Uterus der Ratte erregt, sowie der Dünndarm von Meerschweinchen. Bei Kranken mit erheblichen Schmerzzuständen, migräneartigen Kopfschmerzen und Schmerzen in den Gliedern wurden im Liquor proteolytische Wirkungen festgestellt. Danach bestehen feste Beziehungen zwischen Schmerz und Proteolyse.

Kammerwasser

Auch im Kammerwasser des menschlichen Auges findet sich unter normalen Verhältnissen eine geringe peptidatische Aktivität, die sich bei entzündlichen Erkrankungen des Vorderabschnittes des Auges erheblich erhöht. Emotionell gewonnene menschliche Tränen enthalten geringe Mengen eines Plasminogen-Aktivators [46, 47].

Schrifttum

- [1] Schneider, E. u. Wiedmann, E., Der Eiter, Enke, Stuttgart (1956)
- [2] Menkin, V., Science 125, 527 (1956)
- [3] Hauss, W. H., Gerlach, U. u. Schürmeyer, E., Dtsch. med. Wschr. 85, 1510 (1956)
- [4] Schierge, M., Ärztl. Forschg. 5, 286 (1949)
- [5] Gorkin, V. Z., Clinica chim. Acta 2, 85 (1957)
- [6] Rocha e Silva, M., Polypeptides, Oxford-London-New York (1960)
- [7] Werle, E., Forell, M. u. Meier, L., Die Naturwissenschaften 40, 627 (1955)
- [8] Hilton, S. M. u. Lewis, G. P., Brit. med. Bull. 15, 189 (1951)
- [9] Eisen, V. u. Keeler, C. A., J. Physiology 150, 21 (1960)
- [10] Chapman, L. F. u. Wolff, H. G., Arch. Internat. Med. 105, 86 (1959)
- [11] Armstrong, D. u. Stewart, J. W., Nature 188, 1195 (1960)
- [12] Goodwin, L. G. u. Richards, W. G., Brit. J. Pharmacol. 15, 152 (1960)
- [13] Elliot, D. F., Lewis, G. P., Horten, E. W. u. Jaquenoud, A., Helv. chim. Acta 45, 1481 (1960)
- [14] Boissonas, R. A., Guttman, S. u. Jaquenoud, A., Helv. chim. Acta 43, 1481 (1960)
- [15] Konzett, H., Wien. klin. Wschr. 75, 119 (1961)
- [16] Westphal, O. u. Kickhöfen, B., Zschr. Rheumaforschg. 12, 521 (1955)
- [17] Grant, R. u. Whalen, W. J., Amer. J. Physiol. 175, 47 (1953)
- [18] Böhmig, zit. bei Eger

- [19a] Eger, W., Dtsch. med. Wschr. 81, 598 (1956)
 [19b] Eger, W., *Materia med. Nordm.* 15, 373 (1961)
 [19c] Wilhelm, D. L. et al., *Brit. J. exp. Pathol.* 59, 228 (1958)
 [20] Spector, W. G., *Pathol. Bacteriol.* 63, 93 (1951)
 [21] Croxatto, H. u. Croxatto, R., *Science* 95, 101 (1942)
 [22] Mc. Glory, D. H., Olsen, N. S. u. Field, L., *J. biol. Chem.* 219, 299 (1956)
 [23] Ungar, G. u. Mist, S. H., *J. exp. Med.* 90, 59 (1949)
 [25a] Ungar, G. u. Damgaard, E., *Amer. J. Physiol.* 171, 545 (1952)
 [24] Geiger, W. B., *J. Immunology* 68, 11 (1952)
 [25] Inderbitzin, T., *Hautarzt* 8, 496 (1957)
 [26] Brocklehurst, W. E., Humphry, J. H. u. Perry, W. L. M., *J. Physiol.* 129, 205 (1955)
 [27] Arthur, R. P. u. Shelley, B., *Nature* 175, 901 (1955)
 [28] v. Euler, H. u. Heller, L., *Ark. Kemi* 2, 513 (1951)
 [29] Scheiffarth, F. u. Berg, G., *Arzil. Wschr.* 10, 353 (1955)
 [30] MacIntyre, F. C., Roth, L. W. u. Sproull, M., *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 81, 691 (1952)
 [31] Hugues, J. u. Lecomte, J., *Arch. int. Physiol.* 66, 445 (1958)
 [32] Herberts, G., *Acta Soc. med. Upsaliensis* 58, 253 (1953)
 [33] Mosebach, K. O., *Med. Welt* 2381 (1961)
 [34] Gutherz, *Der Partialtod*, Jena (1926)
 [35] Holle, G., *Virchows Arch.* 327, 150 (1955)
 [36] Richterrich, R., *Enzymopathologie*, Berlin-Göttingen-Heidelberg (1958)
 [37] Frunder, H. u. Börnig, H., *Z. physiol. Chem.* 505, 274 (1956)
 [38] Greuer, W., Hess, E. u. Rosteck, I., *Arzneim.-Forsch.* 6, 269 (1956)
 [39] Laskowski, M. u. Laskowski, M., *Advances in Protein-Chemistry* 9, 203 (1954)
 [40] Müller, *Handbuch d. allg. Pathologie* (1953)
 [41] Abderhalden, E., *Die Abwehrfermente*, Dresden und Leipzig (1941)
 [42] Gohrbandt, E. u. Habelmann, G., *Zbl. Chir.* 70, 1350 (1945)
 [43] Habelmann, G., *Noxine in Experiment und Klinik*, Leipzig (1948)
 [44] Zinck, K. H., *Pathologische Anatomie der Verbrennung*, Jena (1940)
 [45] Koslowski, L., *Autolyse-Krankheiten*, Stuttgart (1960)
 [46] Baron, H., *Langenbecks Archiv* 264, 72 (1949)
 [47] Cullumbine, H., Mc. Donald, F. u. Simpson, M. M., *J. Path.* 59, 467 (1947)
 [48] Greuer, W., *Bruns Beitr.* 177, 637 (1948)
 [49] Koslowski, L., *Autolyse-Krankheiten*, Stuttgart (1960)
 [50] Rehn, J., *Arzneim.-Forsch.* 7, 637 (1957)
 [51] Rosenthal, S., Hartney, J. B. u. Spurcien, W. A., *J. am. Med. Ass.* 174, 957 (1960)
 [52] Tonutti, E., *Klin. Wschr.* 569 (1949)
 [53] Greuer, W., Hess, E. u. Rosteck, I., *Arzneim.-Forsch.* 7, 128 (1957)
 [54] Greuer, W., *Zschr. ges. experiment. Med.* 111, 120 (1942)
 [55] Vorlaender, K. O., Fitting, W. u. Gierlich, G., *Klin. Wschr.* 52, 1065 (1954)
 [56] Rosenthal, S., Hartney, J. B. u. Spurcier, W. A., *J. am. Med. Assoc.* 174, 957 (1960)
 [57] Erb, *Zschr. f. Chir.* 218, 108 (1929)
 [58] Marggraf, W., Fürstenberg, H. S. u. Greuer, W., *Langenbecks Archiv f. klin. Chirurgie* 293, 725 (1960)
 [59] Niehans, zit. n. Säker, G., *Münch. med. Wschr.* 96, 737 (1954)
 [60] Pischinger, A., *Die Therapiewoche* 5, 237 (1955)
 [61] Filatow, zit. n. Säker, G., *Münch. med. Wschr.* 96, 737 (1954)
 [62] Guggenheim, M., *Die biogenen Amine*, Basel (1951)
 [63] Hilgenfeld, O., *Hefte z. Unfallheilkunde* 47, 68 (1954)
 [64] Eger, W., *Dtsch. med. Wschr.* 81, 598 (1956)
 [65] Greuer, W., *Arzneim.-Forsch.* 11, 745 (1961)
 [66] Denis, P. S., *Essay sur l'application de la chimie*, Paris Becket (1938)
 [67] Faure, *Arch. gen. Med.* 8, 299 (1856)
 [68] Marbaix u. Denys, zit. n. *Zbl. med. Wiss.* 40 (1890)
 [69] Dastre, A., *Arch. Physiol.* 5, 661 (1895)
 [70] Jacoby, *Z. gerichtl. u. öff. Med.* 3, 434 (1900)
 [71] Delezenne, C. u. Pozerski, C. R., *Soc. biol. (Paris)* 55, 690 (1905)
 [72] Nolf, *Erg. Inn. Med.* 10, 275 (1915)
 [72a] Jochmann, *Zschr. f. ärztl. Fortbildung* 3 (1911)
 [73] Abderhalden, E., *Abwehrfermente*, Dresden u. Leipzig (1941)
 [74] Tillet, W. S. u. Garner, R. L., *J. exp. Med.* 58, 485 (1955)
 [75] Kaplan, M. H. et al., *J. clin. Inv.* 21, 533 (1942)
 [76] Milstone, H., *J. Immunol.* 42, 109 (1941)
 [77] Astrup, T., Alkjaersig, N., *Nature* 169, 514 (1952)
 [78] Biggs, R. u. Mc. Farlane, R. G., *Blood* 3, 1167 (1948)
 [79] Rosemann, M., *Biochem. Z.* 112, 98 (1920)
 [80] Permin, P. M., *Nature* 160, 571 (1947)
 [81] Halse, T., *Die Fibrinolyse*, Aulendorf (1948)
 [82] Owren, P. A., *Amer. J. Med.* 14, 201 (1955)

- [83] Niewiarowski, S., *Nature* 186, 87 (1960)
- [83a] Kline, D. L., *J. Biol. Chem.* 204, 949 (1955)
- [84] Yamamoto, S. et al., *Med. and Biol.* 52, 258 (1959)
- [85] Sherry, S., *J. clin. Invest.* 35, 1054 (1954)
- [86] Niewiarowski, S., *Nature* 186, 87 (1960)
- [87] Hamberg, U., *Biochim. Biophys. Acta* 56, 296 (1959)
- [88] McFarlane, R. G. u. Biggs, R., *Blood* 5, 1167 (1948)
- [89] Schulz, F. H., *Das Fibrinogen*, Leipzig (1956)
- [90] Halse, T., *Fibrinolyse*, Aulendorf (1948)
- [91] Kaula, K. v. u. Schultz, R. L., *Amer. J. clin. Path.* 29, 104 (1958)
- [92] Marx, R. u. Bayerle, H., *Zschr. physiol. Chem.* 285, 215 (1949)
- [93] Blix, S., *Acta med. Scand.* 169, 495 (1961)
- [94] Astrup, T., *Biochem. J.* 50, 5 (1951)
- [95] Speyer, E., *Arzneim.-Forsch.* 5, 509 (1955)
- [96] Hartert, H., *Z. exper. Med.* 117, 189 (1951)
- [97] Deutsch, E., Elsner, P. u. Fischer, M., *Wien. Z. inn. Med.* 41, 457 (1960)
- [98] Fletcher, A. P. u. Alkjaersig, N. et al., *J. am. Med. Assoc.* 172, 912 (1960)
- [99] Norman, P. S., *J. exp. Med.* 106, 425 (1957)
- [100] Lindquist, B. u. Storgards, I., *Acta chem. scand.* 14, 757 (1960)
- [101] Heuson, J. C., *J. Lab. clin. Med.* 54, 284 (1959)
- [102] Remmert, B., *J. Biol. Chem.* 181, 451 (1949)
- [105] Derechin, M., *Biochem. J.* 78, 445 (1961)
- [104] Greuer, W., Hess, E. u. Wesemann, I., unveröffentlichte Ergebnisse
- [105] Troll, W. u. Sherry, S., *J. Biol. Chem.* 215, 881 (1955)
- [106] Schultz, R. L., Moorman, J. A. u. Matoush, L., *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 94, 198 (1957)
- [107] Sarker, N. K., *Nature* 185, 624 (1969)
- [108] Augentstine, L., *Science* 119, 718 (1959)
- [109] Vartio, T. u. Meronen, R., *Ann. Med. exp. Biol. fenn.* 58, 415 (1960)
- [110] Ronwin, E., *Can. J. Biochem. Physiol.* 58, 57 (1960)
- [111] Loomis, E. C. et al., *Arch. Biochem. Biophys.* 12, 1 (1947)
- [112] Cliffton, E. E., *J. Lab. and Clin. Med.* 59, 105 (1952)
- [115] Christensen, L. R. u. McLead, C. M., *J. gen. Physiol.* 28, 559 (1945)
- [114] Grob, D., *J. gen. Physiol.* 26, 405 (1945)
- [114a] Astrup, T., *Acta physiol. scand.* 26, 245 (1952)
- [114b] Duthie, E. S. u. Lorenz, L., *Biochem. J.* 44, 167 (1949)
- [114c] MacFarlane, R. G. u. Filling, J., *Lancet* II, 562 (1946)
- [115] Jacobsson, K., *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 7, Suppl. 14 (1955)
- [116] Rybak, M., *Collect. czechoslow. chem. Commun.* 25, 610 (1960)
- [117] Fletcher, A. P., *Biochem. J.* 56, 677 (1954)
- [118] Vallee, B. L., Coombs, T. L. u. Williams, R., *J. Amer. chem. Soc.* 80, 597 (1958)
- [119] Schierge, M., *Z. ges. Inn. Med.* 11, 799 (1956)
- [120] Fletcher, A. P., Alkjaersig, N. u. Sherry, S., *J. clin. invest.* 58, 1096 (1959)
- [121] Hammarsten, G. u. Jonsson, E., *Acta med. Scand.* 147, 359 (1954)
- [122] Shingleton, W. W., Anlyan, W. G. u. Hart, D., *Ann. Surg.* 156, 578 (1952)
- [123] Greuer, W., Hess, E. u. Wesemann, J., *Arzneim.-Forsch.* 12, 370 (1962)
- [124] Martin, G. J., Bogner, R. L. u. Edelmann, A., *Amer. J. Pharm.* 586 (1957)
- [125] Beller, F. K. u. Nagel, W., *Die Medizinische Welt* 1865 u. 1928 (1960)
- [126] Müllertz, S., *Acta physiol. Scand. Suppl.* 58, 1 (1956)
- [127] Okubu u. Yamakawa, *Tohoku Exp. Med. I*, 83 und 120
- [128] Abe, T. u. Deutsch, E., *Wien. Zschr. Inn. Med.* 40, 52 (1959)
- [129] Sherry, S. u. Alkjaersig, N., *Tromb. Diathes. Haemorrhagica* 1, 264 (1957)
- [150] Astrup, T. u. Stern dorff, I., *Acta physiol. scand.* 57, 40 (1956)
- [151] Astrup, T. u. Perman, P. M., *Nature* 161, 689 (1948)
- [152] Albrechtsen, O. K., *Acta phys. Scand.* 39, 284 (1957); *Brit. J. haem.* 5, 284 (1957)
- [153] Phillips, L., Butler, B. C. u. Taylor, H. C., *Amer. J. Obstetr. Gynecol.* 71, 342 (1956)
- [154] Todd, A. S., *J. Pathol. Bact.* 78, 281 (1959)
- [155] Olesen, E. S., *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 15, 37 (1961)
- [156] Lewis, J. H. u. Ferguson, J. H., *Proc. Soc. exper. Biol. Med.* 78, 184 (1951)
- [157] Coon, W. W. u. Hudson, P. E., *Surg. Gynecol. Obstetr.* 95, 717 (1952)
- [158] Astrup, T. u. Stern dorff, I., *Scand. J. clin. Lab. Invest.* 7, 259 (1955)
- [159] Fonio, A., *Die Medizinische Welt* 31 (1961)
- [140] Kaula, K. v., *Klin. Wschr.* 55, 667 (1957)
- [141] Doleschel, W. u. Auerswald, W., *Wien. med. Wschr.* 111, 506 (1961)
- [142] Tillet, W. S. u. Garner, R. L., *J. exp. Med.* 58, 485 (1955)
- [143] Johnson, A. J. u. Tillet, W. S., *J. exp. Med.* 95, 449 (1952)
- [144] Kowalski, E. et al., *Fol. haematol.* 75, 225 (1957)
- [145] Deutsch, E., *Schweiz. med. Wschr.* 90, 1252 (1960)
- [146] Rossioleck, H., *Klin. Wschr.* 39, 440 (1961)
- [147] Fletcher, A. P., *Biochem. J.* 56, 677 (1954)

- [148] Kline, D. L., J. Biol. Chem. 204, 949 (1955)
- [149] Lewis, J. u. Ferguson, J. H., Proc. Soc. exper. Biol. Med. 78, 184 (1951)
- [150] Astrup, T. et al., Acta phys. Scand. 21, 238 (1950)
- [151] Eichenberger, E. et al., Schweiz. med. Wschr. 85, 1190 (1955)
- [152] Beller, F. K. u. Sellin, D., Arzneim.-Forsch. 10, 758 (1960)
- [153] Stüttgen, G., Hofmann, N. u. Simmich, W., Klin. Wschr. 35, 1168 (1957)
- [154] Beller, F. K. u. Schumacher, G., Dtsch. med. Wschr. 82, 202 (1957)
- [155] Beller, F. K. u. Nagel, W., Die Med. Welt 1865 (1960)
- [156] Murray, M., Amer. J. clin. Path. 51, 107 (1959)
- [157] Innerfield, I., J. Am. Med. Assoc. 152, 597 (1953)
- [158] Ambrus, J., Bach, L. et al., Circulation Research 4, 450 (1956)
- [159] Gross, R. u. Holemanns, R., Klin. Wschr. 38, 999 (1960)
- [160] Sherry, S., Tirchonen, A., Hesman, L. G. et al., J. clin. invest. 33, 1505 (1954)
- [161] Alkjaersig, N., Fletcher, A. u. Sherry, S., J. biol. Chem. 235, 81 (1958)
- [162] Kaulla, K. v., Klin. Wschr. 35, 667 (1957); Wien. Z. Inn. Med. 55, 529 (1952)
- [163] Kwaan, H. C. u. Mc. Fadzean, A. J. S., Clin. Sci. 16, 235 (1957)
- [164] Weiner, M., Redish, W., Steele, J. M., Proc. Soc. exper. Biol. Med. 98, 755 (1958)
- [165] Beller, F. K. u. Sellin, D., Arzneim.-Forsch. 10, 758 (1960)
- [166] Menighini, P., Acta Haemat. 19, 65 (1958)
- [167] Hörder, M. H. u. Kickhöfen, G., Klin. Wschr. 36, 164 (1958)
- [168] Stamm, H. u. Eichenberger, E., Geb. Frauenh. 4, 451 (1958)
- [169] Deutsch, E., Elsner, P. u. Kratochvil, A., Wien. klin. Wschr. 71, 586 (1959)
- [170] Shulman, N. R., Z. exper. Med. 95, 571 (1952)
- [171] Phillips, L., Butler, B. u. Taylor, H. C., Amer. J. Obstetr. Gynecol. 71, 542 (1956)
- [172] Ferrari, zit. n. Jürgens
- [173] Eisen, V. u. Keele, C. A., J. Physiol. 150, 21 (1960)
- [174] Hamberg, U., Biodim. biophys. Acta 56, 296 (1959)
- [175] Marggraf, W., Fürstenberg, H. S. u. Greuer, W., Langenbecks Arch. klin. Chir. 295, 725 (1960)
- [176] Yamamoto, S. et al., Med. and Biol. 52, 258 (1959)
- [177] White, W. T. u. Gross, A. M., J. Amer. chem. Soc. 79, 1141 (1957)
- [178] Sarker, N., Nature 189, 929 (1961)
- [179] Greig, H. B., Lancet 11, 16 (1956)
- [180] Fearnley, G. et al., Cancet 186 (1960)
- [181] Felix, K., Dtsch. med. Wschr. 82, 697 (1957)
- [182] Kaulla, K. v., Swan, H. u. Kaulla, E. v., Klin. Wschr. 36, 1050 (1958)
- [183] Wassermann, A. E., Proc. Soc. exp. Biol. Med. 80, 582 (1952)
- [184] Ham, W. E. u. Sandstedt, R. M., J. biol. Chem. 154, 505 (1944)
- [185] Spaet, T. H. u. Kropatkin, M., Proc. Soc. exp. Biol. Med. 95, 492 (1957)
- [186] Glendenning, M. B. u. Page, E. W., J. clin. Invest. 30, 1298 (1951)
- [187] Alkjaersig, N., Fletcher, A. P. u. Sherry, S., J. biol. Chem. 254, 832 (1959)
- [188] Nilsson, M., Sjoerdsma, A. u. Waldenström, J., Lancet I, 1522 (1960)
- [189] Andersson, L. u. Nilsson, M., Acta Chir. Scand. 121, 291 (1961)
- [190] Blix, S., Acta med. Scand. 169, 71 (1961)
- [191] Spinck, W. u. Vick, J. A., Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 106, 242 (1961)
- [192] Beck, I. I. et al., Canad. J. Biochem. Physiol. 38, 25 (1960)
- [193] Mootse, Med. Welt 1175 (1960)
- [194] Kowalski, E., New Blood clotting factors, Schattauer, Stuttgart (1960)
- [195] Norman, P. S., J. exp. Med. 108, 55 (1958)
- [196] Strässle, R., Schweiz. med. Wschr. 90, 1249 (1960)
- [197] Mirsky, A. u. Perisutti, G., J. biol. Chem. 228, 77 (1957)
- [198] Hladovec, J. u. Mansfeld, V., ges. inn. Med. 15, 512 (1960)
- [199] Werle, E., Tauber, K., Hartenbach, W. u. Forell, M. M., Münch. med. Wschr. 100, 1265 (1958)
- [199a] Kraut, H. u. Körbel-Enkhardt, R., Festschrift, Frey, E. K., Thieme, Stuttgart (1958)
- [200] Streichele, F. u. Herschlein, H. J., Med. Welt 2170 (1961)
- [201] Nardi, G. L., J. Lab. clin. Med. 52, 66 (1958)
- [201a] Bridgewater, A. B. u. Necheles, H., Proc. Soc. exp. Biol. Med. 95, 84 (1957)
- [201b] Homer, G. u. Zipf, E., Amer. J. clin. Path. 54, 99 (1960)
- [202] Marggraf, W., persönliche Mitteilungen
- [203] Weiss, A. G., Hollender, L., Adloff, M., Academie de Chir. 85, 664 (1960)
- [204] Asang, E., Arch. klin. Chir. 294, 305 (1960)
- [205] Cramer, W. u. Seeliger, F. G., Zbl. Chir. 86, 914 (1961)
- [206] Thies, H. A., Postoperative Fibrinolyse, Leipzig (1960)
- [207] Roemer, H. u. Beller, P. U., Geburtshilfe u. Frauenheilkd. 16, 1 (1956)
- [208] Kaulla, K. v. u. Henkel, W., Klin. Wschr. 31, 40 (1953)
- [209] Winckelmann, G. u. Overbeck, W., Klin. Wschr. 39, 555 (1961)
- [210] Moser, K., Angiology 10, 519 (1959)
- [211] Sheffer, A. L., Lisker, S. u. Nenir, P., Angiology 12, 165 (1961)
- [212] Rossolleck, H., Med. Welt 2114 (1961)
- [213] Fletcher, A. P., Alkjaersig, N., Sawyer, W. D. u. Sherry, S., J. Am. Med. Ass. 172, 912 (1960)

- [214] Gross, R., Haril, W., Kloss, G. u. Rahn, B., Dtsch. med. Wschr. 85, 2129 (1960)
- [215] Deutsch, E. u. Fischer, M., Verhdlg. Dtsch. Ges. Innere Med. 66 (1960)
- [216] Kahn, D., Starhev, A. u. Deutsch, E., Wien. Klin. Wschr. 73, 677 (1961)
- [217] Marx, R., Arzneim.-Forsch. 6, 667 (1956)
- [218] Egli, H. u. Klensch, H., Med. Welt 2108 (1961)
- [219] Innerfield, I., Surgery 59, 406 (1956)
- [220] Adamkiewicz, V. W., Rice, W. B. u. Coll, J. D., Can. J. Biochem. Physiol. 33, 332 (1955)
- [221] Seligman, B., Angiology 6, 208 (1955)
- [222] Miller, J. M., Postgraduate Med. 19, 16 (1956)
- [225] Silbert, N. E., Dis. Chest 29, 520 (1956)
- [224] Shubin, H., Sherson, J. S. u. Weissmann, D., Wiener Zschr. Inn. Med. 41, 485 (1960)
- [225] Martin, E. J. u. Brendel, R., Amer. J. Pharm. Sci. 127, 125 (1955)
- [226] Matscher, R. u. Lupo, C., Boll. Soc. ital. Biol. sperim. 34, 567 (1958)
- [227] Dufourmentel, C., Mouly, R. u. Préaux, J., La presse Méd. 68, 215 (1960)
- [228] Barcelo, P., Rev. Rhumatisme 25, 862 (1956)
- [229] Cooper, W. M., Angiology 11, 550 (1960)
- [230] Morani, A. P., Serlin, O. u. Kurz, R., J. Intern. Coll. Surg. 34, 709 (1960)
- [231] Schostock, P. u. Walther, D., Mschr. Unfallheilk. 63, 465 (1960)
- [232] Shubin, H., Sherson, J. S. u. Weissmann, D., Wien. Zschr. Inn. Med. 41, 485 (1960)
- [232a] Sans Sola, L. u. Barcelo, P., Rev. Esp. Reumat. 7, 455 (1956)
- [235] Dungere, C. v., Münch. med. Wschr. 15, 1039 (1898)
- [234] Brieger, L. u. Trebing, J., Berl. klin. Wschr. 45, 1041 (1908)
- [235] Knüchel, F. u. Knüchel, W., Arztl. Forsch. 8, 236 (1954)
- [236] Jochmann, Dtsch. med. Wschr. 35, 1869 (1909)
- [237] Braunstein, Dtsch. med. Wschr. 35, 573 (1909)
- [238] Shulman, N. R., J. exp. Med. 95, 571 (1932)
- [239] Jobling, J. W. u. Petersen, W. E., J. exper. Med. 19, 480 (1914)
- [240] Duthie, E. S. u. Lorenz, L., Biochem. J. 44, 167 (1949)
- [241] Waldvogel, J. u. Schmitt, L. H., Cancer Res. 10, 371 (1950)
- [242] Coker, H., Ann. Rheumat. Dis. 8, 125 (1949)
- [245] Kaiser, E. u. Pantlitschko, M., Klin. Med. 8, 179 (1953)
- [244] Bürger, M. u. Grauhan, M., Klin. Wschr. 6, 1716 (1921)
- [245] Meyers, B. u. Riley, I., J. Lab. clin. Med. 378 (1957)
- [246] Jacobsson, K., Scand. J. clin. Invest. 7, 55 (1955)
- [246a] Camerada, P., Congiu, M. u. Leo, P., Boll. Soc. ital. Biol. sperim. 35, 1370 (1959)
- [247] Schulz, F. H. u. Knobloch, H., Münch. med. Wschr. 96, 1226 (1954)
- [248] Chalnot, P. et al., Rev. d'Hematol. 7, 25 (1952)
- [248a] Ratnoff, O. D., J. clin. Invest. 31, 521 (1952)
- [249] Kaeser, Geburtsh. Frauenheilkd. 12, 10 (1952)
- [250] Scott, A. et al., Ann. Surg. 146, 124 (1957)
- [251] Battle, R. et al., Sang 27, 80 (1956)
- [252] Serafini, M., Progresso Med. 9, 714 (1955)
- [255] Marggraf, W., Hefte z. Unfallheilkd. 66, 258 (1960)
- [254] Tagnon, H. J., Acta clin. Belg. 2, 99 (1954)
- [255] Soulier, J. P. et al., Rev. d'Hematolog. 7, 48 (1952)
- [256] Walker, W. u. Laforet, E. G., J. Thorac. Surg. 32, 548 (1956)
- [256a] Ollendorf, P. et al., Acta chir. Scand. 122, 217 (1961)
- [257] Stefanini, H. et al., Zschr. f. Urol. 52, 735 (1959)
- [258] Jürgens, J. u. Beller, F. K., Klin. Methoden der Blutgerinnungsanalyse, Stuttgart (1959)

Anhang

- [1] Abderhalden, E., Die Abwehrfermente, Dresden und Leipzig (1941)
- [2] Hoar, C. S. u. Browning, J. R., New Engl. J. Med. 255, 153 (1956)
- [3] Fucik, M., Ronsky, R. u. Skala, I., Gastroenterol. 93, 79 (1960)
- [4] Hirschowitz, B. I., Streeten, D. H. u. Pollard, H. M., Endocrinology 59, 419 (1956)
- [5] Ronsky, R. et al., Gastroenterol. 91, 71 (1959)
- [6] Kowalewski, K., Norvell, S. T. u. MacKenzie, W. C., Canad. J. Biochem. Physiol. 34, 244 (1956)
- [7] Lomeo, G. u. de Bonis, P., Patol. Sperim. 45, 265 (1957)
- [8] Fleisher, G. A., Arch. Biochem. 61, 119 (1956)
- [9] Stern, K., Cullen, A. M. u. Barber, V. T., J. clin. Invest. 28, 419 (1949)
- [10] Waldschmidt-Leitz, E. u. Keller, L., Z. physiol. Chem. 309, 228 (1957)
- [11] Schierge, M., Zschr. ges. inn. Med. 14, 450 (1959)
- [12] Johnston, J. M. u. Wiggans, D. S., Arch. Biochem. Biophys. 87, 167 (1960)
- [12a] Haschen, R. J., Klin. Wschr. 39, 431 (1961)
- [13] Brücke, E., S. B. Akad. Wiss. Math. naturwiss. Klasse 45, 601 (1861)
- [14] Westphal, O., Lüderitz, O. u. Keiderling, W., Zschr. Naturforschg. 26, 309 (1951)

- [15] Janowitz, P. u. Hollander, F., J. appl. Physiol. 4, 55 (1951)
- [16] Müller, W. A., Dtsch. med. Wschr. 84, 592 (1959)
- [16a] Tobler, H., Gynaecologica 139, 105 (1955)
- [16b] Vorlaender, K. O., Böhm, P. u. Haastert, S., Klin. Wschr. 32, 754 (1954)
- [16c] Aitken, M. A., Spray, G. H. u. Walters, G., Clin. Science 15, 119 (1954)
- [17] Strehler, E., Schweiz. med. Wschr. 84, 99 (1954)
- [18] Heinkel, K. u. Breining, H., Gastroenterol. 91, 285 (1959)
- [19] Levy, A. H. u. Levine, S., Gastroenterol. 30, 270 (1956)
- [20] Weißbecker, L., Medizinische 699 (1958)
- [21] Knüchel, F., Medizinische 699 (1958)
- [22] Willstätter, R. u. Bamann, E., Z. physiol. Chem. 180, 127 (1929)
- [23] Buchs, S., Die Biologie des Magenkathepsins, Karger Basel (1947)
- [25a] Freudenberg, E., Enzymologia 8, 585 (1940)
- [24] Merten, R., Fetscher, W. u. Spiegelhoff, W., Z. klin. Med. 154, 55 (1956)
- [25] Müting, D. u. Langhof, H., Klin. Wschr. 32, 229 (1954)
- [26] Bendersky, J., Virchows Arch. path. Anat. 121, 554 (1890)
- [27] Matthes, zit. b. Brodzki
- [28] Brodzki, J., Zschr. klin. Med. 65, 537 (1907)
- [29] Abderhalden, E., Schweiz. med. Wschr. 47 (1946)
- [30] MacFarlane, R. G. u. Pilling, J., Nature 159, 779 (1947)
- [31] Bjerrehus, I., Scand. J. clin. Lab. Invest. 4, 179 (1952)
- [32] Ploug, J. u. Kjeldgaard, Arch. Biochem. Biophys. 62, 500 (1956)
- [33] Mohler, S. R., Celander, D. R. u. Guest, M. M., Amer. J. Physiol. 192, 186 (1958)
- [34] Astrup, T. u. Sterndorf, I., Scand. J. clin. Lab. Invest. 7, 259 (1955)
- [35] Doleschel, W. u. Auerswald, W., Wien. Zschr. inn. Med. 41 (1960)
- [36] Astrup, T. u. Steinhoff, I., Acta physiol. Scand. 37, 40 (1956); 56, 250 (1956)
- [37] Hüfner, J., prakt. Chem. 5, 372 (1872)
- [38] Willstätter, R., Bamann, E. u. Rohdewald, U., Z. physiol. Chem. 186, 85 (1929)
- [39] Voss, O., Z. physiol. Chem. 197, 55 (1951)
- [40] Weinmann, J., Zschr. Stomatologie 1 (1956)
- [40a] Koelker, zit. nach Eggers-Lura
- [40b] Eggers-Lura, H., Die Enzyme des Speichels, Hanser, München (1949)
- [41] Schatz, A., Martin, J. u. Karlson, K. E., Zahnärztl. Rdsch. 65, 349 (1956)
- [42] Wandelt, S., Dtsch. Zahnärztl. 14, 1255 (1959)
- [43] Vartio, T. u. Vuopio, P., Ann. Med. Exper. Fenn. 56, 278 (1958)
- [44] Chapman, L. F. u. Wolff, H., Arch. int. Med. 105, 86 (1959)
- [45] Rocha e Silva, M., Polypeptides, Oxford-London-New York (1960)
- [46] Otto, J. u. Hänel, R., Klin. Mbl. Augenheilk. 137, 286 (1960)
- [47] Storm, O., Scand. J. Clin. Lab. Invest. 7, 55 (1955)

E. Die lokale Therapie mit proteolytischen Enzymen

Medizinhistorische Vorbemerkungen

Die im ersten Abschnitt beschriebene enzymatische Leistungsfähigkeit des Trypsins und anderer Proteinasen legte den Gedanken nahe, mit Nekrosen und Fibrinbildung verbundene Krankheitsprozesse mit p. E. zu behandeln. Eine Voraussetzung für diese lokale Therapie mit p. E. ist die Zugänglichkeit von außen. Bei oberflächlichen Prozessen an Haut und Schleimhaut, bei Fisteln, in der Harnblase und in Körperhöhlen bestehen für eine lokale Applikation keine Schwierigkeiten. Darüber hinaus erschließt die moderne Aerosoltherapie für die p. E. praktisch den gesamten Atmungstrakt einschließlich der Kavernen. Verfolgt man die Entwicklung der proteolytischen Lokaltherapie medizinhistorisch, so stößt man auf die interessante Tatsache, daß pflanzliche Proteinase schon seit langer Zeit von Naturvölkern hierfür benutzt werden. Die lokale Enzymtherapie läßt sich sogar bis in biblische Zeiten zurückverfolgen: „*Jesaja sagte: Nimm ein Bündel von Feigen. — Er legte die Feigen auf das Geschwür und Hesekia erholte sich.*“ (II. Könige, Kap. 20, Vers. 7). 1859 berichtete F. Banniss über die Versuche von Hunter [1], Wundschorfe mittels Pankreaspreßsaft zu beseitigen. In der Arzneiverordnungslehre von Waldenburg u. Simon hatte 1877 Schiff [2] eine extraenterale Anwendung von p. E. empfohlen. Mit diesen Vorschlägen wurde das Prinzip der Verdauung von Eiweiß außerhalb des Magen-Darmkanals an solchen Stellen des Körpers zur Anwendung gebracht, an denen das Eiweiß abgestorbenen Gewebes beseitigt werden sollte. Nach Schiff's Erfahrungen wurden durch Pankreatin, ein Enzymgemisch aus Pankreasgewebe, im Gegensatz zum Pepsin die Gefäße geschont. Schiff schlug vor, das Pankreatin zur örtlichen Bepinselung oder zum Aufstreuen bei diphtherischen und „croupösen“ Geschwüren, aber auch zur Lösung von Pseudomembranen mittels Inhalation zu gebrauchen. Danach ist das Jahr 1859 als das Geburtsjahr der lokalen Enzymtherapie zu betrachten, die jetzt also auf ein über hundertjähriges Bestehen zurückblicken kann. Der Vorschlag Schiff's ist um so höher zu bewerten, als damals noch nicht einmal die Funktion der p. E. in den Leukozyten des Eiters bekannt war. Erst 1888 wurde dies von Friedrich Müller entdeckt: seine Arbeitsergebnisse wurden um die Jahrhundertwende von Jochmann u. a. [3] erweitert. Das Vorkommen von p. E. in den weißen Blutkörperchen und deren regelmäßige Anwesenheit bei allen Prozessen intravitalen Gewebstodes ließen vermuten, daß diesen Enzymen eine wichtige biologische Aufgabe bei der Demarkation von Gewebnekrosen zukommt. Wesentlich unter dem Eindruck dieser Forschungsergebnisse wurde nun eine lokale Therapie mit p. E. aufgebaut. Zunächst hatte Beard [4] an Mäusen mit Jansen-tumoren die tumorreduzierende Wirkung des Trypsins feststellen können, und Blumenthal [5] fand in vitro eine vorzugsweise Einwirkung von Trypsin auf Tumorgewebe. Shaw u. Mackenzie [6] gaben 1906 eine „Krebskur“ an, bei der den Kranken eine Trypsin-Glycerinlösung von Armour peroral gegeben und gleichzeitig subcutan in das dem Tumor benachbarte gesunde Gewebe injiziert wurde. Anfangserfolge fanden große Beachtung, wie aus der großen Zahl der nun folgenden Publikationen hervorgeht. Berichte über Mißerfolge überwogen jedoch bei weitem (v. Leyden u. a. [7]). Bereits nach wenigen Jahren wurden diese therapeutischen Versuche wieder verlassen. Es ist als Anachronismus zu betrachten, wenn jetzt, 40 Jahre später, diese alten Experimente eine Wiederaufnahme erfahren. Das oben berichtete Fiasko der Carcinomtherapie

verhinderte nicht eine Wiederholung der Trypsinbehandlung, wengleich jetzt mit sterilen Präparaten gearbeitet wird. Die Vorstellungen, die hierzu von Gaschler [8] geäußert werden, lassen erkennen, daß dabei die Erkenntnisse der modernen Enzymologie keine Berücksichtigung fanden. Charakteristisch ist folgender Satz: „Dagegen kann die Krankheit Krebs nur dann auftreten, wenn ein Mangel an proteolytischen Fermenten vorhanden ist, da im gesunden Organismus gebildete Krebszellen sofort der Auflösung verfallen.“ Der erste Irrtum besteht darin, daß im Serum Krebskranker angeblich ein Mangel an p. E. bestehen soll. In umfangreichen Untersuchungen zusammen mit E. Schneider [9] konnten wir feststellen, daß auch bei fortgeschrittenen Krebsformen die Höhe des Plasminogenspiegels nicht von der Norm abweicht. Weiterhin ist die Vorstellung nicht zutreffend, die im Blut normaler Menschen vorkommenden p. E. seien aktiv und könnten sich ohne weiteres enzymatisch auswirken. Aber auch wenn freie, aktive p. E. im Normalblut vorhanden wären, könnten diese lebende Krebszellen ebenso wenig abbauen, wie andere lebende Zellen, z. B. Leukozyten. Nach unseren Kenntnissen über die im letzten Jahrzehnt vorgenommenen therapeutischen Versuche, Carcinome mit lokalen Trypsingaben zu behandeln, wurde lebendes Krebsgewebe nie abgebaut, sondern nur totes, nekrotisches Gewebe. Die von Gaschler empfohlenen intramuskulären Trypsininjektionen werden vom Trypsininhibitor des Serums inhibiert. Es wird keine Aktivierung von Plasminogen herbeigeführt. Diese Therapie dürfte nur einen antiphlogistischen Charakter besitzen. — Das Interesse an einer extraenteralen Anwendung von p. E. war geweckt, und bereits 1908 wies Kolarczek [10] darauf hin, daß im tuberkulösen Eiter regelmäßig p. E. fehlen; er schlug vor, dem tuberkulösen Gewebe „Leukozytenfermente“ zuzuführen. Noch im gleichen Jahr beschrieben Jochmann [11] und Baetzner [12] die günstige Wirkung von Trypsin auf Drüsentuberkulose; Müller u. Peiser [13] bestätigten diese Ergebnisse. Damit war ein neues Indikationsgebiet für die lokale Trypsintherapie erschlossen, und in den folgenden Jahren wurde von zahlreichen Autoren über die erfolgreiche Anwendung des Trypsins bei kalten Abszessen, Lymphdrüsentuberkulose, Weichteilgeschwüren, Sehnenscheidenentzündungen und Hygromen berichtet. Nachteile des Verfahrens wurden von v. Bergmann [14] u. Sohler [15] beschrieben, und als ein Todesfall an Tetanus nach Anwendung eines unsterilen Trypsinpräparates bekannt wurde, trat eine starke Zurückhaltung gegenüber dieser neuen Therapierichtung ein. Im gleichen Sinne wirkte eine Arbeit von L. Kirchheim [16] „Über die Giftwirkung des Trypsins und seine Fähigkeit, lebendes Gewebe zu verdauen.“ Die mangelhafte Sterilität der damals zur Verfügung stehenden Trypsinpräparate wurde von Fr. Müller u. Pinkus [17] mit den folgenden Worten gekennzeichnet. . . . *Noch viel schlimmer steht es mit der Sterilität solcher Präparate; manche von ihnen, wenn nicht die meisten können an Bakterienreichtum mit dem Kot konkurrieren . . . , kein Wunder, daß solche Ungehörigkeiten den Kliniker immer wieder von einer weiteren Verwendung der Trypsinpräparate am Krankenbett abschrecken.*“

Die Wichtigkeit der sterilen Herstellung von Trypsinpräparaten war den Herstellern zwar bekannt, mit den damals gegebenen pharmazeutischen Mitteln und Methoden jedoch nicht realisierbar.

Bei einem Überblick über die einschlägige Literatur der damaligen Zeit muß das genannte Zitat von Fr. Müller u. Pinkus als Schlußstrich unter die erste Periode der lokalen Enzymtherapie betrachtet werden. In diesem Zeitabschnitt war immerhin unter Beweis gestellt worden, daß eine extraenterale Anwendung von p. E. bei einer Reihe von Indikationen Erfolg verspricht. Aber auch die Grenzen dieser Behandlungsmethode

waren sichtbar geworden. Der Vorwurf der Unsterilität richtete sich zwar nicht gegen das Prinzip der Methode, war aber immerhin so schwerwiegend, daß er genügte, um etwa 50 Jahre lang eine lokale Trypsintherapie im wässrigen Milieu zu unterbinden. Lediglich in der Form von Salben und Pudern mit Trypsinzusatz wurde in den nächsten Jahrzehnten diese Therapierichtung mit geringen Ergebnissen weiter zur Anwendung gebracht.

Nach dem ersten Weltkrieg wurde vorübergehend die lokale Therapie mit Pepsin diskutiert. U n n a [18] hatte die Aufweichung von Narbenkeloiden mit Pepsin-Salzsäurelösungen empfohlen, und J e n c k e l [19] konnte wenig später über die Fistelbehandlung mit diesem Präparat berichten. P a y r [20] injizierte eine Pepsin-Pregl-Lösung in inoperable Tumoren, ohne mehr als einen symptomatischen Erfolg zu erzielen. Von H e r m a n n s d o r f e r [21] wurde dieses Verfahren zur Behandlung von Pleuraempyemen herangezogen. Das hierbei notwendige viel zu saure pH-Milieu sowie die eingengte enzymatische Leistungsfähigkeit des Pepsins beschränkte die extragastrale Anwendung dieses Enzyms auf diese wenigen Versuche. Weit aussichtsreicher schien zunächst ein von Z e i s s l e r [22] gemachter Vorschlag zu sein, bakterielle Proteinase therapeutisch zu verwenden. Es handelte sich dabei um die an Schlemmkreide fixierten Sporen des *Bac. putrific. verrucosus*, die als Preßlinge in Stäbchenform in Fisteln eingebracht wurden. In einem durch Luftabschluß erzeugten anaeroben Milieu entwickelte sich sodann eine reichliche Bakterienflora, deren p. E. nun an Ort und Stelle Weichteilsequester auflösten. Von B u m m, L o o s e, S e e f i s c h, P h i l i p p u. R a p p e r t [23—25d] wurden zufriedenstellende Ergebnisse bei entsprechenden Indikationen mitgeteilt; die Notwendigkeit des absoluten Luftabschlusses hat aus anwendungstechnischen Schwierigkeiten dieses feindurchdachte Verfahren wieder in Vergessenheit geraten lassen.

Diese therapeutischen Versuche kennzeichnen das unverminderte Interesse an einer lokalen Therapie mit p. E., das durch die nur sehr bescheiden wirksamen Trypsin-Salben und Puder nicht befriedigt werden konnte. Immerhin beschrieben in den Jahren zwischen 1920 und 1955 verschiedene Autoren [24, 25] ihre Erfahrungen mit derartigen Präparaten bei *Ulceracruis*, *Acne necroticans*, *Decubitus* und Verbrennungen. Therapeutisches Neuland beschritt I l l i g [26], der Trypsinsalben bei Hornhautgeschwüren erfolgreich anwendete. Allen diesen therapeutischen Versuchen kommt mindestens das Verdienst zu, daß die Möglichkeit einer lokalen Therapie mit p. E. nicht völlig in Vergessenheit geriet. Es bedurfte des einschneidenden Ereignisses des zweiten Weltkrieges, um die noch ungenutzten Möglichkeiten der lokalen Enzymtherapie voll auszunutzen und eine zweite Periode dieser Therapierichtung einzuleiten. Zu diesem Zeitpunkt stellten die zahlreichen schweren Verbrennungen ein besonderes therapeutisches Problem dar. Die Beseitigung der Verbrennungsnekrosen auf chirurgischem Wege war bei der Schwere des Zustandsbildes praktisch nicht durchzuführen. Andere Methoden waren wenig erfolgreich. Der Gedanke, Trypsinlösungen unter physiologischen Bedingungen (wäßriges Milieu, optimale pH-Einstellung) auf hitzecoaguliertes Gewebe einwirken zu lassen, lag um so näher, als auch *in vitro* eine Auflösung hitzecoagulierter Schweinehaut mit Trypsinlösung leicht zu erreichen ist. Enzyme mit einem vom Neutralpunkt wesentlich abweichenden pH-Optimum waren nicht in Betracht zu ziehen, zumal die meist benachbart liegenden zweitgradigen Verbrennungsflächen außerordentlich schmerzempfindlich gegen saure pH-Werte sind. Somit war Trypsin an erster Stelle zu berücksichtigen. Weitere Voraussetzungen für eine rationelle lokale Enzymtherapie ergaben sich

neben der Notwendigkeit der Sterilität aus neuen Erkenntnissen. Die gleichzeitige Einwirkung von Inhibitoren mußte vermieden werden. Das Enzym mußte in Lösung stabiler sein, als dies bislang der Fall war, und es war im bereits voll aktivierten Zustand zu applizieren. Besonders wichtig erschien jedoch eine aus der bakteriologischen Praxis übernommene Erkenntnis. Es hatte sich nämlich herausgestellt, daß durch Verwendung einer mit Trypsin aufgeschlossenen Nährbouillon das Bakterienwachstum bedeutend verstärkt wird. Ein ähnliches Bild ergab sich auch bei einer lokalen Trypsintherapie, wenn nekrotisches Gewebe bis zu den kleinsten Abbaustufen zerschlagen wurde. Die klinische Gefahr einer Verstärkung des Bakterienwachstums und gegebenenfalls einer Invasion pathogener Keime in den bereits abwehrschwachen Organismus mußte durch eine mit der Enzymbehandlung kombinierte sicher antibakterielle Komponente vermieden werden. Speyer [27] konnte dies experimentell bestätigen. Neben anderen Substanzen fand sich vor allen Dingen im Penicillin ein hierfür gut geeignetes Mittel; Trypsin und Penicillin beeinträchtigen sich nicht gegenseitig (Greuer u. Junghänel [28], Crone-Münzebrock [29]). Seit 1944 wurden in der Göttinger Chirurgischen Universitäts-Klinik Nekrosen bei Verbrennungen durch Applikationen von feuchten Verbänden mit Trypsin, später durch Gebrauch eines trypsinhaltigen Tylose-Gels in 6—10 Tagen abgedaut [50—55]. Die jetzt übliche Behandlungstechnik wird an anderer Stelle behandelt. Die Ergebnisse dieser Behandlungsmethode bestehen in einer schnelleren Epithelisierung und deutlichen Abkürzung der Behandlungszeiten sowie guten kosmetischen wie funktionellen Erfolgen. Spätere Transplantationen waren weitaus seltener notwendig, als bei anderen Methoden. Nach diesen ermutigenden Ergebnissen wurden auch andere Erkrankungen einer Behandlung mit Trypsin zugeführt, so von Loenneken [54] Decubitalgeschwüre, Ulcera cruris und Empyemresthöhlen. Wichtig war dabei die Feststellung dieses Autors, daß die Abdaunungszeit an Nekroseschichten sehr konstant war und für Muskeln sowie Subkutangewebe 0,8 bis 1 mm, für Haut 0,4 bis 0,6 mm in 24 Stunden beträgt. Ein weites Indikationsgebiet wurde von Klüppelberg [55] und Wolf [56] erschlossen, die bei tuberkulösen Empyemen Trypsinlösungen mit Tuberkulostatika instillierten. Neben dem lokalen Befund wurde auch das Allgemeinbefinden günstig beeinflusst.

Parallel zu dieser Renaissance der lokalen Therapie mit Trypsin wurde von Tillet u. Mitarb. [57] ein sehr gut durchdachtes Behandlungsprinzip realisiert, bei dem das Plasminogen des Serums durch eine aus Streptokokken gewonnene Kinase aktiviert und zu einer lokalen Enzymtherapie herangezogen wird. Tillet u. Garner hatten bereits 1935 die Beobachtung gemacht, daß bestimmte Stämme von hämolytischen Streptokokken Fibringerinnsel im Serum oder Blut aufzulösen vermögen. Der genaue Mechanismus dieses Vorgangs wurde später von Milston [58] sowie von Tillet, Sherry u. Christensen [59] geklärt. Bei Arbeiten mit dem hämolytischen Streptokokkenstamm H 46 A der Lancefield-Gruppe C wurde eine als Streptokinase bezeichnete Substanz isoliert, die in der Lage ist, körpereigenes Plasminogen zu Plasmin zu aktivieren. Damit war die Möglichkeit gegeben, das im Organismus vorhandene Plasminogen überall dort enzymatisch wirksam zu machen, wo Serum bzw. seröse Exsudate zugegen waren. Das entstandene Plasmin ist in der Lage, u. a. Fibrin aufzulösen, das bei Krankheitsprozessen entstanden war und den Heilungsvorgang stört. Als Endprodukte der enzymatischen Aufschließung wurden dabei von Pflanz u. Harlacher [40] zu 90% Eiweißkörper, zu 10% Rest-N-Produkte angegeben. Dagegen erfolgt nach Tillet u. Sherry der Abbau bis zu den Aminosäuren. Sherry fand weiter, daß Plasmin auch auf

Casein einwirkt. Neben der Streptokinase fand sich in den gleichen Streptokokken ein Enzym, das in der Lage ist, hochpolymere Zelltrümmer aus Desoxyribonucleoprotein und Desoxyribonucleinsäure z. B. in Exsudaten zu verflüssigen. Die entstehenden Abbauprodukte wie Purinbasen und Nucleoside sind weit weniger viscos als das Ausgangssubstrat und gestatten eine leichte Entfernung. In praxi wird fast stets ein Gemisch von Streptokinase (SK) und dem Streptodornase genannten Enzym (SD) im Verhältnis 4:1 benutzt. Damit waren grundsätzlich neue Möglichkeiten einer enzymatischen Auflösung von Fibringerinnseln, Zelltrümmern und Blutkoagula gegeben. Von Tillet u. Sherry [41] wurde 1949 über die ersten klinischen Erfolge einer Behandlung von Pleuraexsudaten mit SK-SD berichtet. In den folgenden Jahren schälten sich der Indikationsbereich und die Leistungsfähigkeit des Verfahrens heraus [42]. Die Möglichkeit einer Behandlung tuberkulöser Abszesse wurde durch die Instillation von SK-SD mittels Drainage nach Miller [43] wesentlich verbessert. Mit diesem Präparat wurden günstige Erfahrungen bei der Behandlung von Weichteiltuberkulose gewonnen. Der Inhalt unspezifischer subphrenischer, pulmonaler und pararektaler Abszesse wurde alsbald verflüssigt (A die u. Childress [44]). Weiterhin wurde SK-SD zur unterstützenden Behandlung der Osteomyelitis und Sinusitis herangezogen. Miller u. Mitarb. [45] benutzten dieses Präparat auch bei Aktinomykose, Gangrän, infizierten Amputationsstümpfen, Rectalfisteln, Otitis media, infizierten Wunden und Ulcera cruris. Die Ergebnisse dieser Autoren bei Gangrän waren unzureichend. Bei osteomyelitischen Resthöhlen konnte Halse eine fermentative Dekortikation erreichen. Auch bei eitriger Bronchitis und Bronchiektasien sind diese Enzyme angewendet worden. Muenster u. Flance [46] haben intrabronchiale Instillationen bei ungelöster Pneumonie empfohlen. Ausgehend von den guten Ergebnissen, die bei der enzymatischen Therapie von Blutgerinnseln in der Lungenchirurgie gewonnen wurden, brachte Bellier [47] dieses Behandlungsprinzip auch bei Blutkoagula in der Gynäkologie und Geburtshilfe zur Anwendung. Der Indikationsbereich und die Anwendung der SK-SD-Behandlung ist, wie oben erwähnt wurde, auf die Anwesenheit von körpereigenem Plasminogen angewiesen. Wo dieses nicht zugegen ist, kann verständlicherweise ein Erfolg nicht erwartet werden, so bei den derben, trockenen Verbrennungen 3. Grades. Greuer u. Hess [48] sahen in vitro bei der vergleichenden enzymatischen Auflösung von hitzeokoagulierter Schweinehaut entsprechend eine Überlegenheit von Trypsin gegenüber SK-SD. Sonntag [49] nimmt an, daß die Verdünnung und Klärung purulenter Exsudate bei einer Behandlung mit SK-SD nur zum Teil als Enzymwirkung aufgefaßt werden kann und darüber hinaus diese Substanzen die Pleura zu einer serösen Exsudation reizen, die mit für die Verdünnung des Exsudates verantwortlich ist. Gelegentlich wird ein Sanguinolentwerden chronischer Empyeme beobachtet. In diesem Fall sollte die SK-SD-Therapie abgesetzt werden. Symptomatisch bewähren sich Antihistaminika. Sowohl SK als auch SD sind antigener Natur und können eine Antikörperbildung zur Folge haben, die in seltenen Fällen zu einer Urticaria führt. Außerdem kann durch die Antikörpertitersteigerung die Wirkung des Präparates stetig abnehmen, so daß bei länger dauernder Behandlung die Dosierung gesteigert werden muß. Eine wesentliche Einschränkung der Behandlungsmöglichkeiten ist durch diese Erscheinungen wie auch durch die Grenzen der enzymatischen Leistung und die geringe Stabilität der Enzyme gegeben.

Nach diesem starken Impuls, den die lokale Therapie mit p. E. durch Tillet erfahren hatte, und bei der Begrenztheit der Wirkungsmöglichkeiten von SK und SD griff nun in den USA die Arbeitsgruppe Reiser, Roet-

tig u. Patton [50, 51] ebenfalls zu Trypsin als Lokaltheraeuticum. In einer ausführlichen Arbeit machten diese Autoren 1951 die amerikanische Öffentlichkeit auf die mit dem Trypsin gegebenen Möglichkeiten aufmerksam, und in den nächsten Jahren wurden unter spezieller Benutzung von kristallinem Trypsin eine Reihe von entsprechenden Krankheitsprozessen klinisch erfolgreich behandelt. Kristallines Trypsin besitzt neben dem Vorteil der chemischen Reinheit den praktischen Nachteil einer nur kurzdauernden Haltbarkeit im gelösten Zustand.

Inzwischen waren weitere grundlegende Arbeiten über noch unbekanntere Funktionen des Trypsins bekannt geworden. Es wurde bereits oben erwähnt, daß eine enzymatische Aufschließung von Bakteriennährböden durch Trypsin zu einem stärkeren Wachstum der Erreger führt. Dies legt nahe, daß ein unter der Enzymtherapie stimuliertes Bakterienwachstum unerwünschte Folgen nach sich ziehen kann. Speyer [52] unterzog nun diese Fragen einer näheren Untersuchung und stellte fest, daß Trypsin allein weder einen fördernden noch hemmenden Einfluß auf das Wachstum von *Staph. aureus* S G 511 ausübt. In Gegenwart eines eiweißhaltigen Bakteriennährbodens fördert jedoch Trypsin die Vermehrung der Keime beträchtlich. Nach zahlreichen Versuchen steht fest, daß eine größere Bakterienmenge zu ihrer Hemmung eine wesentlich höhere Antibiotica menge benötigt, als eine kleinere Population. Es erscheint also unrationell, bei einer Therapie mit p. E. zunächst eine bedeutende, bereits sehr schnell einsetzende Bakterienvermehrung abzuwarten und dann erst eine antibiotische Behandlung einzuleiten, bei der dann zur Hemmung der vermehrten Bakterienflora eine weit größere Antibiotica menge nötig ist. Eine gleichzeitige Verabreichung von Trypsin und Antibiotica erscheint um so sinnvoller, als von Speyer festgestellt werden konnte, daß die Einwirkung von Penicillin auf *Staph. aureus* S G 511 in Mangelnährböden durch die Gegenwart von Trypsin 2—4mal, die Streptomycinwirkung in der gleichen Versuchsanordnung 4- bis 10mal größer wird. Es kann vermutet werden, daß durch die tryptische Aufschließung des Nährbodens in vitro wie auch nekrotischen Gewebes in vivo so gute Lebensbedingungen für die Flora entstehen, daß auch die in Ruhe befindlichen Erreger in jene Wachstumsphase gelangen, in der Antibiotica besonders wirkungsvoll sind. Die gegenseitige Verträglichkeit von Trypsin und Penicillin sowie Streptomycin gestattet eine solche Kombination.

Durch die lokale Enzymtherapie mit Proteinase n kann aber noch ein weiterer Vorteil erzielt werden. Es wurde bereits 1923 von Derby u. Walbum [53] festgestellt, daß Diphtherietoxin praktisch von Trypsin völlig entgiftet wird. Während der Kriegsjahre war eine Arbeit von Tiselius u. Grönwall [59] fast völlig unbeachtet geblieben, nach der auch die spezifische Wirkung des Tuberkulins durch Trypsin zerstört wird. Korth [55] dehnte diese Untersuchungen auf die Toxine von Gasbranderreger n (Typ Welch-Fraenkel) und *Staph. aureus* aus und fand, daß deren letale Wirkung auf die weiße Maus durch Trypsin aufgehoben wurde.

Seit geraumer Zeit ist bekannt, daß das von manchen Bakterien abgesonderte Enzym Hyaluronidase als sogen. Spreading-Faktor die Invasion pathogener Keime in den Organismus unterstützt. Man versucht daher, bei entsprechenden Infektionen dieses Enzym mit verschiedenen Substanzen zu inhibieren. Korth u. Bock [56] konnten in experimentellen Untersuchungen bestätigen, daß Hyaluronidase in vitro und in vivo durch Trypsin zerstört wird. Mit dieser wichtigen Tatsache ist auch bei einer lokalen Trypsintherapie infektiös-nekrotischer Prozesse zu rechnen.

Der günstige Verlauf entzündlicher Prozesse unter einer lokalen Trypsinbehandlung ist nicht zuletzt auf die erst im letzten Jahrzehnt nachgewiesene antiphlogistische Wirkung des Trypsins zurückzuführen.

Von nicht zu unterschätzendem Einfluß auf diese Therapierichtung waren die Arbeiten von *Deutsch u. Mitarb.* [57] über die Einwirkung des Trypsins auf den Blutgerinnungsprozeß. Schon früher hatten *Eagle u. Harris* [58] festgestellt, daß Trypsin in bestimmten Konzentrationen die Blutgerinnung fördern kann. In ausgedehnten Untersuchungen haben *Deutsch u. Frischau* [59] diese Verhältnisse einer weiteren Klärung zugeführt. Sicher ist danach, daß unter bestimmten Versuchsbedingungen Trypsin einen fördernden Einfluß auf die Thrombinbildung und damit auf die Blutgerinnung ausübt. *Rieger* [60] konnte *in vitro* nachweisen, daß in umschriebenen Konzentrationsbereichen die Blutgerinnung durch Trypsin gefördert wird. Bei der lokalen Trypsintherapie wirkt sich eine Berücksichtigung dieser Dosierungsverhältnisse günstig aus, so bei der Versorgung von Extraktionswunden in der Zahnheilkunde; durch höhere Trypsin-Konzentration allerdings wird die Gerinnungsfähigkeit aufgehoben. In mehreren Disziplinen der Medizin wurde nun die therapeutische Anwendung des Trypsins in verschiedenen Applikationsformen weiterverfolgt. Neben die wässrige Lösung als wirksamstes Vehikel traten die Gelform (s. o.), der Preßling, z. B. für die Behandlung von Fisteln, die Pastille und der Puder mit und ohne Antibioticazusatz. Eine Kombination von Trypsin mit Antibioticis wurde nun in vielen weiteren Publikationen empfohlen. Dabei wird entweder so vorgegangen, daß Antibiotica gleichzeitig gegeben werden oder daß sich die Antibioticagaben unmittelbar an die Trypsinapplikation anschließen.

Ergebnisse der lokalen Therapie

Es ist verständlich, daß die Behandlung von drittgradigen Verbrennungen mit Trypsin auch in dem nun stark anwachsenden angloamerikanischen Schrifttum Beachtung fand. Die dort berichteten Ergebnisse sind jedoch bei ausschließlicher Anwendung von kristallinem Trypsin im Ganzen unbefriedigend [61—64], wobei *Cliffon* darauf hinweist, daß die Erfahrungen mit weniger gereinigten Trypsinpräparaten weit besser sind. *Stör* [65] hatte bei der Trypsintherapie der Verbrennungswunde die Notwendigkeit des häufigen Verbandwechsels sowie die Schmerzhaftigkeit der Applikation kritisiert, das Verfahren jedoch zu einer weiteren Erprobung und Entwicklung empfohlen. Demgegenüber betont *Geisthövel* [66] in jüngster Zeit, daß seine Erfahrungen bei einer langjährigen Erfahrung zufriedenstellend seien. In einer Übersicht über die Ergebnisse der Behandlung von Verbrennungen in der Göttinger Chirurgischen Universitätsklinik kommt *Koslowski* [67] zu dem Schluß, daß seit der Einführung der Enzymbehandlung die durchschnittliche Behandlungsdauer bei Verbrennungsschäden aller Grade von 34 auf jetzt 19 Tage zurückgegangen ist. Hierbei muß jedoch berücksichtigt werden, daß inzwischen auch die Allgemeinbehandlung einen beträchtlichen Wandel erfahren hat und die erwähnte Verbesserung der Heilungsergebnisse und Überlebenszeiten mit auf diese Fakten zu beziehen ist.

Über die Behandlung von spezifischen und unspezifischen Pleuraempyemen mit Trypsin, über die oben bereits kurz berichtet wurde, äußerten sich auch *Reiser u. a.* [68] zustimmend, während *Chandler* [69] keine befriedigenden Ergebnisse erzielen konnte. Die Trypsinbehandlung der Empyeme wird für eine wesentliche Bereicherung in der Behandlung spezifischer

und unspezifischer mischinfizierter Emyeme gehalten. Bei einer Kombination mit Antibiotica und Chemotherapeutica ist der Krankheitsverlauf verkürzt, die Lungen entfalten sich ohne wesentliche Residuen. Über gute Ergebnisse liegen zahlreiche Erfahrungsberichte vor. Die gute Verträglichkeit wird hervorgehoben [70—76].

Bei infektiösen Prozessen in der kleinen Chirurgie, die mit örtlichen Gewebeeinschmelzungen einhergehen, bewährte sich die Anwendung von sehr kleinen Preßlingen mit Trypsin, Penicillin und Streptomycin sehr gut [77—80]. Dabei werden diese Preßlinge mit einer anatomischen Pinzette gefaßt und schonend in die Wundhöhlen bzw. Fisteln eingeführt. Bei Furunkeln und Karbunkeln kann man je nach Größe des Krankheitsherdes bis zu 5 Preßlinge einbringen. Bei experimentellen Untersuchungen hat sich herausgestellt, daß in der unmittelbaren Umgebung eines in einen Furunkel gesteckten Preßlings erhebliche Penicillinmengen im Gewebe freigesetzt werden; Werte von 500 I.E. Penicillin je g Gewebe sind gemessen worden. Da bei Penicillinkonzentrationen über 20 I.E./ml eine echte baktericide Wirkung vorliegt, stellen die obengenannten 500 I.E. Penicillin einen erheblichen Sicherheitsfaktor auch bei Infektionen mit sogenannten „penicillinresistenten“ Staphylokokken dar. Es kommt hinzu, daß die von resistenten Staphylokokken abgegebene Penicillinase von dem Trypsin abgebaut wird. Nekrotische Gewebe, außer Sehnen und Fascien, werden schnell abgebaut. Die kosmetischen Ergebnisse waren gut. Ha i k e [77] hatte den Eindruck, daß die lokale Trypsintherapie granulationsfördernd wirkt. Karbunkel, Panaritien und Fisteln sprechen besonders gut an. Durch eine solche Behandlung werden auch lokale Infektionen mit antibioticaresistenten Erregern ausgezeichnet beeinflusst. Die Förderung der Wundregeneration durch eine lokale Trypsintherapie ist durch verschiedene Mechanismen zu erklären. Bereits 1918 schrieb v. G a z a [81]: „*Der fermentative Abbau des nekrotisch gewordenen Zellmaterials und seine Resorption ist die Vorbedingung zur Wiedervereinigung der durchtrennten Gewebe*“. Die beim proteolytischen Abbau von Nekrosen usw. freiwerdenden Eiweißhydrolysate und Aminosäuren unterstützen die Regenerationsvorgänge. H e i t e [82] ist der Meinung, daß aus diesem Grund die Annahme eines spezifischen Wundhormones nicht mehr nötig sei. Eine Beschleunigung der Wundheilung ist erwiesen bei chirurgischen und dermatologischen Prozessen mit Gewebsdefekten.

Neben dem Trypsin hat sich neuerdings auch die lokale Anwendung von Plasmin, kombiniert mit Desoxyribonuklease in Form von feuchten Verbänden gut bewährt. Auch eine entsprechende Salbe kam zur Anwendung. Bei oberflächlichen Prozessen wird dabei eine feuchte Kammer bevorzugt. Der Wechsel der feuchten Verbände erfolgt bei Fieber etwa alle 10 Stunden. Bei dieser Methode überhäutete die Hälfte der Verbrennungen zweiten und dritten Grades ohne Transplantation. Auch bei sekundär heilenden Verletzungen sowie Unterschenkelgeschwüren und Panaritien waren die Ergebnisse sehr zufriedenstellend. Insgesamt stellt diese Therapieform einen Fortschritt dar [85—96].

Pflanzliche und bakterielle Proteinase in der lokalen Enzymtherapie

Die Proteinase der *Carica papaya*, das Papain, ist seit erstaunlich langer Zeit als Therapeuticum bekannt. In der Volksmedizin der Eingeborenen scheint es schon vor Jahrhunderten zur Anwendung gekommen zu sein. In der neuzeitlichen Heilkunde wird es 1880 erstmals bei der Behandlung von

Ekzemen, Psoriasis und haischen Geschwüren erwählt. In jüngerer Zeit beschränkt sich die lokale Anwendung von Papain auf wenige Präparate. In den USA wird eine Salbe mit Papain und Harnstoff („Panafil“) von Burke u. Golden [97] bei oberflächlichen Ulcerationen und Nekrosen sowie Decubitalgeschwüren empfohlen. Ficin, eine aus Feigen gewonnene Proteinase, verdaut Fibrin und denaturiertes Kollagen, während lebendes Gewebe nicht angegriffen wird. Ihre Anwendung im biblischen Zeitalter wurde im Beginn dieses Abschnittes erwähnt. Das pH-Optimum wird zwischen 4 und 9 angegeben. Ficin wurde bei Verbrennungen, Unterschenkelgeschwüren und Decubitus in Form eines sterilen Puders zur Anwendung gebracht. Auch Bromelain, eine Proteinase aus Ananas, scheint ebenfalls eine hohe proteolytische Aktivität zu besitzen. Von Altemeier et al. [98] wurden die p. E. von Clostridien, von *E. Coli* und *Proteus* sowie *Pyocyaneus* ohne Erfolg bei Verbrennungen eingesetzt. Diese Enzyme können nach Altemeier auch lebendes Gewebe angreifen, so daß von ihrer Anwendung abzuraten ist.

Nebenerscheinungen der lokalen proteolytischen Therapie

Die beträchtliche Ausbreitung der lokalen Therapie mit p. E. gibt heute bereits ein ziemlich klares Bild der möglichen Nebenerscheinungen und Nachteile. Für das Gebiet der SK-SD-Therapie wurden diese bereits weiter oben beschrieben. Bei den meisten therapeutischen Eingriffen mit Trypsin bewegte man sich zunächst in Neuland. Das Verhalten von körpereigenen Inhibitoren im Krankheitsfeld konnte nicht sicher vorausgesehen werden; die Dosierung wurde entsprechend in den meisten Fällen zunächst empirisch vorgenommen und mußte bei einzelnen Anwendungsarten auf Grund der klinischen Ergebnisse geändert werden. Trotz des im Beginn noch sehr experimentellen Charakters der lokalen Therapie mit p. E. ist die Zahl der bekanntgewordenen Nebenerscheinungen sehr klein. Die Kardinalfrage ist im Verlauf der ausgedehnten praktischen Anwendung beantwortet worden: Lebendes gesundes Gewebe wird durch Trypsin nicht verdaut. Bei Einhaltung bestimmter Konzentrationen wird normales Gewebe auch nicht gereizt. Berichte über aufgetretene Reizungen, z. B. von Frank [99] sind auf eine zu hohe Trypsinkonzentration zurückzuführen. Die Schonung normalen lebenden Gewebes wird von vielen Autoren ausdrücklich betont [100], so von Wolf, Dziuba, Loennecken, Mohnke, Thiel, Reiser, Unger u. Unger und Clifton. Tagnon [101] weist darauf hin, daß die Membran der lebenden Zelle für Trypsin und Chymotrypsin nicht durchlässig ist. Bei dem proteolytischen Abbau gelangen besonders im Pleuraraum Zwischenprodukte von beträchtlicher Molekülgröße zur Resorption und können Allgemeinreaktionen histaminartigen Charakters herbeiführen. Nach Clifton haben sich zu deren Verhütung und Behandlung Antihistaminica bewährt. In der europäischen Literatur ist dieses Ereignis lediglich von Frank [99] beschrieben worden, der ebenfalls von kristallinem Trypsin Gebrauch machte. Eine klinisch ausgelöste Anaphylaxie gegen Trypsin ist bisher nie beobachtet worden. Da Trypsin ein körpereigenes Enzym darstellt, gegen das der wirkungsvolle Trypsininhibitor des Serums gerichtet ist, kann angenommen werden, daß etwa im Verlauf der Therapie unbeabsichtigt in den Organismus gelangende Trypsinmoleküle durch diesen Inhibitor sofort unwirksam gemacht werden. Es ist auch nicht vorstellbar, daß Trypsin an sich als Antigen wirken könnte, weil das Inhibitorsystem dies unmöglich machen würde. Innerfield hat darüber hinaus berichtet, daß selbst bei (an ande-

rer Stelle geschilderten) intravenösen Trypsininjektionen niemals allergische Reaktionen auftraten.

Vorteile der lokalen Therapie mit p. E.

Die Vorteile einer lokalen Therapie mit p. E. (SK-SD sowie Trypsin) werden von Miller [102] dahingehend zusammengefaßt, daß hierdurch visköse bzw. fibrinöse Barrieren verflüssigt und entsprechend Antibiotica in ihrer Wirkung gesteigert werden. Weiterhin wird die phagozytierende Tätigkeit der Leukozyten stimuliert und endlich das Wachstum des Granulationsgewebes gefördert. Miller verlangt von den Enzympräparaten, daß sie stabil sein und auch in wässriger Lösung ihre Wirkung nicht verlieren sollen; er empfiehlt eine systematische Kombination mit Antibiotica oder chemotherapeutischen Substanzen. Toxische wie allergische Erscheinungen sind nach Miller in der Praxis unbekannt. Die lokale Anwendung p. E. gestattet eine bessere Entfaltung humoraler Abwehrkräfte und antibakterieller Mittel. Es ist hinzuzufügen, daß auch bakterielle Toxine entgiftet werden, und daß die antiphlogistische Wirkung nicht zu unterschätzen ist.

Praktische Therapie mit proteolytischen Enzymen

Innere Medizin

Die Aerosolbehandlung mit Trypsin

Die Anwesenheit von Schleim, Fibrin, Eiter und nekrotischen Partikeln bei katarrhalischen und entzündlichen Erkrankungen des Bronchialtraktes veranlaßte bereits 1950 Wolf u. a. [36], diese Prozesse mit einem Trypsin-Aerosol zu behandeln. Da zu der reinigenden und verflüssigenden Wirkung des Trypsins noch der antiphlogistische Effekt hinzukommt, wurde von manchen Autoren Trypsin allein als Aerosol benutzt, während von anderer Seite entweder zusammen mit dem Trypsin oder im Anschluß an die Trypsinanwendung Antibiotica verwendet wurden. Die Trypsin-Aerosoltherapie wird mit Erfolg eingesetzt bei Bronchitiden aller Stadien, wobei durch eine schnelle Verflüssigung des Sekretes die Expektoration sehr erleichtert wird. Auch bei Bronchiektasie, Bronchiolitis, Bronchopneumonie, Atelektase, Lungenabszeß, Asthma bronchiale und Begleitbronchitiden bei Tuberkulose bewährte sich diese Therapie. Wichtig erscheinen Hinweise auf die Trypsin-Inhalation bei Silikose, worauf noch weiter unten einzugehen ist.

Anwendungstechnik

Das praktische Vorgehen gestaltet sich meist so, daß eine bestimmte Menge des gewählten Trypsin-Präparates, etwa entsprechend einer Wirkung von 50 mg kristallinen Trypsins (ca. 512 Willstätter-Einheiten), in 10 ml physiologischer Kochsalzlösung aufgelöst wird. Hiervon werden für eine Inhalationssitzung jeweils ca. 2 ml mit einem Aerosolgerät zerstäubt, das Partikelgrößen von 0,5–5,0 My erzeugt. Eine Sitzung dauert ca. 10–20 Minuten und wird gegebenenfalls über mehrere Wochen täglich 1–2mal durchgeführt. Vor der Sitzung empfiehlt es sich, die Umgebung von Mund und Nase mit einer Fettcreme einzureiben. Von anderen Präparaten wird jeweils der Inhalt einer ganzen, für eine Sitzung berechneten Ampulle verbraucht; nähere Einzelheiten sind den Gebrauchsanweisungen zu entnehmen.

Tab. 19: Trypsin-Aerosoltherapie in der Inneren Medizin (modifiziert nach Wolf).

Krankheitsbezeichnung	Applikationsform	Behandlungshäufigkeit	Behandlungsdauer in Tagen	Anmerkungen
Bronchitis acuta	Aerosol	täglich 2×10'	6—14	komb. mit Antibioticis
Bronchitis chronica	Aerosol	täglich 1×10'	10—30	komb. mit Antibioticis o. Spasmolyt.
Bronchitis bei Emphysem	Aerosol	täglich 1×10'	10—30	komb. mit Antibioticis o. Spasmolyt.
Asthma bronchiale	Aerosol	täglich 1×10'	15—30	komb. mit Antibioticis o. Spasmolyt.
Bronchopneumonie	Aerosol	täglich 2×10'	10—15	komb. mit Antibioticis, im Rahmen einer antibakt. Therapie
Lungenabszeß	Aerosol	täglich 5×10'	20—30	komb. mit Antibioticis, hochdos. antibiot. Allg.-Therapie
Bronchiektasie	Aerosol	täglich 1×10'	20—30	komb. mit Antibioticis
Silikose	Aerosol	täglich 1×10'	15—30	rein symptomatisch
Bronchialcarcinom	Aerosol	jeden 2. Tag 10'	10—20	rein symptomatisch
Lungentuberkulose	Aerosol	täglich 1×10'	20—40	komb. mit Tuberculostaticis
Kehlkopftuberkulose	Aerosol	täglich 1×10'	10—20	komb. mit Tuberculostaticis

men. Im allgemeinen hat sich eine Menge von ca. 50—60 Trypsin-Einheiten je Sitzung als günstig erwiesen.

Tab. 19 vermittelt eine Übersicht über Indikationen, Anwendungsart, Behandlungsdauer und Ergebnisse; sie veranschaulicht damit die Anwendungsbreite.

Bei den bekanntgewordenen Indikationen, also bei allen Erkrankungen des Atmungstraktes, bei denen zähe Schleimmengen zu beseitigen sind, konnten mit Trypsin-Inhalationen gute Erfolge erzielt werden [102a—107]. Die Ergebnisse bei der Aerosoltherapie der Silikose sollen besonders günstig sein, zumal hierbei ein Mangel an Proteasen angenommen wird. Diese Auffassungen fanden weitere Bestätigungen [108]. Nach *Vigliani* [109] besitzt ein Teil der hyalinen Reaktionsgewebe bei Silikose den Charakter eines β -Globulins und dient dem Trypsin als Substrat.

Intrathekale Instillation von Streptokinase bei Meningitis

Die Verhinderung fibrinöser Verklebungen im Intrathekalraum, besonders bei Pneumokokkenmeningitis, ist das Ziel von Streptokinase-Instillationen. Man geht dabei so vor, daß Streptokinaselösung (2000—5000 E. in 2—4 ml physiologischer Kochsalzlösung) nach vorheriger Drainage von 4—6 ml Liquor intrathekal instilliert wird, gegebenenfalls kann eine Kombination mit Penicillin vorgenommen werden. Dieser Eingriff wird täglich wiederholt, bis der Liquor klar ist. Nach einer Kombination von SK-SD mit Streptomycin bei tuberkulöser Meningitis sahen *Int-Velt* u. a. [110] we-

niger Verklebungen als in einer Kontrollgruppe. Dieser zustimmenden Beurteilung schließen sich andere Untersucher an. *Lorber* [111] hatte dagegen keinen Erfolg.

Chirurgie

Der lokale Gewebstod in seinen vielen Erscheinungsformen ist ein verhältnismäßig häufiges Ereignis; charakteristische Beispiele gehen aus der Tabelle 11 hervor. Es ist daher verständlich, daß bei dieser Indikation — besonders auf dem Gebiet der Chirurgie — von der nekroseauflösenden Wirkung des Trypsins steigend Gebrauch gemacht wird. Eine solche Therapie bedingt eine Einstellung auf die Voraussetzungen der optimalen Enzymaktivität.

Die neue Aera der lokalen Therapie mit p. E. begann 1945 in der Chirurgischen Univ.-Klinik Göttingen unter ihrem damaligen Leiter *Stich*. Über die Entwicklung der Behandlungsmethodik wurde bereits weiter oben berichtet. Der jetzige Stand der lokalen Trypsintherapie schwerer Verbrennungen unterscheidet sich beträchtlich von dem anfänglichen Vorgehen.

Derzeitiger Stand der proteolytischen Therapie schwerer Verbrennungen

Die Fortschritte in der Allgemeintherapie der Verbrennungskrankheit wirkten sich in gewisser Weise auch auf die lokale Trypsintherapie der Verbrennung aus. Schon von *Greuer* [51] war darauf hingewiesen worden, daß die lokale Trypsintherapie keinen lebensrettenden Einfluß in der ersten Zeit nach der Verbrennung besitzt. In den ersten drei Tagen dominiert die Allgemeinbehandlung mit ihrem an erster Stelle stehenden lebensentscheidenden Infusions- und Transfusionsprogramm und anderen medikamentösen Maßnahmen. Die absolute Notwendigkeit von Dauertropfinfusionen in den ersten 72 Stunden läßt alle Störungen durch lokaltherapeutische Maßnahmen als unerwünscht erscheinen. Feuchte Verbände verbieten sich zu diesem Zeitpunkt von selbst, ja, man hat dafür Sorge zu tragen, daß sezernierende, infektionsgefährdete Verbrennungen 2. Grades so schnell wie möglich abtrocknen. So kann die immer weiter zunehmende Tendenz zu einer offenen Behandlungsmethode auf, die keiner besonderen Wartung bedarf und durch welche die Infusionen usw. nicht gestört werden. Anfangs wurde dabei auf die Applikation von Lokalpräparaten völlig verzichtet, später wurden indifferente Puder benutzt, die man vom ersten Tag ab aufstreuete. Das „enzymatische Debridement“ mit p. E. wurde erst nach der ersten Woche eingeleitet, um Nekrosen zu beseitigen und womöglich den Boden für spätere Transplantationen vorzubereiten.

Allgöwer [112] hat über die guten Ergebnisse dieses enzymatischen Debridements mit einem Pankreasenzym-Präparat berichtet. Im Durchschnitt wird die drittgradige Verbrennungsnekrose in 7—12 Tagen enzymatisch aufgelöst, was als ein bedeutender Fortschritt betrachtet wird. Die Dosierung des Trypsins in diesem Präparat ist auf eine maximale Nekrolyse eingestellt. Bei diesem Stand der Dinge mußte es als weiterer Fortschritt betrachtet werden, als von *Bürkle de la Camp* (persönliche Mitteilung) ein Verfahren empfohlen wurde, bei dem ein trypsinhaltiger Puder auf Kunststoffgrundlage vom ersten Tage an aufgestreut wird. Diese trockene Behandlung läßt die derbe Verbrennungsnekrose unbeeinflusst, da nur im wäßrigen Milieu ein enzymatischer Abbau eintreten kann. Bei Verbrennungen II. Grades jedoch bietet die Sekretion gleichzeitig das Lösungsmit-

tel für das Trypsin, das nunmehr das Prothrombin des Exsudates in Thrombin umwandelt und damit die Gerinnung des Fibrinogen zu Fibrin beschleunigt in Gang bringt. Dieses Fibrin stellt die Grundlage für den sich alsbald bildenden Wundschorf dar. Die Eintrocknung des Schorfes reduziert die Infektionsgefahr.

Die zur Einleitung der Exsudatgerinnung notwendige Trypsinkonzentration liegt unter den üblicherweise angewendeten hohen Trypsinmengen, die nur der Nekrolyse dienen sollen, aber gleichzeitig das Fibrinogen abbauen.

Besteht Veranlassung, drittgradig verbrannte Partien enzymatisch abzulösen, so legt man etwa ab 5. Tag nach der Verbrennung über den reichlich aufgestreuten Trypsinpuder sterile feuchte Verbände, die jeden 2. Tag gewechselt werden. Hierbei sind verflüssigte Nekrosen mit sterilen Tupfern abzuweichen. Nach einer nekrolytischen Behandlung von 5—8 Tagen sind die Nekrosen aufgelöst und es kommt rotes, frisches Gewebe zum Vorschein. Die weitere Wundbehandlung wird nach chirurgischen Prinzipien durchgeführt.

Manche für die Verbrennungsbehandlung entwickelten Präparate werden von vornherein in Form feuchter Verbände täglich mehrmals appliziert. In einem zu häufigen Manipulieren an der Brandwunde kann jedoch ein Nachteil gesehen werden. Je stärker der Abbaueffekt ist, um so größer wird der Wundschmerz.

Für die Behandlung besonders derber Nekrosen hat Frank [99] ein besonderes Vorgehen vorgeschlagen. Zunächst wird in die lederartigen Nekrosen eingeschnitten, so daß Gewebsflüssigkeit nach außen treten kann. Die Umgebung der Nekrose wird mit Zinkpaste abgedeckt. Auf die Nekrose selbst wird etwa 5 mm hoch ein Trypsinpuder aufgestreut. Über die Puderschicht wird eine mit indifferenten Salbe bestrichene Mullplatte gelegt, so daß eine feuchte Kammer entsteht. Der Verband wird nach 24 Stunden bei gleichzeitigem Abwischen der gelösten Nekroseteile gewechselt. Nach dem Autor sind unter einer solchen Behandlung nach einer Woche 50—60% der Nekrosen beseitigt. Die dann einsetzende Granulation wird als auffallend gut bezeichnet.

Weitere gute Ergebnisse bei der Trypsinbehandlung von nekrotisierenden Wunden, wie Verbrennungen zweiten und dritten Grades, infizierten offenen Frakturen, Dekubitalulcera und Vorbereitung von Wunden zur Transplantation, sah Müller.

Ein Grenzgebiet zwischen Chirurgie und Innerer Medizin stellt neben der enzymatischen Empyembehandlung auch die Behandlung der diabetischen Gangrän dar. Nach Mellinshoff [113] kann mit einer Trypsin-Antibiotica-Applikation eine beschleunigte Abstoßung der Nekrosen erzielt werden; die Ergebnisse der konservativen Behandlung werden somit verbessert.

Hämatothorax

In dem engeren Arbeitsgebiet Tillet's u. Mitarb. stellten zunächst Prozesse im Thoraxraum das Hauptindikationsgebiet dar. Bei postpneumonischen Empyemen erreichten Tillet u. Sherry eine schnelle Verflüssigung des Exsudates, so daß dessen Entleerung leicht möglich war. Ihre guten Ergebnisse wurden von anderen Autoren bestätigt. Auch das Problem der operationslosen Entfernung von Blutgerinnseln nach Lungenoperationen konnte durch Varidase befriedigend gelöst werden. Der Hämatothorax reagiert in vielen Fällen bereits auf eine einzige Instillation

von Varidase. Bei Pneumektomierten verschwanden alsbald die cardio-vasculären Sensationen. Allerdings soll man nach E g e n s e u. S t o r m [114] die Varidasetherapie nicht vor dem 10. Tag nach der Operation einleiten; andernfalls können erneute Blutungen auftreten bzw. durch Auflösung fibrinöser Verklebungen Bronchialfisteln entstehen. Dieses Verfahren besitzt gegenüber der bisher üblichen wenig erfolgreichen Spülbehandlung den Vorteil der prompten Wirkung, und es ist nicht so eingreifend, wie eine operative Ausräumung des Hämatothorax (H o p p e [115]). Dadurch wird der Wert der Pneumolyse als funktionell bester Kollapsmethode wesentlich erhöht. Diese guten Ergebnisse erfuhren eine breite Bestätigung. Bei infizierten Prozessen verläuft die Heilung erheblich langsamer (A d i e u. C h i l d r e s s [44]).

Die Behandlungstechnik muß auf die besondere thermische und mechanische Empfindlichkeit von Varidase und Bistreptase Rücksicht nehmen. SK-SD-Präparate befinden sich als Trockensubstanz im Handel, die möglichst kühl aufbewahrt werden soll. Die Auflösung mit 10—20 ml steriler physiologischer Kochsalzlösung oder einer bei pH 7,5 liegenden Puffersubstanz sollte möglichst unmittelbar vor dem Gebrauch stattfinden. Es wird empfohlen, zur Vermeidung von Schaumbildung das Lösungsmittel mit einer Injektionsspritze unter sanftem Druck an die Wandung des Fläschchens zu spritzen, nicht direkt in die Substanz hinein. Die Trockensubstanz löst sich bei leichtem Schwenken; kräftigeres Schütteln ist zu vermeiden, da hierdurch die Enzyme unwirksam gemacht werden können. Bei wiederholtem Gebrauch kleiner Mengen von 2—5 ml der Lösung im Verlaufe eines Tages kann das Gefäß mit der Lösung zwischen den einzelnen Entnahmen im Kühlschrank bei +2 bis +5 Grad ca. 20 Stunden aufbewahrt werden. Mindestens alle 24 Stunden sind frische Lösungen zuzubereiten.

Dosierung

Bei der Behandlung eines Hämatothorax oder eines Pleuraempyems wird eine Anfangsdosis von 200 000 E. SK und 50 000 E. SD vorgeschlagen (Konzentrationen s. Seite 76). Unter Einbeziehung der in situ befindlichen geschätzten Exsudatmenge soll die Endkonzentration von SK zwischen 100 und 500 E. je ml betragen, um eine zuverlässige Wirkung zu erzielen. Dagegen wird für eine Behandlung von Kieferhöhlenempyemen eine Konzentration von 2000 E. SK im ml empfohlen. Während bei Hämatothorax oft eine einzige Instillation genügt, sollte bei Pleuraempyemen 4—5 Tage lang behandelt werden. In chronischen Fällen ist nach weiteren 5 Tagen eine Wiederholung notwendig.

Durch SK-SD wird zwar eine sichere Herabsetzung der Viscosität von Exsudaten erzielt, der Abbau der Eiweißkörper bleibt jedoch zum Teil bei den Polypeptiden stehen. Über die großen Resorptionsflächen seröser Häute können diese Abbauprodukte in den Organismus gelangen und hier unerwünschte Reaktionen auslösen. Aus diesem Grunde ist es bei einer Therapie mit SK-SD wichtig, für eine möglichst vollkommene Entfernung des verflüssigten Exsudates Sorge zu tragen. Die Situation im Einzelfall wird den Ausschlag für Zeit und Art des Eingriffs geben; es sind sowohl offene Drainage als auch wiederholte Aspiration in Betracht zu ziehen. Die erste Aspiration sollte bei starren Räumen im Laufe der ersten 6 Stunden nach Applikation erfolgen, bei Pleuraempyemen innerhalb von 12—24 Stunden.

Kombination der nekrolytischen und antibiotischen Behandlung

Bei Empyemen wird die Bakterienflora durch proteolytische Auflösung des Fibrins dem direkten Angriff der Antibiotika ausgesetzt. Es empfiehlt sich daher, entsprechend einem Vorschlag von Janz [116], im Anschluß an die Applikation von Streptokinase ausreichende Antibiotikamengen zu instillieren. Zur Behandlung von Sekundärinfektionen werden mehrmals 100 000 I.E. Penicillin gegeben. Die Vorteile sind nach diesem Autor so groß, daß er empfiehlt, auch eine nur antibakteriell notwendige Therapie mit proteolytischen Enzymen zu ergänzen.

Kontraindikationen

Bei Hämatothorax sollte die Anwendung von Streptokinase nicht zu früh, zweckmäßig erst nach dem 5. Tag post op. erfolgen, auch sollte sie nicht bei bronchopleuralen Fisteln, frischen Wunden und frischen Nähten benutzt werden. Für intravenöse Injektionen ist die übliche Streptokinase nicht zu gebrauchen.

Nebenerscheinungen

Bei der Instillationstherapie mit Streptokinase in großen Körperhöhlen kann es durch Eiweißabbauprodukte zu Temperatursteigerungen und Pleuraschmerzen kommen. Streptokinasepräparate besitzen weiterhin antigenen Charakter und können bei Wiederholungsinjektionen zu allergischen Reaktionen führen (S. o.).

Trypsintherapie des Hämatothorax

Nach den guten Erfahrungen bei der Behandlung des Hämatothorax mit Streptokinase lag eine entsprechende Anwendung von Trypsin nahe. Ein hochgereinigtes, nicht kristallines Trypsinpräparat bewährte sich außerordentlich zufriedenstellend. Die Behandlung sollte jedoch nicht vor dem 8. Tag post op. einsetzen. Eine operative Ausräumung kann hierdurch fast immer vermieden werden. Fibrinbeläge der Pleura werden sicher beseitigt. Etwa 50—80 E Trypsin werden in 100 ml physiologischer Kochsalzlösung aufgelöst und nach vorherigem Abpunktieren des Exsudates instilliert. Nach etwa 6—8 Stunden ist nekrotisches Material abgebaut und das Trypsin durch Gegenwirkung des Serum-Trypsin-Inhibitors erschöpft. 24 Stunden nach der Applikation wird abpunktiert, mit physiologischer Kochsalzlösung nachgespült und ein Penicillin-Streptomycin-Gemisch in die Höhle gegeben. Die Autoren sahen keine Störung des Allgemeinbefindens und nur vereinzelt vorübergehende Temperatursteigerungen bei insgesamt über 50 Patienten [117—122].

Osteomyelitis

Endler [123] behandelte Osteomyelitiden mittels intraossärer Instillation von Trypsinlösungen mit Penicillin und Streptomycin. Wagner [124] empfahl eine Punktions- und Instillationstherapie der abszedierenden Mastitis mit einem Trypsin-Antibiotica-Gel (Leukocillase). Die intrafokale Trypsintherapie der Periarthritis humeroscapularis wird an anderer Stelle beschrieben.

Urologie

Urologische Prozesse, die mit einer Fibrinabsonderung einhergehen, werden mit Trypsin-Antibiotica-Gemischen gut beeinflusst. Gleiche Ergebnisse wurden bei der fibrinösen Cystitis nach endovesicaler Strahlentherapie erzielt. Die fibrinöse Cystitis gab Hasche-Klünder u. Truss [125] Veranlassung, dieses schwer beeinflussbare Krankheitsbild mit Trypsin-Instillationen zu behandeln. Dabei wurde ein mit Antibiotica kombiniertes Präparat zur Anwendung gebracht. Die Fibrinbeläge verschwanden viel eher, als bei anderen Behandlungsmethoden. Entzündungen bildeten sich auffällig schnell zurück. Wichtig erscheint die Feststellung dieser Autoren, daß eine lokale Trypsintherapie durch gleichzeitig benutzte andere Medikamente störend beeinflusst werden kann. Diese für die praktische Therapie wichtigen Beobachtungen sind in Tab. 8 wiedergegeben.

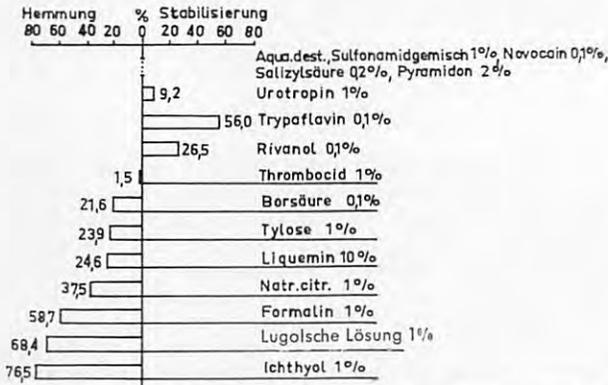


Abb. 8: Einwirkung von chemischen Substanzen auf eine wäßrige Trypsinlösung, Hemmung und Stabilisierung in % (nach Truss und Hasche-Klünder).

Anwendungstechnik

Die Autoren gingen so vor, daß sie 60 E. Trypsin und ausreichende Penicillin- und Streptomycinnengen in 15 ml Aqua dest. auflösten und diese Lösung nach vorheriger Entleerung der Blase steril instillierten. Im allgemeinen wurden solche Instillationen zweimal täglich durchgeführt. Blutungen oder andere Reaktionen wurde nie beobachtet. Durch Verflüssigung von Zelldetritus und festen Eitermassen, Beseitigung von Fibrinbelägen und Ablösung von Blutgerinnseln wurde die Heilungsdauer abgekürzt. Truss u. Hasche-Klünder [126] konnten weiter feststellen, daß Trypsin eine Affinität zu den Fibrinniederschlägen hat. Die Trypsinwirkung war auf der alkalischen wie auch auf der sauren Seite vorhanden. Da sich im organischen Gerüst der Harnsteine serumidentische Eiweißkörper befinden, untersuchten Gaca u. Keutel [127] die Möglichkeiten einer Auflösung durch Trypsin. Bei in-vitro-Versuchen zeigte sich eine, wenn auch nicht sehr erhebliche Wirkung des Trypsins.

Gynäkologie

Die lokale Applikation von Trypsin-Präparaten in den Cervicalkanal in Form von Preßlingen wird bei Cervicitiden häufig geübt. Nach der Incision

der Mastitis hat sich das Einlegen von Leukocillase-Kegeln bewährt (W a g n e r [128]).

Nachdem bei chirurgischen Prozessen, infizierten Wunden und Empyemhöhlen bereits von S p i e r, R e e s u. C l i f f t o n [129] Fibrinolyse lokal zur Anwendung gebracht wurde, hat L i n k [150] eine Kombination von Rinder-Plasmin und Desoxyribonuklease (aus Rinderpankreas) bei gynäkologischen Prozessen eingesetzt, vorwiegend bei Bauchdeckenabszessen, Ovarial- bzw. Douglasabszessen, Peritonitis, eitriger Cystitis und Mastitis. Das Präparat stand als stabiles lyophilisiertes Trockenpulver mit 10 bzw. 48 E Plasmin und 15 000 bzw. 48 000 E Desoxyribonuklease zur Verfügung. Im allgemeinen wird die Trockensubstanz mit 10 ml physiologischer Kochsalzlösung angesetzt. Als Salbe ist dieses, als „Fibrolan“ bezeichnete Präparat mit 1% Chloromycetin kombiniert; sie kommt bei oberflächlichen Prozessen, wie Episiotomien, Dammrissnähten und Wundnekrosen zur Anwendung. Es fiel allgemein auf, daß die sekundär geheilten, mit Plasmin behandelten Wunden kosmetisch denen einer Primärheilung gleich waren. Wundheilungsvorgänge wurden beschleunigt.

Ophthalmologie

Seitdem I l l i g [151] Hornhautgeschwüre mit Trypsinpräparaten behandelte, war nur vereinzelt in der Ophthalmologie von Trypsin Gebrauch gemacht worden. H o p e n u. C o m p a g n a [152] beobachteten den thrombolytischen Effekt dieses Enzyms, H o f m a n n [153] behandelte Patienten mit Glaskörperblutungen, Herpes corneae, Iritis und Uveitis mit parabolbären Trypsininjektionen. Die Erfolge waren zumindest bei jüngeren Patienten gut. Bei oberflächlichen Hornhaut- und Bindehautprozessen sah L i e g l [154] gute Ergebnisse nach Augenbädern in Trypsinlösung. H o l l w i c h [155] machte entsprechend gute Erfahrungen besonders bei Hornhautprozessen. B e h a n d l u n g s t e c h n i k: Bei Glaskörperblutungen werden 2—3mal wöchentlich je 1 ml einer Lösung von kristallinem Trypsin Novo (50 mg auf 15 ml einer physiologischen Kochsalz-Lösung) parabolbär injiziert. Vor der Trypsininjektion wurden 0,5 ml einer 2% Novocainlösung gegeben.

Für Augenbäder werden 15 mg Trypure Novo auf 5 ml einer physiologischen Kochsalzlösung gegeben. Zum Gebrauch wird auf 37° erwärmt. Die Augenbäder kommen täglich 2—3mal zur Anwendung.

Eine beträchtliche Auswirkung hatte das Vorgehen von B a r r a q u e r [156], der die selektive Wirkung des α -Chymotrypsins auf die Zonula der menschlichen Linse entdeckte. In einer ersten Publikation berichtete er über die reaktionslose „enzymatische Zonulyse“ bei 276 Staroperationen.

B e h a n d l u n g s t e c h n i k: Nach über $\frac{1}{2}$ großem Korneoskleralschnitt wird eine erste Spülung mit α -Chymotrypsinlösung 1:5000 durchgeführt. Nach der dann folgenden peripheren Iridektomie findet eine zweite Spülung mit α -Chymotrypsinlösung durch den Irisausschnitt hindurch statt. Nach Vorlegen von 5 korneoskleralen Seidennähten folgt die dritte Spülung mit α -Chymotrypsin, danach die Linsenextraktion mit Saugglocke. Neben zahlreichen Zustimmungen (Schrifttum bei B a r r a q u e r) stellt W a l s e r [157] fest, daß bei der enzymatischen Zonulyse nicht nur die Zonula, sondern auch die Linsenkapsel durch α -Chymotrypsin angegriffen werden kann. Auch auf andere Struktureiweiße der Iris kann α -Chymotrypsin enzymatisch wirken, wie T h o m a n n [158] mitteilte. Im Tierversuch fanden R a d n o t u. P a j o r [159] eine enzymatische Wirkung des Chymotrypsins auf die Netzhaut.

Hrubý [140] ersetzte das α -Chymotrypsin durch das etwa dreimal wirksamere Trypsin. Die Zonulose kann durch Sojabohneninhibitor sofort unterbrochen werden (Lembek u. Hofmann [141]).

Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde

In diesem Fachgebiet ergaben sich zahlreiche Indikationen für eine lokale proteolytische Therapie; sie wurden von Hussarek [142] zusammengefaßt. Bei Othämatomen werden täglich einmal in die Inzisionswunde mit Trypsin getränkte Streife eingelegt; die Abheilung setzt daher sehr schnell ein. Die Rhinitis atrophicans wurde durch täglich 15 Minuten währendes Einlegen von Wattestreifen, getränkt mit Trypsinlösung, symptomatisch gebessert.

Die chronische Sinusitis wird mit einer Instillation von Trypsinlösungen mit besonders gutem Erfolg behandelt. Die Kombination von Trypsin mit Penicillin wird als eine gute Sicherung gegen Infektionen betrachtet. Die Behandlung mit Trypsinlösungen wirkt — offenbar durch den antiphlogistischen Effekt — schmerzstillend.

Eine sehr praktische Variation dieses Vorgehens ist die Verabreichung von Trypsin mit Antibiotica in Gelform (Leukocillase-Plombe). Dziuba [143] griff aus der Sicht des Internisten die lokale Trypsinbehandlung von Prozessen im Mund-, Nasen- und Rachenbereich mittels Aerosol oder Pinselung auf; bei letzterer wurden ca. 0,5—2 ml der gepufferten Trypsinlösung mittels Stieltupfer auf die Nekroseherde aufgetragen. Etwa eine halbe Stunde danach machten die Patienten Mundspülungen mit Kamillentee, um inzwischen gelöste Beläge zu entfernen. In dieser Weise wurden Kranke mit Angina follicularis und lacunaris, Angina Plaut-Vincent, Diphtherie, infektiöser Mononukleose, Agranulocytose mit Mundschleimhautnekrosen, Stomatitis aphthosa und Soor behandelt. Die Ergebnisse waren ermutigend, wie auch die Aerosoltherapie bei chronischer, therapieresistenter Rhinitis und Pharyngitis. Kehlkopftuberkulose und Bronchialcarcinom wurden in gleicher Weise symptomatisch angegangen. Nach Ansicht dieses Autors sollte auch die Kehlkopfdiphtherie stets zusätzlich zur Serumtherapie mit Trypsin behandelt werden, um so gegebenenfalls die Tracheotomie zu umgehen. Die eitrige Rhinitis, besonders bei Kindern, wurde von Kukulies [144] erfolgreich mit der wiederholten Einstäubung von Trypsin-Penicillin-Traubenzuckerpulver behandelt. Der gleiche Autor sah von der lokalen Applikation eines Gels mit Trypsin, Penicillin und Streptomycin gute Heilerfolge bei akuten und chronischen Kieferhöhlenempyemen. Walter [145] beobachtete darüber hinaus gute Ergebnisse bei einer postoperativen Trypsin-Antibioticabehandlung von Radikalhöhlen. Ebenso zufriedenstellende Ergebnisse hatte Schmalix [146] bei einer Instillation kristallinen Trypsins mit einem Antibioticum.

Mund-, Zahn- und Kieferheilkunde

Die lokale Enzymtherapie erwies sich nicht nur bei der Behandlung großflächiger Nekrosen als wertvolle Unterstützung der körperlichen Abwehr, sondern auch bei kleinen Herden von Gewebszerfall. Die hiermit erzielte weit schnellere Reinigung von nekrotischem Material und Detritus entzieht der pathogenen Bakterienflora ein Nährbodendepot, und im Verein mit Antibiotica konnte die antibakterielle Wirkung hierdurch gesteigert sowie die Heilungszeit abgekürzt werden. Die antiphlogistische Wirkung des Trypsins ist dabei nicht zu unterschätzen. Das gilt auch für das Gebiet der

Stomatologie, wo zum Teil infektbedingte Nekroseherde eine enzymatische Therapie als zweckmäßig erscheinen ließen. v. C r a m m [147] sah nach der lokalen Applikation von Preßlingen bzw. von Tabletten mit Trypsin und Antibiotica eine deutliche Abkürzung der Behandlungszeit bei Stomatitis und Gingivitis ulcerosa, Angina Plaut-Vincent und Stomatitis aphthosa. R i e g e r [148] konnte diese Erfahrungen bestätigen und fand eine deutliche Herabsetzung des Dolor post extraktionem nach der lokalen Applikation von Preßlingen mit Trypsin und Antibioticis. H e r i n g [149] machte von dem gleichen Präparat erfolgreichen Gebrauch bei Wurzelspitzenresektionen und lokalen Entzündungsprozessen im Kieferbereich, u. a. bei Osteomyelitis. R i e t h e [150] hält im Bereich der schleimhauterkrankten Mundhöhle das Trypsin für günstiger, als das mehr im pH-Bereich 4,0—6,5 optimale kathepsinartige Enzympräparat, das von K l u c z k a u. L a m m e r s [151] für entsprechende Indikationen empfohlen wird. Gingivitiden bei Parodontose wurden günstig beeinflusst. O l i n g e r [152] beschrieb gute Ergebnisse nach der Anwendung von Trypsin bei der Behandlung von Gingivitis, Periodontitis und Plaut-Vincent-Infekten. Das Zahngewebe wurde nicht verändert. Trypsin hat keinen Einfluß auf die Karies. In der Wurzelbehandlung wurde dagegen eine Lösung von Trypsin mit Merfen in Form von Einlagen appliziert (G e f f e r t [153]). Eine Intensivierung der Wurzelbehandlung mit Trypsin suchte B e r g e r [154] durch elektrophoretische Einführung des Enzyms in den Wurzelkanal zu erreichen. Hierdurch werden nekrotische Pulpenreste verflüssigt und können sodann leicht aus dem Wurzelkanal herausgeschwemmt werden. Dabei werden solche Eiweißabbauprodukte zerstört, die die chronische Entzündung unterhalten. Einen anderen Weg benutzte R i e t h e, der bei Zahnfleischprozessen Wattepellets auf die Dauer von 10—15 Minuten in engen Kontakt mit den Interdentalräumen brachte; die Pellets wurden mit einer Trypsinlösung durchtränkt, die mit 50 mg Trypure in 2,5 ml physiologische Kochsalzlösung hergestellt war. Die Förderung der Regeneration von Schleimhautdefekten der Mundhöhle durch Trypsin ist allen anderen Methoden überlegen. Die analgesierende (weil antiphlogistische) Wirkung des Trypsins bei Mundschleimhauterkrankungen wird von R i e t h e hervorgehoben. Mit Recht weist H e r i n g darauf hin, daß bei einer lokalen Trypsintherapie in der Mundhöhle auch entsprechende Voraussetzungen für eine optimale Funktion der Proteinasen gegeben sein müssen. Das bezieht sich sowohl auf die Wasserstoffionenkonzentration, die z. B. bei Trypsin dicht bei pH = 7,0 liegen sollte, wie auch auf die Vermeidung einer gleichzeitigen Gabe von ausgesprochen inhibitorisch wirkenden Medikamenten. Alle diese, in der Zahnmedizin sonst üblichen Medikamente werden in Tab. 20 aufgeführt. Bei der sog. trockenen Alveole (dry socket), die sich häufig an Extraktionen anschließt und die als eine lokalisierte akute Osteomyelitis zu betrachten ist, erwies sich nach S p i e g e l [155] eine lokale Anwendung von Trypsin als sehr günstig. Eine Unterstützung durch parenterale Trypsin-gaben wird von dem Autor empfohlen.

Weitere Entwicklungstendenzen der lokalen Enzymtherapie

Im letzten Jahrzehnt hat die in ihrer Renaissance befindliche lokale Therapie mit p. E. bei einer großen Zahl von Erkrankungen deutliche therapeutische Fortschritte gebracht. Die Möglichkeiten und Grenzen dieser Behandlungsmethode sind weitgehend geklärt. Wir sehen jedoch, daß vor allen Dingen bei dem Substrat Kollagen die Wirkung der bisher gebräuchlichen p. E. unzureichend ist. So ist bislang eine sichere Auflösung nekro-

Tab. 20: Stabilisierung und Hemmung einer 1%igen wäßrigen Trypsinlösung durch in der Zahnmedizin übliche Substanzen (nach Hering).

Wirkstoff	Stabilisierung in %	Hemmung in %
Kolloidale komplexe Azetyltanninsilbereiweißverbindung 1%ig (mit 6% Ag)	72,5	
Cu SO ₄ 1%ig	26,4	
NaCl physiol.	25,5	
Essigsäure Tonerde 1%ig	18,2	
Chlor und O ₂ abspaltende Lösung von Al (ClO ₂) ₂ 1%ig	11,5	
p-Aminobenzoyldiaethyl-amino-aethanol-phosphat 1%ig	0	0
n-Butylamino-essigsäure-methyl-chlor-anilid-phosphat 1%ig	—	5,5
Coffein	—	5,5
CO ₂ gesättigte Lösung (Spray)	—	7,9
Phenollösung 0,005%ig	—	8,1
Acid. boric. 0,1%ig	—	15,0
Jodoform 1%ig in Aqua dest.	—	15,8
Gentianaviolett 0,01%ig	—	14,8
Nelkenöl 1%ig in Aqua dest.	—	25,7
Chlorphenol-Kampfer 1%ig	—	25,1
Gegenwart von 1% Hg metallic.	—	31,4
Trikresolformalin 1%ig	—	54,2
Formalinlösung 1%ig	—	58,2
Lugolsche Lösung 0,1%ig	—	68,5

tischen Knochens nicht möglich. Pepsin, das hierzu in der Lage wäre, kann wegen des notwendigerweise stark sauren pH-Milieus praktisch nicht zur Anwendung kommen. Therapeutische Versuche mit Kathepsinpräparaten haben in dieser Hinsicht keine Fortschritte gebracht; der Anwendungsbe-reich ist durch das pH-Optimum des Kathepsins beschränkt, therapeutische Versuche fanden kein großes Echo (Will [156], Kluczka [157], Kluczka u. Lammers [151]). Gegenüber dem Kathepsin fehlt, soweit wir bisher wissen, ein Inhibitorsystem im Organismus, das die Enzymwirkung nach einer bestimmten Zeit wieder abbremst. Außerdem wird die For-derung nach einer Aufschließung von Kollagen auch nicht durch Kathepsin erfüllt. Dieses Enzym ist jedoch von großer Bedeutung bei der Autolyse, und so können die Versuche, Verbrennungsflächen mit starken Säuren zu behandeln, wie z. B. Brenztraubensäure, als eine Förderung der Autolyse betrachtet werden. Die Schmerzhaftigkeit des Verfahrens ist verständli-cherweise zu groß, als daß es sich hätte einbürgern können.

Bei den guten klinischen Erfahrungen, die man bereits seit geraumer Zeit mit der Fliegenmadentherapie gemacht hat, wurde in den letzten Jahren die Frage geprüft, auf welche Faktoren die Heilwirkung zurückzuführen ist, zumal bekannt wurde, daß von den Maden u. a. das Enzym Kollagenase abgegeben wird. Wohl die ersten Beobachtungen über die wundheilungs-fördernde Wirkung von Fliegenmaden veröffentlichte Larrey [158], Chefarzt des napoleonischen Heeres. Erst nach dem ersten Weltkrieg wurden diese Erkenntnisse von Baer [159] zu einem klinisch anwendbaren Verfahren ausgebaut, bei dem auf schwer heilende osteomyelitische Pro-zesse keimfrei gemachte Fliegenlarven aufgebracht wurden. Später stellte Livingstone [160] fest, daß man auch mit Preß-Säften der Larven ent-sprechende Wirkungen hervorrufen könne. Man nimmt an, daß es sich bei den Wirkstoffen um Enzyme handelt. Wenngleich Robinson [161] die Ansicht vertritt, daß hierbei der Harnstoff aus dem Allantoin der Fliegen-maden als der eigentliche therapeutische Wirkstoff zu gelten habe, wird doch besonders in letzter Zeit die Frage diskutiert, ob nicht den p. E. der Fliegenmaden eine maßgebliche Bedeutung zukommt. Tatsächlich konnte

Hobson [162] in den Exkreten von *Lucilia*-Larven p. E. nachweisen, die Kollagen und Elastin verdauen. Diese Angaben wurden in jüngster Zeit von Ziffren et al. [163] bestätigt. Auch diese Autoren sind der Meinung, daß die Erfolge einer Therapie mit Maden von *Phaenicia sericata* Meigen bei Osteomyelitis wesentlich mit auf die Sekretion von Kollagenase zu beziehen sind. Kollagenase wird weiterhin besonders von anaeroben Keimen, wie z. B. *Cl. histolyticum* produziert. Nach Howes, Mc. Lennan u. Mandl [164] sowie Neuman u. Tytell [165] sind therapeutische Versuche mit diesen Enzymen sehr vielversprechend; Connell u. Russett [61] sowie Howes u. Mitarb. berichten über eine schnelle Ablösung von Verbrennungsnekrosen. Wir dürfen wohl diese ersten Ansätze eines weiteren Ausbaus der Therapie mit p. E. als sehr bedeutungsvoll für die künftige Therapie der Osteomyelitis betrachten. U. U. wirkt dabei die Gegenwart von Harnstoff fördernd auf die proteolytischen Prozesse.

Neben dem in der Klinik bestehenden Wunsch nach wirksamen Enzymen zur Auflösung des Substrates Kollagen ist aus der klinischen Anwendung p. E. heraus das Bedürfnis erwachsen, den Enzymen einen steuerbaren Depotcharakter zu verleihen. Es braucht dabei nur an die Vorteile von Arzneidepots in der antibiotischen und hormonalen Therapie erinnert werden. Die Unzufriedenheit mit der zu kurzen Wirkungsdauer von Trypsinlösungen geht besonders aus der amerikanischen Literatur hervor (s. a. Miller). Zumindest sollte eine heute bereits mögliche weitgehende Stabilisierung des Enzyms angestrebt werden. Die heute noch bei Lösungen von kristallinem Trypsin notwendige Wiederholung der Applikation nach 3—4 Stunden stellt eine nicht zumutbare körperliche und seelische Belastung des Kranken, eine Gefährdung der Sterilität und eine Strapazierung von Ärzten und Pflegepersonal dar. Alle diese Faktoren dürften für die lokale Enzymtherapie mit Proteinase große Hemmnisse sein. Ein weiteres wichtiges Problem ist durch die Tatsache gegeben, daß bei der praktischen Therapie die inhibitorische Wirkung anderer Medikamente vielfach noch unbekannt und auch das inhibitorische Potential des Patienten-Serums von Fall zu Fall verschieden ist. Hering [166] hat die für das Gebiet der Zahnheilkunde in dieser Hinsicht wichtigen Substanzen geprüft, Truss [126] für die Urologie. Auch Clifton [64] weist auf die Wichtigkeit dieser Fragen für die Dosierung der p. E. hin. Der inhibitorische Index kann sich aber im Verlauf der Behandlung ändern, auch durch andere therapeutische Eingriffe. Hier bedürfen unsere Kenntnisse noch einer Ergänzung.

Die Unterstützung der antibakteriellen Therapie durch eine proteolytische Reinigung des Krankheitsfeldes ist — auch außerhalb der speziellen nekrolytischen Therapie — durch Abkürzung der Behandlungsdauer und Entlastung des kranken Organismus von bakteriellen Toxinen und Eiweißabbauprodukten als beträchtlicher Vorteil erkannt worden und dürfte größere Verbreitung finden.

Schrifttum

- [1] Hunter, J., Abhandlung über Blut, Entzündung und Schußwunden, herausgegeben von Fr. Branniss, 2. Auflage, Berlin (1859)
- [2] Schiff, in Waldenburg u. Simon, Arzneiverordnungslehre (1877)
- [3] Jochmann u. Kantorowicz, Zschr. klin. Med. 61, 155 (1908)
- [4] Beard, Brit. Med. J. 140 (1906)
- [5] Blumenthal, Med. Klin. 229 (1906)
- [6] Shaw-Mackenzie, Brit. Med. J. 240 (1906)
- [7] Leyden, v., Zschr. klin. Med. 360 (1907)
- [7a] Bergell, Med. Klin. 229 (1906)
- [7b] Pinkus, S., Med. Klinik 835 (1907)

- [8] Gaschler, A., Hippokrates 28, 5 (1957)
- [9] Schneider, E., persönliche Mitteilung
- [10] Kolaczek, Münch. med. Wschr. 51 (1908)
- [11] Jochmann, Zschr. ärztl. Fortbildung 5 (1911)
- [12] Baetzner, Arch. klin. Chir. Nr. 1 (1911)
- [13] Müller, E. u. Peiser, A., Beitr. klin. Chir. 256 (1908)
- [14] Bergmann, G. v., Med. Klinik 50 (1909)
- [15] Sohler, Münch. med. Wschr. 2412 (1910)
- [16] Kirchheim, Arch. exper. Pathol. 66, 552 (1911)
- [17] Müller, F. u. Pinkus, S. N., Biochem. Z. 61, 557 (1914)
- [18] Unna, P. G., Dermatol. Wschr. 113 (1920)
- [19] Jenckel, zit. bei Payr
- [20] Payr, E., Münch. med. Wschr. 1550 (1922)
- [21] Herrmannsdorfer, A., Münch. med. Wschr. 70, 1219 (1925)
- [22] Zeissler, zit. bei Bumm
- [23] Bumm, Arch. klin. Chir. 158
- [23a] Loose, Zschr. f. Augenheilkd. 26 (1926)
- [23b] Philipp, Arch. klin. Chir. 158
- [23c] Seefisch, G., Z. ärztl. Fortbildung 51 (1941)
- [23d] Panck, O., Med. Klinik Nr. 10 (1932)
- [24] Lenk, Med. Klinik (1920)
- [25] Spitzer, L., Wien. med. Wschr. 44 (1928)
- [26] Illig, K. M., persönliche Mitteilung
- [27] Speyer, E., Arzneim.-Forsch. 5, 509 (1955)
- [28] Greuer, W. u. Junghühnel, R., Klin. Wschr. 27, 408 (1949)
- [29] Crone-Münzerebeck, A., Klin. Wschr. 29, 550 (1951)
- [30] Greuer, W., Bruns Beitr. z. klin. Chir. 177, 215 u. 657 (1948)
- [31] Greuer, W., Bruns Beitr. z. klin. Chir. 198, 257 (1959)
- [32] Stucke, K., Chirurg 20, 588 (1949)
- [33] Thiele, W., Zbl. f. Chirurgie 77, 561 (1952)
- [34] Loennecken, S., Die Medizinische 700 (1955)
- [35] Klüppelberg, H., Dtsch. med. Wschr. 75, 987 (1950)
- [36] Wolf, H. J. u. Dziuba, K., Die Medizinische 1619 (1955)
- [37] Tillet, W. S. u. Garner, R. L., J. exper. Med. (Am) 58, 485 (1955)
- [38] Milstone, H., J. Immunol. 42, 109 (1941)
- [39] Tillet, W. S., Sherry, S. u. Christensen, L. R., Ann. Surg. 151, 12 (1950)
- [40] Pflanz, M. u. Harlacher, A., Med. Klinik 47, 17 (1952)
- [41] Tillet, W. S., u. Sherry, S., J. clin. Invest. 28, 175 (1949)
- [42] Sherry, S., J. clin. Invest. 35, 1054 (1954)
- [43] Miller, J. M., Kirkpatrick, H., Wooten, J. L. u. Long, P. H., New York State Med. 55, 2789 (1955)
- [44] Adie u. Childress, Ann. Surg. 154, 659 (1951)
- [45] Miller, J. M. u. Long, P. H., J. Am. Med. Ass. 148, 1485 (1952)
- [46] Muenster, J. J. u. Plance, J. J., Am. J. Med. 12, 576 (1952)
- [47] Beller, F. K., Zbl. Gynäkol. 75, 1858 (1953)
- [48] Greuer, W. u. Hess, E., Zbl. Chirurg. 81, 491 (1956)
- [49] Sonntag, K., Klin. Wschr. 51, 425 (1955)
- [50] Reiser, H. G., Patton, R. u. Roettig, L. C., Arch. Surg. 65, 568 (1951)
- [51] Roettig, L. C., Reiser, H. G., Habeeb, W., Mark, L., Dis. Chest. 21, 245 (1952)
- [52] Speyer, E., Arzneim.-Forsch. 5, 515 (1955)
- [53] Dernby, K. G. u. Walbum, I. E., Biochem. Zschr. 152, 552 (1925)
- [54] Tiselius, A. u. Grönwall, A., Ark. för Kemi 171, 1 (1945)
- [55] Korth, W., Arzneim.-Forsch. 3, 534 (1955); 4, 588 (1954)
- [56] Korth, W. u. Bock, G., Arzneim.-Forsch. 5, 465 (1955)
- [57] Deutsch, E., Blutgerinnungsfaktoren, Wien (1955)
- [58] Eagle, H. u. Harris, T. N., J. gen. Physiol. 20, 545 (1957)
- [59] Deutsch, E. u. Frischauf, H., Acta haematologica 15, 161 (1955)
- [60] Rieger, Diss. Bonn (1955)
- [61] Connell, J. F. u. Rousselot, L. M., Surgery 50, 45 (1951)
- [62] Wilde, N. J. u. Derry, G., Plastik und Reconstructive Surg. 12, 151 (1955)
- [63] Williams, S. u. Babeley, P. L., Med. J. Australia 2, 690 (1950)
- [64] Clifton, E. E., Am. J. Med. Sci. 228, 568 (1954)
- [65] Stör, O., Die Verbrennungskrankheit, Stuttgart (1952)
- [66] Geisthövel, W., Münch. med. Wschr. 98, 595 (1956)
- [67] Koslowski, L. u. Gregl, A., Der Chirurg 28, 558 (1957)
- [68] Reiser, H. G., Roettig, L. C. u. Curtis, G. M., Amer. J. Surg. 85, 576 (1955)
- [69] Chandler, B. F., U.S. Armed Forces M. J. 3, 1209 (1952)
- [70] Benzing, H., Zschr. Inn. Med. 515 (1955)
- [71] Henning, H., Zschr. ges. Inn. Med. 9, 1114 (1954)
- [72] Mohnke, W. u. Schröder, R., Dtsch. med. Wschr. 79, 747 (1954)
- [73] Dziuba, K. u. Wolf, H. J., Die Medizinische 1782 (1958)
- [74] Kröber, H., Med. Klinik 50, 2116 (1955)

- [75] Carrell, H., Fortschritte der Medizin 74, 171 (1956)
- [76] Bergsmann, O. u. Karlsruher, F., Wien. klin. Wschr. 68, 322 (1956)
- [77] Haike, H. J., Zbl. Chirurg. 81, 205 (1956)
- [78] Walter, H., Landarzt 51, 750 (1955)
- [79] Crone-Münzebrock, A. u. Korth, W., Der Chirurg 26, 455 (1955)
- [80] Crone-Münzebrock, A. u. Korth, W., Med. Klinik 51, 1133 (1956)
- [81] Gaza, v., Bruns Beitr. z. klin. Chir. 110 (1918)
- [82] Heite, H. J. u. Müller-Niewerth, S. E., Arzneim.-Forsch. 8, 593 (1958)
- [85] Widmer, J., Praxis 46, 1056 (1957)
- [84] Götz, F., Die Medizinische 575 (1957)
- [85] Gondershausen, U., Fortschritte der Med. 75, 453 (1957)
- [86] Müller, A., Praxis 49, 253 (1960)
- [87] Moss, J. N., Brendel, R., Simon, H., Beiler, J. W. u. Martin, G. J., Arch. int. Pharmacodynam. Thérap. 110, 575 (1957)
- [88] Wältli, R. u. Senn, A., Schweiz. med. Wschr. 87, 521 (1957)
- [89] Kocher, V. u. Olberg, H., Arzneim.-Forsch. 7, 558 (1957)
- [90] Aizawa, N., Yokohama Med. Bull. 10, 357 (1959)
- [91] Wifling, L., Med. Klinik 55, 464 (1960)
- [92] Kleine-Natrop, H. E. u. Meves, R., Dtsch. Gesundheitswesen 15, 447 (1960)
- [95] Schöldgen, W., Die Med. Welt 2609 (1960)
- [94] Peiser, Fortschr. d. Med. 416 (1959)
- [95] Feye, H., Med. Klin. 56, 1858 (1961)
- [96] Wurtz, A. u. Bouchut, E., Soc. de biol. 89, 425 (1879)
- [97] Burke, J. F. u. Golden, T., Am. J. Surg. 95, 828 (1958)
- [98] Altemeier, W. K., Coith, R. L., Culbertson, W. R. u. Tytell, A., Ann. Surg. 154, 581 (1951)
- [99] Frank, E., Wien. Med. Wschr. 104, 725 (1954)
- [100] Unger, L. u. Unger, A. H., J. amer. med. Assoc. 152, 1109 (1955)
- [101] Tagnon, H. J., Practitioner 174, 95 (1955)
- [102] Miller, J. M., Postgraduate Medicine 19, 16 (1956)
- [102a] Robel, G., Dtsch. med. J. 8, 456 (1957)
- [105] Paus, W., Med. Klin. 53, 1935 (1958)
- [104] Felisati, D. u. Scevola, M., Arch. Science med. 99, 520 (1955)
- [105] Farber, E. M., Loeb, H. G., McCleary, J. u. Lincoln, G. A., Stanford Med. Bull. 10, 186 (1952)
- [106] Cenci et al., Clinica terapeutica 9, 357 (1955)
- [107] Aloisi, F., Rass. Clin. Terap. Sci. affini 53, 151 (1954)
- [108] Schumacher, H., Die Medizinische 1761 (1954)
- [109] Vigliani, E. C., Zentralblatt f. Arbeits-Medizin 6, 235 (1956)
- [110] Int-Velt u. Bauer, Wien. med. Wschr. 512 (1951)
- [110a] Paraf, J., Desbordes, J., Rosenberg, E., Zay, R. u. Bory, J., Presse med. 60, 474 (1952)
- [110b] Milliez, C. et al., Policlinico, Sez. prat. 579 (1952)
- [110c] Cathie, I. A. B., Lancet 1, 441 (1949)
- [111] Lorber, J., Lancet 260, 1534 (1951)
- [112] Allgöwer, M., Dtsch. med. Wschr. 85, 672 (1960)
- [115] Mellinshoff, K., Med. Klin. 50, 779 (1955)
- [114] Egense, J. u. Storm, O., J. Am. Med. Assoc. 150, 1457 (1952)
- [115] Hoppe, R., Tuberkulosearzt 649 (1952)
- [116] Janz, H., Der Tuberkulosearzt 6, 1 (1952)
- [117] Seifert, E., Münch. med. Wschr. 2502 (1952)
- [118] Sonntag, K., Klin. Wschr. 51, 423 (1953)
- [119] McCroskey, C. E. u. Hardin, C. A., Arch. Surg. 66, 650 (1955)
- [120] Delannoy, E. u. Ribet, M., Presse med. 61, 97 (1955)
- [121] Peschke, J. u. Weber, H., Beitr. Klin. Tuberkulose 111, 594 (1954)
- [122] Hohlbaum, G. u. Mohnke, W., Med. Klin. 206 (1955)
- [125] Endler, F., Klin. Med. 41, 355 (1956)
- [124] Wagner, H., Zbl. Gynäkol. 78, 1518 (1956)
- [125] Hasche-Klünder, R. u. Truss, F., Dtsch. med. Wschr. 80, 1571 (1955)
- [126] Truss, F. u. Hasche-Klünder, R., Zschr. Urol. 50, 11 (1957)
- [127] Gaca, A. u. Keutel, H. J., Z. Urol. 53, 553 (1960)
- [128] Wagner, H., Zbl. f. Gynäkologie 78, 1518 (1956)
- [129] Spier et al., zit. bei Link
- [150] Link, G., Med. Welt 2179 (1961)
- [151] Illig, K. M., Klin. Monatsbl. Augenheilkd. 120, 405 (1952)
- [152] Hoppen, J. M. u. Compagna, F. N., Amer. J. Ophthalmol. 40, 209 (1955)
- [155] Hofmann, H., Klin. Monatsbl. Augenheilkd. 154, 532 (1959)
- [154] Liegl, O., Klin. Mbl. Augenhk. 152, 486 (1958)
- [155] Hollwich, F., Münch. med. Wschr. 100, 1546 (1958)
- [156] Barraquer, J., Klin. Mbl. Augenhk. 153, 609 (1958)
- [157] Walser, E., Klin. Mbl. Augenhk. 153, 619 (1958)
- [158] Thomann, H., Klin. Mbl. Augenhk. 156, 376 (1960)
- [159] Radnot, M. u. Pajor, R., Klin. Mbl. Augenhk. 156, 370 (1960)

- [140] Hruby, K., *Klin. Mbl. Augenhk.* **154**, 527 (1959)
- [141] Lembeck, F. u. Hofmann, H., *Graefes Arch. Augenhk.* **162**, 120 (1960)
- [142] Hussarek, M., *HNO* **5**, 507 (1956)
- [145] Dziuba, K., *HNO* **5**, 22 (1955)
- [144] Kukulies, H., *HNO* **5**, 242 (1956)
- [145] Walter, H., *HNO* **4**, 511 (1954)
- [146] Schmalix, J., *Fortschr. d. Med.* **552** (1959)
- [147] Cramm, T. v., *Diss. Göttingen* (1954)
- [148] Rieger, R., *Diss. Bonn* (1955)
- [149] Hering, H. J., *Diss. Marburg* (1956)
- [150] Riethel, R., *Zahnärztliche Welt* **59**, 589 (1958)
- [151] Kluczka, J. u. Lammers, T., *Dtsch. Zahnärztl. Z.* **7**, 1229 (1952)
- [152] Olinger, A. M., *J. Amer. Dental Assoc.* **49**, 166 (1955)
- [153] Geffert, R., *Dtsch. Zahnärztl. Z.* **12**, 358 (1957)
- [154] Berger, *Dtsch. Zahnärzteblatt* **12**, 1665 (1958)
- [155] Spiegel, L. H., *Oral Surg. Med. Pathol.* **7** (1958)
- [156] Will, H., *Med. Klinik* **868** (1951)
- [157] Kluczka, J., *Zahnärztliche Rundschau* **7** (1951)
- [158] Larrey, zit. bei Baer
- [159] Baer, W. S., *J. Bone and Joint Surg.* **15**, 458 (1956)
- [160] Livingston, S. K., *J. Bone and Joint Surg.* **18**, 751 (1956)
- [161] Robinson, W. u. Norwood, V. H., *J. Bone and Joint Surg.* **15**, 409 (1953)
- [162] Hobson, R. P., *Biochem. J.* **25**, 1458 (1951)
- [165] Ziffren, S. E., Heist, H. E., May, S. C., u. Womack, N. A., *Am. Surg.* **158**, 952 (1955)
- [164] Howes, E. L., MacLennan, J. D. u. Mandl, I., *New York Acad. of Med.* (1955)
- [165] Neuman, R. E. u. Tytell, A. A., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **73**, 409 (1950)
- [166] Hering, H. J., *Zahnärztliche Welt* **4** (1961)

Therapeutische Tabellen

Innere Medizin				
Krankheit	Abweichung der Proteinase von der Norm	Substitution bzw. Inhibition	Behandlungstechnik, Behandlungsdauer	Sonstiges; Hinweis auf Präparate und Anwendung
Achylia gastrica	HCl- und Pepsinmangel im Magen (vorübergehend)	Pepsinpräparate mit Säurezusatz peroral	Zu jeder Mahlzeit 1 Tablette Citropepsin oder Acidolpepsin; falls keine Besserung, wie Anacidität behandeln	Zuvor Magensäure feststellen, evtl. Pepsintest; S. 52
Anacidität	Beständiger Mangel an HCl und Pepsin im Magen	Trypsinpräparate peroral	Zu jeder Mahlzeit 50–80 E Trypsin	Perniciosa ausschließen
Asthma bronchiale	Unzureichende Selbstreinigung; Spasmen	Trypsin und Spasmolytica als Aerosol	Ca. 60 E Trypsin je 2 ml Lösungsmittel inhalieren, täglich, 2–4 Wochen lang	Bei Superinfektion wie Bronchitis behandeln
Bronchiektasie	S. unter Bronchitis			
Bronchitis	Unzureichende proteolytische Selbstreinigung	Trypsin und Antibiotica als Aerosol	Täglich ca. 60 E Trypsin und hohe Antibioticamengen in 2 ml Lösungsmittel inhalieren	S. 111
Bronchopneumonie	Unzureichende Proteolyse des Bronchialschleims	Neben Allgemeinbehandlung tägl. Trypsin und Antibiotica als Aerosol	Wie bei Bronchitis bis zur völligen Lösung	
Coronarthrombose	Unwahrscheinlichkeit einer spontanen Thrombolyse	S. unter Thrombose und S. 87		
Cystitis fibrinosa	Mangelhafte spontane Fibrinolyse	Trypsin-Antibiotica-Gemische als Instillation	Tägl. 1–2 Instill. mit 60–100 E Trypsin und Antibiotica als Infektionsschutz	
Decubitus	Unzureichende spontane Proteolyse der Nekrose	Trypsin und Antibiotica örtlich als feuchter Verband	2–3mal tägl. feuchter Verband mit ca. 60 E Trypsin auf 100 ml Aqua dest.	
Diabetische Gangrän	S. Decubitus			Außerdem antidiabetische Allgem.therapie
Dyspepsie	S. unter Achylie oder Pankreasinsuffizienz			
Eingeweidewürmer (Oxyuren, Askariden)	Unangreifbarkeit durch körpereigene Enzyme	Papain-Präparate peroral	Z. B. 18 g Nematolyt einmal unzerkaut hinunterschlucken	
Emphysem	S. Bronchitis			

Therapeutische Tabellen (Fortsetzung)

Krankheit	Abweichung der Proteinase von der Norm	Substitution bzw. Inhibition	Behandlungstechnik, Behandlungsdauer	Sonstiges; Hinweis auf Präparate und Anwendung
Empyem, metapneumon.	Zu langsame spontane Proteolyse von Fibrin und Detritus	Trypsin-Antibiotica-Gemische in Pleurahöhle instillieren	Instillation von 50 ml Lösungsmittel mit 60—120 E Trypsin und hohen Antibioticamengen, tägl., 1—5 Wochen lang	Zuvor Exsudat punktieren, ebenso 6 Std. danach
Empyem, tuberkulöses	Zu langsame proteolytische Selbstreinigung	Trypsin-Tuberculostatica-Kombination in Pleurahöhle instillieren	Jeden 2. Tag Inst. von ca. 50 ml Lösungsmittel mit 60—120 E Trypsin und hohen Tuberculostaticamengen	Zuvor Exsudat punktieren, ebenso 6 Std. danach. Allgemeinbehandlung!
Lungenabszeß	S. Bronchopneumonie			
Lungenembolie	Spontane Selbstauflösung des Embolus unwahrscheinlich	S. Thrombose		
Meningitis tbc.	Gefahr fibrinöser Verklebungen	Streptokinase intralumbal		S. 112
Pankreasinsuffizienz	Mangelhafte Enzymproduktion	Pankreas-Totalpräparate peroral	Zu jeder Mahlzeit 60—90 E Trypsin peroral, 1—2 Monate lang und länger	
Pankreasnekrose, Pankreatitis	Abnorme Trypsinaktivierung im Pankreas; Aktivierung der Blutproteinase	Trypsin-Inhibitor intravenös	Instillationen von Trasylol intravenös tagelang, je nach klin. Bild	
Pankreatitis chronica	Mangelhafte Enzymproduktion	Pankreas-Totalpräparate peroral	Evtl. monatelang zu jeder Mahlzeit 60—90 E Trypsin peroral	
Pankreatitis humeroscapularis	Ausnützung des antiphlogistischen Effektes des Trypsins	α -Chymotrypsin intrafokal	Periarticuläre Injektion von 5 mg α -Chymotrypsin, 5mal im Abstand von 5 Tagen	5 mg in 5 ml eines Lokal-anästheticums lösen
Poliomyelitis, Sekretstauung durch Atemlähmung	Unzureichende proteolytische Selbstreinigung	Trypsin als Aerosol	S. Asthma	
Silikose, Bronchitis bei	S. Bronchitis			
Subacidität	S. Achylia gastr.			
Thrombose	Mangelhafte Selbstauflösung des Thrombus	Aktivierung des Plasminogen mit Streptokinase oder Nikotinsäure	Einzelheiten s. S. 87	
Tuberkulose, cavernöse	Unzureichende Selbstreinigung der Kaverne	Trypsin-Tuberculostatica-Kombination als Aerosol	Ca. 60 E Trypsin mit Tuberculostatica in 2 ml Lösungsmittel, täglich, 1—2 Monate	

Therapeutische Tabellen (Fortsetzung)

Krankheit	Abweichung der Proteinase von der Norm	Substitution bzw. Inhibition	Behandlungstechnik, Behandlungsdauer	Sonstiges; Hinweis auf Präparate und Anwendung
Ulcus ventriculi	Unerwünscht hohe Pepsin-HCl-Produktion	Hemmung des Pepsins und Neutralisierung der HCl	Mg — Al — Polysilikate täglich zu den Mahlzeiten	Auch Hemmung der Magen-funktion
Würmer	S. Eingeweide-würmer			
Chirurgie				
Abszef (eröffnet)	Zu langsame proteo-lytische Selbst-reinigung	Trypsin-Antibiotica-Kombination intra-fokal	Trypsin und Anti-biotica als Kegel oder Gel einführen, täglich bis zur Epi-thelisierung	
Arthritis	S. Periarthritis (Innere Medizin)			
Blut-konserven	Zu schnelle Hämolyse der Erythro-cyten	Autolyse mit Inhibi-toren hemmen	Noch keine Handels-präparate erhältlich	
Blutungen, postoperative	Störung des Gerin-nungsmechanismus durch aktive p.E. im Blut	Inhibition durch Albuminfraktion des Serum, Inhibitoren des Gewebes, ϵ -Aminocaprinsäure	Intravenöse Gabe von Albumin, Trasylol, ϵ -Amino-caprinsäure	Cave in Plasma und Serum ist aktivierbares Plasminogen (S. 81)
Cystitis fibrinosa	S. Innere Medizin			
Decubitus	S. Innere Medizin			
Embolie	S. Innere Medizin			
Empyem	S. Innere Medizin			
Extracorporaler Kreislauf	S. Blutungen, post-operative			
Fisteln	Unzureichende Selbstreinigung	Trypsin-Antibiotica-Kombinationen lokal	Applikation in Form von Kegeln, Gelen und Lösungen, täglich, wochenlang	
Furunkel, nach Inzision	Unzureichende Selbst-reinigung	Trypsin-Antibiotica-Kombinationen lokal	Tägliche Einführung bes. in Form von Kegeln, bis zur Reinigung	
Gangrän, diabetische	S. Innere Medizin			
Hämatome	Mangelhafte Selbst-auflösung	Trypsin oder Strepto-kinase lokal	Instillationen	
Kollaps	S. Schock			
Magenresektion, Zustand nach	Verlust der Magen-verdauung	Pankreas-Total-präparate	S. Pankreasinsuf-fizienz, Innere Medizin	
Nekrosen	Zu langsame Selbstreinigung	Trypsin, Trypsin-Antibiotica-Kombinationen	Lokale Applikation, in Form feuchter Verbände	

Therapeutische Tabellen (Fortsetzung)

Krankheit	Abweichung der Proteinase von der Norm	Substitution bzw. Inhibition	Behandlungstechnik, Behandlungsdauer	Sonstiges: Hinweis auf Präparate und Anwendung
Ödem, postoperatives	Ausnützung der antiphlogistischen Kraft i.m. verabreichten Trypsins	α -Chymotrypsin, Trypsin in öliger Suspension	Intramuskuläre Injektion von 5 mg Trypsin, 2–5mal in einer Woche	
Operationsschutz für Pankreas	Inhibition von aktivem Trypsin im Pankreas	TrasyloI	Intravenöse Injektion von 50 000 E an 2 aufeinanderfolgenden Tagen	
Osteomyelitis	Unzureichende Auflösung von Weichteilnekrosen	Trypsin-Antibiotica-Kombination lokal	Laufende Instillation intrafokal durch liegende Kanülen, monatelang täglich	
Pankreasnekrose, Pankreatitis	S. Innere Medizin			
Periarthritis humeroscapularis	Ausnützung der antiphlogistischen Wirkung des Trypsins	Intrafokale Injektion von α -Chymotrypsin	Jeden 5. Tag 5 mg α -Chymotrypsin, gelöst in 5 ml Lokalanästhetikum intrafokal	
Pleuraempyem	S. Innere Medizin			
Postoperative Blutung	S. Blutung			
Schock nach Trauma	Traumatisch ausgelöste Proteolyse führt über Polypeptide zum Volummangelkollaps	1. Substitution von Inhibitoren (Albumin, TrasyloI) 2. Der Niere ausreichend Vehikel zur Ausfuhr der Polypeptide anbieten	Albumin, TrasyloI täglich, ausreichend; Infusion von Kristalloiden bis zur guten Ausschwemmung	S. 81 ff.
Thrombose	S. Innere Medizin			
Transplantation von Haut, Vorbereitung	1. Proteolytische Säuberung des Wundbettes 2. Inhibitorische Präparierung des Transplantates	Zu 1.: Trypsin-Antibiotica-Komb. Zu 2.: Imprägnierung der Haut mit Na-Cu.Chlorophyllin		
Ulcus cruris	Unzureichende proteolytische Selbstreinigung	Trypsin, Trypsin-Antibiotica-Gemische	Täglich feuchte Verbände mit Lösung von Trypsin und Antibiotica, auch Aufstreuen in Puderform	
Verbrennung 2. und 3. Grades	1. Intoxikation durch Polypeptide s. Schock 2. Nässen: Gerinnungsförderung 3. Nekrose: Zu langsame Abstoßung	Zu 2.: Durch Aufstreuen von Trypsinpuder Fibrinausfällung 3. Nekrolyse durch feuchte Trypsinverbände	2. Trypsinpuder für lokale Anwendung täglich dünn aufstreuen 3. Trypsinverbände jeden 2. Tag anlegen bis zur Reinigung	S. 115

Therapeutische Tabellen (Fortsetzung)

Krankheit	Abweichung der Proteinasen von der Norm	Substitution bzw. Inhibition	Behandlungstechnik, Behandlungsdauer	Sonstiges; Hinweis auf Präparate und Anwendung
Wunden, infizierte, nekrotische	Weichteilnekrosen dienen als Bakterien-Nährböden; erst nach Beseitigung von Nekrosen Wundheilung möglich	Trypsin-Antibiotica-Gemische	Tägliches Einstreuen von Trypsin-Antibiotica-Puder; auch als feuchter Verband. Bis zur Epithelisierung	
Gynäkologie				
Blutungen, post partum	Aktivierung von Plasminogen im Blut durch gewebsentstandene Aktivatoren	1. Beseitigung der Aktivatorenquelle 2. Inhibition durch Albumin, Trasylol u. a. Substanzen, Ersatz von Fibrinogen auch durch Transfusionen	Wechsel von Bluttransfusionen, Inhibitoren, Albumin, Fibrinogen bis zum Stehen der Blutung	S. 81
Mastitis, Zustand nach Incision	Unzureichende Selbstreinigung	Trypsin-Antibiotica-Kombination lokal	Tägliches Einführen von Trypsin-Antibiotica-Gelen oder Pudern oder Kegeln bis zur Epithelisierung	
Thrombose	S. Innere Medizin			
Hals-, Nasen- und Ohren-Heilkunde				
Angina Plaut-Vincent	Unzureichende Selbstreinigung	Trypsin in Mundhöhle, auch mit Antibiotica kombiniert	Trypsin applizieren als Spülung, Tabletten (mit Antibiotica kombiniert bis zu 5 Tagen); bis zur Säuberung der Nekrosen	
Otitis chronica	Zu langsame Selbstreinigung	Trypsin-Antibiotica-Kombinationen lokal	Einstreuen von Puder, bis zur Säuberung	Auch als Gel
Rhinitis acuta	Antiphlogistische Wirkung des Trypsins ausnützen	Trypsin in Nase einbringen	Aufschnupfen von Trypsinpuder, auch mit Antibiotica	
Sinusitis maxillaris	Unzureichende Selbstreinigung, Ausnützung des antiphlogistischen Trypsin-effektes	Trypsin in die Nebenhöhle als Aerosol oder Instillation, auch als Gel mit Antibiotica kombiniert	Jeden 2.—5. Tag instillieren	
Stomatitis ulcerosa	S. Angina Plaut-Vincent			
Ophthalmologie				
Iritis fibrinosa	Fibrinöse Verklebung	Plasminogen-Aktivierung durch Pyrexal	Intravenöse Gabe bis zur Fieberhöhe von 38°, mehrmals wiederholen	
Katarakt	Zu schlechte Lösung der Linse beschleunigen	α -Chymotrypsin lokal anwenden		S. 118

Therapeutische Tabellen (Fortsetzung)

Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten				
Krankheit	Abweichung der Proteinase von der Norm	Substitution bzw. Inhibition	Behandlungstechnik, Behandlungsdauer	Sonstiges: Hinweis auf Präparate und Anwendung
Extraktion, Zustand nach	Zu langsame Selbstreinigung, Schmerzen	Lokale Applikation von Trypsin und Antibiotica	Nach Extraktion Kegel mit Trypsin einlegen	
Osteomyelitis nach Operation	Zu langsame Selbstreinigung	Lokale Trypsin-Antibiotica-Applikation	Einlegen von Trypsin-Antibiotica-Kegeln, bis zur Säuberung	S. 120
Pulpitis necroticans	Unzureichende Selbstreinigung	Lokale Applikation von Trypsin	Als Paste einbringen, auch elektro-phoretisch	

Medikamentenverzeichnis

Präparate für die Substitution von proteolytischen Enzymen im Magen-Darmkanal

(Anwendungsbeispiele S. 50 ff.)

Name des Präparates	Hersteller	Name des Präparates	Hersteller
Acidol-Pepsin	Bayer, Leverkusen	Okipan	Röhm & Haas, Darmstadt
Arbuz	Dr. Schwab, München	Pankrazym N	Röhm & Haas, Darmstadt
Citropepsin	Promonta, Hamburg	Pankreatin	Dr. Brunnengraber, Lübeck
Combizym	Luitpold-Werk, München	Pankreon	Kali-Chemie, Hannover
Dymal	Boehringer, Mannheim	Pankreon comp.	Kali-Chemie, Hannover
Enzynorm	Nordmark-Werke, Hamburg	Pankrodigest	Lentia, München
Enzypan	Norgine, Marburg	Panpeptal	Dr. Brunnengraber, Lübeck
Eupeptum	Ifah, Hamburg	Panzynorm	Nordmark-Werke, Hamburg
Festal	Farbwerke Hoechst, Frankfurt a. M.	Pepsaldra	Engelhard, Frankfurt
Gerikreon	Kali-Chemie, Hannover	Trizymal	Boehringer, Mannheim
Intestinalol	Dr. Henning, Berlin- Tempelhof		

Präparate für die lokale Substitution von proteolytischen Enzymen

(Anwendungsbeispiele S. 111 ff.)

Biotrase	Hamol, Zürich	Protenzym	Lyssia, Wiesbaden
Dontisolon	Farbwerke Hoechst, Frankfurt a. M.	Poudre de Trypsin Choay	Chodel, Köln
Leukoeillase	Penicillin Dauelsberg, Göttingen	Pyosolva	Kali-Chemie, Hannover
Iatrosin	Röhm & Haas, Darmstadt	Tryptodigest	Lentia, München
Nekrolase	Penicillin Dauelsberg, Göttingen	Trypure Novo	Novo, Mainz

Präparate für die intrafokale Injektion von Trypsin

(Anwendungsbeispiele S. 89 ff.)

Alphachymotrypsin Choay	Chodel, Köln	Chymoser	Serono, Rom
Trypure Novo	Novo, Mainz	Quimotrase	Hasenclever, Bonn

Präparate für die lokale Substitution von Plasminogen-Aktivatoren

(Anwendungsbeispiele S. 115 ff.)

Bistreptase	Behringwerke, Marburg	Varidase	Lederle, München
-------------	--------------------------	----------	------------------

Präparate für die parenterale Allgemeintherapie mit proteolytischen Enzymen (Anwendungsbeispiele S. 86–89)			
a) Für intravenöse Anwendung			
Name des Präparates	Hersteller	Name des Präparates	Hersteller
Actase		Fibrinolysin Lyovac	Pharma-Stern, Hamburg
b) Für intramuskuläre Anwendung			
Alphachymotrypsin Choay	Chodel, Köln	Quimotrase	Hasenclever, Bonn
Trypure Novo	Novo, Mainz	Chymoser	Serono, Rom
Präparate für die direkte Plasminogenaktivierung (Anwendungsbeispiele S. 87)			
Bistreptase reinst	Behringwerke, Marburg	Varidase buccal	Lederle, München
Präparate für die indirekte Plasminogenaktivierung (Anwendungsbeispiele S. 88)			
Pyrexal	Dr. Wander, Frankfurt	Solvosal forte	Helfenberg, Wevelinghoven
Thrombocid	Dr. Benend, München		
Präparate für die gezielte Inhibition proteolytischer Prozesse (Anwendungsbeispiele S. 83, 85)			
Trasylol	Bayer, Leverkusen		
ϵ -Aminocaprinsäure	Kabi, Kopenhagen		

Autoren-Verzeichnis

Aberhalden, E.	5, 90, 95	Böhmig	57
Aberhalden, R.	18, 52, 61, 66	Börnig	60
Abe	74	Boissonas	25, 55
Adamkiewicz	27, 89	Bouchut	109
Adie	106, 115	Bramstedt	51
Aitken	92	Braunstein	72
Aizawa	109	Breining	92
Alagille	25	Brendel	89, 109
Albrechtsen	58, 74	Bridgewater	85
Alburn	15	Briger	72
Alkjaersig	72, 74, 77, 85	Brisou	59
Allgöwer	115	Brocklehurst	58
Aloisi	112	Brodzki	95
Altemeier	110	Broh-Kahn	57
Alyea	28	Bruns	58
Ambrus	77	Buchs	45, 92
Ammon	52	Bürger	22, 24, 72
Amourex	51	Büsing	23
Angrist	27	Bumm	104
Anlyan	75	Burke	110
Ansell	58	Butler	74, 79
Anson	18, 45	Butler, J. A. V.	15
Armstrong	55		
Arthur	58	Calvet	15
Asang	86	Camus	22
Astrup	67, 70, 71, 74, 75, 76, 95, 94	Carell	109
Auerswald	94	Celander	95
Augenstine	15, 71	Cenci	112
		Chandler	108
Babeley	108	Chapmann	55, 96
Bach	77	Childress	106
Baer	121	Christensen	71, 105
Baetzner	105	Mc. Cleary	112
Bamann	58, 92, 94	Cleeland	27
Barber	90	Clifton	71, 108, 118
Barcelo	89	Cohen	24
Baron	62	Coke	72
Barraquer	118	Compagna	118
Bartelheimer	49	Connell	108, 122
Bauer	58	Coon	75
Bayerle	69	Coombs	71
Bayliss	44	Cooper	89
Beard	102	Corvisart	14
Beck	84	Cramer	86
Beiler	109	Cramm, v.	120
Belenkietal	48	Crone-Münzebrock	105, 109
Beller, F. K.	74, 76, 78, 106	Croxatto	25
Beller, P. U.	86	Cullen	90
Benderski	95	Cullumbine	62
Bensusan	59	Cunningham	15
Benzer	25		
Benzing	109	Daly	14
Berg	58	Dastre	66
Berger	120	Davie	29
Bergmann	32	Debonis	44
Bergmann, v.	105	Delezenne	66
Bergsmann	109	Dengler	51
Bernard	15	Denis	66
Bidder	15	Denys	66
Bier	16	Derechin	70
Biggs	67, 68	Dernby	24, 107
Bjerrehus	95	Derry	108
Blix	69, 85	Dessi	24
Blumenthal	102	Deutsch	25, 70, 74, 76, 78, 87, 108
Bock	107	Diemair	23, 45
Böhm	92	Dirr	17

Disitzer	15
Doerr	49
Doleschel	75, 94
Mc. Donald, M. R.	15
Mc. Donald, F.	62
Dufourmentel	89
Dumazert	58
Dungern, v.	72
Duthie	71, 72
Dziuba	109, 119

Eagle	25, 108
Edwards	44
Egense	115
Eger	57, 65
Eichenberger	76, 78
Eisen	55, 79
Elliott	25, 55
Endler	116
Erb	64
Euler, v.	58

Mc. Fadzean	78
Farber	112
Farell	48
Mac Farlane	67, 68, 71, 95
Faure	66
Fearnley	79
Felisati	112
Felix	58, 79
Ferguson	75, 76
Ferrari	79
Feye	109
Field	58
Filatow	65
Filling	71
Flance	106
Fleisher	58, 90
Fletcher	70, 71, 72, 76, 77, 85, 86
Fonio	75
Frank	110
Frerichs	15
Freundenberg	44, 92
Friedmann	52
Frischauf	108
Frunder	60
Fucik	90
Fürstenberg	79
Fugii	59
Fuld	17

Gaca	117
Garner	59, 67, 75
Gaschler	105
Gaza, v.	109
Geffert	120
Geiger	58
Geisthövel	108
Gerbi	58
Glendening	85
Gley	22
Mc. Glory	58
Goeters	52
Götz	109
Goetze	58, 50
Gohrbrandt	61
Gold	110
Gondershausen	109
Goodson	28
Goodwin	55
Gorbach	59
Gorkin	25, 55

Grant, N. H.	13
Grant, R.	56
Grassmann	25
Grauhan	22, 24, 72
Green	26
Greenberg	41
Greig	79
Greuer	15, 23, 24, 25, 58, 60, 62, 65, 66, 70, 73, 79, 105, 106
Grob	71
Grönwall	24, 107
Gross, R.	17, 58, 77, 87
Gross, A. M.	79
Grützner	17
Guest	95
Guggenheim	40, 65
Gutherz	59
Guttman	25
Guzzon	28, 50

Haastert	92
Habelmann	61, 62
Hänel	96
Häusser	25, 45
Hagakawa	21
Hagihara	59
Haik	109
Hallwachs	14
Halse	68, 69
Ham	85
Hamberg	68, 79
Hammarsten	72
Hannak	52
Harlacher	105
Harris	25, 108
Hart, D.	75
Hart, E.	24
Hartert	70
Hartmann	51
Hartney	62
Hasche-Klünder	23, 117
Hauss	59, 54
Heinkel	58, 92
Heinrichs	25
Heite	29, 109
Heller	58
Hendley	29
Henkel	86
Henning	58, 109
Henry	39
Hering	25, 120, 122
Hermann	11
Hermannsdorfer	104
Herriott	50, 42
Herschlein	85
Hess	24, 58, 60, 65, 70, 75, 106
Heuson	70
Hilgenfeld	65
Hilton	55
Hirsch	14
Hirschowitz	90
Hladovec	84
Hoar	90
Hobson	122
Hörder	78
Hofmann	118, 119
Holemanns	58, 77
Hollander	92
Holle	59
Holley	12
Hollwich	118
Homer	20

Hong	14
Hopen	118
Hoppe	115
Horton	25
Howes	122
Hruby	119
Hudson	75
Hüfner	94
Hugues	59
Hummel	20
Humphry	58
Hunter	102
Hussarek	119
Illig	104, 118
Innerfield	27, 77, 89
Int-Velt	112
Mac Intyre	59
Ito	51, 57
Jachan	15
Jacoby	66
Jacobsson	22, 71, 72
Jamakawa	74
Janowitz	92
Janz	116
Jaquenoud	25
Jaques	26
Jenckel	104
Jobling	72
Jochmann	72, 102, 105
Johnson	75
Johnston	91
Jorpes	44
Junghähnel	105
Kahn	87
Kaiser	22, 72
Karlhuber	109
Karlson	95
Kaplan	67
Karten	67
Katichman	20
Kaulla, v.	69, 75, 78, 86
Keele	55, 79
Keferstein	14
Kellenhoff	51
Keller	58, 90
Keutel	117
Kidkhöfen	78
Kirdheim	105
Kjeldgaard	95, 94
Kleine-Natrop	109
Kline	68, 76
Klingenberg	52
Kluczka	120, 121
Klüppelberg	105
Knüchel	72, 92
Kocher	109
Kolaczek	105
Konzett	55
Korth	24, 107, 109
Koslowski	62, 65, 108
Kourilski	59
Kowalski	58, 76, 84
Kowalewski	44
Krüber	109
Kröger	51
Kropatkin	85
Kühne	11
Kukulies	119
Kunitz	20, 21, 29

Kurz	89
Kwaan	78
La Grutta	57
Lammers	120, 121
Lamson	52
Lang	14, 45
Langhof	92
Larrey	121
Laskowski	22, 60
Lecomte	59
Lembeck	119
Lenggenhager	25
Lenk	15, 104
Mc. Lennan	122
Lento	57
Leubner	22
Levine	92
Levy	92
Lewis, G. P.	25, 55
Lewis, J. H.	75, 76
Leyden, v.	102
Lieb	39
Liegl	118
Liewowitz	50
Lincoln	112
Lindenschmidt	51
Lindquist	70
Link	118
Livingstone	121
Loeb	112
Loennecken	105
Loken	20
Loomis	71
Loose	104
Lorber	115
Lorenz	25, 71, 72
Lu	26
Lüderitz	24
Lupo	89
Mackenzie	102
Magel	14
Maiwald	26
Mandl	122
Mansfeld	84
Manuilski	39
Marbaix	66
Marggraf	25, 79
Martin, G. J.	45, 75, 89, 109
Martin, J.	95
Marx	58, 69, 87
Maschmann	59
Matscher	89
Matthes	95
Mazzeo	29
Mellinghoff	114
Meninghini	78
Menkin	5, 25, 54
Meronen	71
Merten	16, 45, 52, 92
Mett	17
Meves	109
Meyers	72
Mill	26
Miller	25, 89, 106, 111
Milston	105
Mirsky	14, 57, 58, 84
Mohler	95
Mohnke	109
Moore	15

Mootse	84
Morani	89
Mosebach	59
Moser	86
Moss	109
Mouly	89
Müller	61
Müller, Fr.	105
Müller, A.	109
Müller-Niewerth	29
Müller-Wieland	49
Müllertz	74
Muenster	106
Müting	92
Murray	77
Muset	15
Mutt	44
Myrbäck	5, 11
Nagel	74, 76
Nardi	85
Neter	24
Neumann	122
Neurath	12, 29
Niehans	64
Niewiarowski	68
Nilsson	85
Nolf	66
Noll	15
Nord	16
Norman	70, 84
Northrop	29
Novotny	24
Oelkers	52
Okajima	52
Okubu	74
Olberg	109
Olesen	75
Olinger	120
Olsen	58
Otto	96
Overbeck	86
Owren	68
Page	85
Pajor	118
Pantlitschko	22
Pappenheim	15
Paschoud	58
Patton	107
Paus	112
Pavlavlava	39
Pavetsky	41
Payr	104
Peiser	105, 109
Perman	74
Permin	68
Peronne	15
Perry	58
Petersen	72
Pflanz	105
Philipp	104
Phillips	74, 79
Piechowski	50
Pinkus	105
Pischinger	65
Ploug	95, 94
Polland	45
Pollard, E.	15
Pollard, H. M.	90
Pozerski	66

Préaux	89
Purkinje	15
Mc. Quillan	58
Radnot	118
Rapoport	58
Rappert	104
Ray	15
Redish	78
Rees	118
Rehn	62, 65
Reiser	106, 108
Richards	55
Richou	39
Richterich	59
Rieger	108, 120
Riethe	21, 120
Robbins	52
Robel	112
Robins	15
Robinson	121
Rocha e Silva	5, 25, 55, 96
Roemer	86
Roettig	106
Rohdewald	58, 94
Ronwin	20, 71
Rose	23
Rosemann	68
Rosenheim	51
Rosental	62
Rossolleck	76, 86
Rostek	24, 58, 60, 65
Roth	59
Rousselot	108, 122
Rummel	25
Rybak	71
Sandstedt	85
Sanger	11
Sans Sola	89
Sarkar	71
Sarker	79
Sato	59
Scevola	28, 112
Schär	26
Scharr	58
Schatz	95
Scheiffarth	58
Schelley	58
Schierge	54, 71, 90
Schiff	102
Schmalix	119
Schmidli	58
Schmidt	72
Schneider	54, 105
Schöldgen	109
Schormüller	47
Schostock	89
Schröder	109
Schumacher	76, 112
Schulz	69
Schultz	71
Schunk	25
Schwartz	27
Schwert	12, 20
Seefisch	104
Seibert	24
Seligman	89
Sellin	76, 78
Sellow	15
Senn	109

Serlin	89
Shapiro	44
Shaw	102
Sheffer	86
Sherry	68, 72, 74, 77, 85, 105, 106
Sherson	89
Shingleton	75
Shubin	89
Shulman	72, 79
Siebert	58
Silbert	89
Simon	109
Simpson	62
Slavik	18
Smetana	18
Smirnowa	39
Sohler	105
Sonntag	106
Soulier	25
Spaet	85
Spector	26
Speyer	19, 27, 70, 105, 107
Spiegel	120
Spier	118
Spink	85
Spiro	52
Spitzer	104
Spray	92
Sproull	59
Spurcien	62
Sserebrowskaja	26
Stacher	87
Stamm	78
Stanley	58
Stark	58
Starling	44
Steele	78
Steinhoff	94
Stengel	45
Stern	90
Sterndorff	74, 75
Stewart	55
Stieglitz	45
Stör	108
Storm	96, 115
Strässle	84
Streeten	90
Strehler	92
Streichele	85
Stucke	105
Stüttgen	58
Sugg	27
Tagnon	110
Takenaka	20
Taylor	74, 79
Tazawara	39
Thiele	105
Thies	86
Thomann	118
Thompson	11
Tillet	59, 67, 75, 105, 106
Tiselius	24, 107
Tobler	92
Todd	74
Tommaselli	44

Tonutti	62
Treburg	72
Trikojus	38
Truss	25, 117
Tsuboi	58
Tytell	122
Uebel	25
Ungar	58
Unger, A. H.	110
Unger, L.	110
Unna	104
Vallee	71
Valls	15
Vartio	71, 96
Vick	85
Vigliani	112
Vonk	15
Vorherr	58
Vorlaender	92
Wälti	109
Wagner	116, 118
Walbum	24, 107
Waldschmidt-Leitz	5, 12, 90
Waldvogel	72
Walser	118
Walter	109, 119
Walters	92
Walther	89
Wandelt	95
Wehner	52
Weinberg	59
Weiner	78
Weinmann	95
Weiss	86
Weißbecker	92
Weissmann	89
Werle	5, 25, 55, 85
Wesemann	70, 75
Westphal	24, 56, 91
Whalen	56
White	79
Widmer	109
Wiedmann	54
Wifling	109
Wilde	108
Wilhelm	26
Will	121
Williams, R.	71
Williams, S.	108
Willstätter	5, 11, 17, 58, 92, 94
Winckelmann	86
Wolf	105, 109
Wolff	55, 96
Wu	22
Wurtz	109
Yamamoto	68, 79
Yoshida	59
Zeissler	104
Zeller	58
Ziffren	41, 122
Zinck	62

Sachwort-Verzeichnis

Abwehrproteinasen	90	Doppelballonsonde	48
Achylie	43	Doryl	50
Acetylcholin	26	Durchblutungsstörungen	88
Agglutinine	24	Dysenterietoxin	24
O-Agglutinin	31	Eigenblutbehandlung	64
Aktinomykose	106	Eingeweidewürmer	52
Allergie	37, 58	Eiter	54
Alveole, trockene	120	Eiweißhydrolysate	29, 109
ϵ -Aminocapronsäure	85, 86	Eiweißkörper	11
Anämie, hämolytische	24	Empyemresthöhlen	107
Angina Plaut-Vincent	120	Endopeptidasen	13
Antigen-Antikörperreaktion	38, 58	Enteneiweiß-Ovomucoid	23
Antikörperbildung	63	Entzündung	37, 54
Antitrypsin	22	Enzym-Inhibitor-Komplexbindung	79
Ascorbinsäure	32	Exopeptidasen	15, 35
Asthma bronchiale	112	Exsudat	55
Aureomycin	82	Farbstoffe	23
Autoantikörperbildung	63	Fibrinogen	25, 79
Autolysate	62	Fisteln	104
Autolyse	37, 59	Fliegenmadentherapie	121
Autolyse, Fernwirkungen der	61	Fraenkel-Toxin	24
Autolyse-Krankheiten	62	Frischzellentherapie	64
Ballonsonde	49	Fundusdrüsen	42
Benzethoniumchlorid	84	Gangrän, diabetische	114
Bindehautprozeß	118	Gelenkrheumatismus, chronischer	88
Blutdruck	25, 55	Gerinnung	79
Blutgerinnsel	106	Gerinnungsfähigkeit	108
Blutgerinnung	25, 108	Gewebsenzyme	37
Blutgruppenantigene	24	Gingivitiden	120
Blutkoagula	106	Gingivitis ulcerosa	120
Bradykinin	25, 26, 55	Glaskörperblutungen	118
Bradykininogen	55	Globulin A, antihämophiles	25
Brennen	64	Glutathion	32
Bronchitis	106	Glycinleucin-dipeptidase	33
Bronchitis acuta	112	Glycylglycin-dipeptidase	33
Bronchopneumonie	112	Hämatome	89
Burn-Test	31	Hämatothorax	114, 116
Butazolidin	44	Harn	91
Calcium, Stabilisierung von	16	Harnsteine	117
Carboxypeptidase	33	Harnstoff	23
Carcinomkranke	22	Heparin	31, 76
Carcinomtherapie	102	Heparinoide	87
Caseinmethoden	70	Herpes corneae	118
Cervicitiden	117	Herzinfarkt	87
Chloramphenicol	82	Histamin	40
Chlorophyllin	25	Histidin	40
Chondroitinsulfat	31	Höhensonnenbestrahlung	64
Chymotrypsin	29	Hornhautprozeß	118
Citronensäure	51, 52	Hyaluronidase	24, 107
Clostridium parbotulinum	25	Hydroxytryptamin	58
Colostrum	22	Hypertensin	26
Cortison	28	Hypertensinogen	26, 31
Cystein	23	Hypoxydose	63
Cystitis, fibrinöse	117	Inhibitoren	84
Decarboxylierung	40	Inhibitor-Therapie	85
Decubitalgeschwüre	105	Insekten	41
Decubitus	110	Insulin	12
Dermatomyositis	22, 92	Insulinase	37
Desaminierung	40	Insult, proteolytischer	79
Dihydrostreptomycin	82	Iritis	118
Dipeptidasen	33	Iritis fibrinosa	88
Diphtherietoxin	24, 107		
Dolor post extraktionem	120		

Kallikrein	26
Kammerwasser	96
Kapillardurchlässigkeit	25
Kapillarpermeabilität	55
Karies	95, 120
Kathepsin	32, 45
Kathepsin-Inhibitor des Serums	32
Keratin	50
Kieferhöhlenempyem	119
Kinasen	16
Komplement	59
Komplementhemmung	25
Komplex	21, 25
Krebszellen	105
Leukotaxin	56
Lipopolysaccharid	56
Liquor cerebrospinalis	96
LPF	56
Lungenabszess	112
Lungenembolie	87
Lysiszeitmethode	68
Magensalzsäure	42
Makrozytase	55
Mecholyl	50
Meningitis	112
Milch	29
Muskulatur	26
Nacton	45
Narbenkeloide	104
Natriumkupfer-Chlorophyllin	66
Natriumlaurylsulfat	51
Nekrose	59, 114
Nekrosin	55
Nikotinsäure	88
Nonapeptid	25, 55
Normalwerte	50
Ödeme	29, 89
Ophthalmologie	118
Osteomyelitis	116, 120
Othämatom	119
Otitis media	106
Ovomucoid	50
Pankreasfunktionsprobe	49
Pankreas-Nekrose	85
Pankreatitis	85
Pankreomycin	44, 50
Pankrin	45
Papain	32, 109
Parodontose	120
Partialtod	59
Penicillin	82
Penicillinase	24
Pepsin	50, 42
Pepsin-Inhibitor	45
Pepsinogen	42, 90
Pepsitensin	31
Periarthritis humeroscapularis	89
Pfortnerschluff	45
Pharyngitis	119
Pilocarpin	50
Plasmakinin	25, 26
Plasmin-Inhibitorsystem	71
Plasmin, Standardisierung von	71
Plasminogen-Aktivatoren im Gewebe	75
Plasminogen, Aktivierung von	74

Plasminogen, direkte Aktivierung von	77
Plattenmethode	70
Pleuraempyem	104, 115
Polyarthritis	22
Polypeptide	25, 54
Proaccelerin	25
Procainhydrochlorid	65
Prostigmin	50
Prothrombin	25, 56
Pyramidon	44
Pyrexal	84, 88
Pyrogene	76, 78
Radikalhöhlen	119
Redoxpotential	65
Reizkörpertherapie	64
Rhinitis	119
Rhinitis atrophicans	119
Schmerzen	55
Schock, anaphylaktischer	24, 57, 58
Schwangerschaft	22
Sekretin	44, 50
Silikose	112
Sinusitis	119
Sodbrennen	46
Sojabohnen-Trypsin-Inhibitor	25, 85
Speichel	94
Staphylokokken	24
Stomatitis	120
Stomatitis aphthosa	120
Streptodornase	106
Streptokinase	24, 87, 106
Sulphydrylgruppen	52
Sulfonamide	57
Symplexbildungen	21
Synovia	96
Temperaturschichtung	62, 65
Terramycin	82
Tetanustoxin	24
Thrombelastogramm	70
Thrombin	25, 56
Thrombinbildung	108
Thrombocid	87
Thrombo-embolische Erkrankungen	88
Thrombolyse	89
Thrombophlebitis	87, 89
Thrombosen	87
Toxine	107
Toxine, bakterielle	24
Toxizität	29
Trasylol	85
Trypsin	25
Trypsin, Aerosolbehandlung mit	110
Trypsin, antiphlogistische Wirkung von	27
Trypsin-Bestimmungsmethoden	16
Trypsin, Darstellung von	14
Trypsineinheit, Definition der	18
Trypsin, Entstehung des	14
Trypsin, Erwärmung von	15
Trypsin, Inhibition von	21
Trypsinlösungen, Haltbarkeit von	15
Trypsin, Sekretionsmechanismus des	14
Trypsin, Standardisierung von	20
Trypsinogen, Aktivierung von	16
Tuberkulin	24, 107

Ulcera	105
Ulcera cruris	106, 110
Urokinase	75, 95
Uropepsin	91
Urologie	117
Uveitis	118
Verbrennungen	110, 115
Verdauung	42
Verdauungsinsuffizienz	48, 50
Verdauungsleistung	50

Wirkung, antiphlogistische	89
Wirkungsprinzip	11
Wundheilung	109
Wundhormon	29
Wurzelbehandlung	120
Wurzelspitzenresektionen	120
Zelltod, intravitale	60
Zentren, aktive	12
Zonulyse	118