

Über die Sekretionsgeschwindigkeit des Pepsins beim Hunde.

Von
R. O. Herzog.

(Der Redaktion zugegangen am 30. März 1904).

1. An die Erforschung des biochemischen Geschehens kann die Forderung gestellt werden, daß für jeden Moment eines Vorganges vorausgesagt werden könne, was geschehen wird. Kennt man also die Gesetze, nach welchen die Reaktionen im Organismus verlaufen, und die Gesetze, nach welchen die Reaktiven des Organismus von ihm sezerniert werden, dann ist die Aufgabe (wenn von den mechanischen Vorgängen abgesehen wird) theoretisch gelöst.

Den Studien über die Sekretionsgeschwindigkeit der Enzyme, zumal bei einfachen Organismen, haben sich bisher große Schwierigkeiten in den Weg gestellt. In neuerer Zeit hat E. Buchner¹⁾ Versuche über die Zymasebildung in der Hefe angestellt.

Bequemer liegt der Fall bei hochorganisierten Organismen, bei denen die lokalisierte Arbeitsteilung dem Experimentator zu Hilfe kommt. Durch grundlegende Versuche haben J. P. Pawlow²⁾ und seine Schüler die Sekretion der Verdauungsdrüsen beim Hunde kennen gelernt.

2. Im folgenden soll nur von der Absonderung des Magensaftes die Rede sein. P. Chigin³⁾ hat gezeigt, daß unter gleichmäßigen Versuchsbedingungen die Untersuchung der Saftmenge, sowie der Verdauungskraft mit einer «beinahe physikalisch zu nennenden Genauigkeit» regelmäßig wiederkehrende Resultate

¹⁾ S. Zymasegärung, S. 275 (1903).

²⁾ Arbeit d. Verdauungsdrüsen. (Wiesbaden) 1898. Im folgenden zitiert als P.

³⁾ Russ. Dissert. St. Petersburg 1894. Im folgenden zitiert als C.

liefert. Aus dieser Genauigkeit konnte man die Hoffnung schöpfen, daß sich eine Gesetzmäßigkeit für die Sekretionsgeschwindigkeit des Pepsins werde ausfindig machen lassen.

Ohne auf einzelnes einzugehen, soll hier der Versuch gemacht werden, möglichst einfache Annahmen — Umschreibungen der experimentellen Ergebnisse — aufzustellen, die eine mathematische Formulierung gestatten. Es scheint aber notwendig, ein Wort der Erklärung für solches Vorhaben nicht zu unterlassen. A priori ist es sehr unwahrscheinlich, daß Annahmen gemacht werden können, die dem wirklichen Geschehen entsprechen; dagegen spricht die vorhandene Komplikation, dagegen das immerhin noch recht unvollständige Studium. Wenn das Wagnis dennoch unternommen wird, so bildet den Grund der Wunsch, eben auch die biochemischen Vorgänge dem quantitativen Studium zu unterwerfen, ein Streben, zu dessen Erfüllung bisher wenig Ansätze vorliegen.¹⁾ Gelingt es aber, im folgenden eine mathematische Formulierung zu geben, die sich den Tatsachen annähernd gut anschließt, so soll das keineswegs als Bestätigung von nicht zu beweisenden Annahmen, die die Formulierung ermöglicht haben, also «der Theorie» gelten, sondern es genügt uns vorläufig vollkommen, wenn der Vorgang überhaupt mathematisch behandelt, d. h. auf dem kürzesten Wege beschrieben werden kann.

3. Aus dem Experiment ergeben sich zwei Ursachen für die Pepsinsekretion, die eine ist an die Empfindung «Appetit» geknüpft (oder hat eine mit ihr gemeinsame Quelle), die andere steht vermutlich mit chemischer Reizung der Magenwand im Zusammenhang. Pawlow hat die Beziehungen genauer mitgeteilt.

Danach wollen wir annehmen:

1. die abzusondernde Fermentmenge (a) stehe dem Tiere in dem Moment, wo es über die zu bewältigende Speise (Qualität und Quantität) orientiert ist, zur Verfügung;

2. die Reizung der Magenwand verhindere jede Sekretionshemmung;

¹⁾ Hierher gehören z. B. die Studien über Resorption von Hamburger (du Bois' Arch. 1895, 1896), Cohnheim (Habilitationsschrift 1898), Höber (Pflügers Arch. 1899).

für die Sekretionsgeschwindigkeit (k) ist dann die einfachste Annahme,¹⁾ daß die in einem Zeitelement (dt) sezernierte Enzymmenge (dx) der noch vorhandenen ($a-x$) proportional sei:

$$\frac{dx}{dt} = k(a - x), \text{ daraus}$$

(nach Integration und Wegschaffung der Integrationskonstanten, da $x = 0, t = 0$)

$$k = \frac{1}{t} \ln \frac{a}{a-x}$$

(zur Berechnung der Tabellen wurden Briggs'sche Logarithmen verwendet.)

4. Eine knappe Beschreibung der Operation, welcher die Versuchstiere unterworfen worden waren, dürfte im Hinblick auf Pawlows bekanntes Werk genügen.

Der «kleine Magen» ist ein aus einem Teil der Magenschleimhaut gebildeter, nach der Bauchdecke vernähter Blindsack, der in nervösem Zusammenhang mit der übrigen Schleimhaut steht und so ein getreues Bild der Magensaftsekretion gibt.

Hunden, welchen feste Nahrung in den Magen gelegt wurde, war außerdem eine Magenfistel angelegt.

Die «Scheinfütterung» besteht darin, daß den oesophagotomierten Tieren die per os aufgenommene Nahrung durch die Oesophagusfistel entfällt, ohne in den Magen zu gelangen.

Es ist besonders zu bemerken, daß sich die Versuchstiere sämtlich gesund fühlten.

Das Zahlenmaterial zu den folgenden Tabellen ist den Dissertationen von Chigin und Lobasow²⁾ entnommen, die ich der großen Freundlichkeit des Herrn Professor Salaskin verdanke.

In den Tabellen enthält die erste Kolumne die Zeit in Stunden (t), die zweite die sezernierte Menge an Magensaft

¹⁾ «Die Annahme ist das vollständige Analogon der Newtonschen Annahme für die Wärmeleitung. Sie läßt sich als ein Einzelfall des allgemeinen Prinzips auffassen, daß in jedem Falle die Geschwindigkeit, mit welcher ein in Umwandlung irgendwelcher Art begriffenes Gebilde sich dem Gleichgewichtszustand nähert, dem Abstand von diesem Zustand proportional ist». Ostwald, Lehrb. d. allg. Chem., Bd. II, 2, S. 200—201 (1896).

²⁾ Russ. Diss. St. Petersburg. 1896. Da ich selbst der russischen Sprache unkundig bin, können leicht Mißverständnisse unterlaufen sein.

in Kubikzentimetern (ccm), die dritte die Verdauungskraft des Saftes (nach Mett in ccm), die vierte die Menge an sezerniertem Pepsin (berechnet nach dem Schütz-Borissowschen¹⁾ Gesetz $\text{ccm} \times \text{qmm}$), die fünfte die noch zu sezernierende Pepsinmenge ($a - x$), die sechste die Geschwindigkeitskonstante (0,4343 k.)

I. Fütterung mit Fleisch (Hund mit «kleinem Magen»).

200 g rohes Fleisch (L. S. 150).

t	ccm	mm	ccm \times qmm	a—x	0,4343 k
0	0	0	0	639	—
1	10,6	4,5	215	425	0,18
2	9,4	3,7	129	296	0,16
3	7,2	3,25	76	220	0,15
4	6,6	3,5	81	138	0,16
5	4,0	4,0	64	74	0,18
6	3,6	3,75	51	24	(0,24)
7	1,3	4,25	23,5	—	—

400 g rohes Fleisch (L. S. 150)

t	ccm	mm	ccm \times qmm	a—x	0,4343 k
0	0	0	0	916	—
1	15,3	5,12	400	516	0,25
2	12,2	3,32	134	382	0,19
3	10,5	2,78	81	301	0,16
4	9,5	2,68	68	233	0,15
5	8,3	2,33	45	188	0,14
6	8,3	2,52	53	135	0,14
7	6,0	2,29	31	103	0,14
8	5,3	2,81	42	62	0,15
9	3,2	3,15	31	30	0,17
10	2,0	3,88	30	—	—

¹⁾ z. B. P. S. 32.

400 g rohes Fleisch (K. S. 78).

t	ccm	mm	ccm × qmm	a — x	0,4343 k
0	0	0	0	1022	—
1	16,7	4,4	323	698	0,17
2	18,1	3,05	168	530	0,14
3	16,8	2,76	128	402	0,14
4	14,6	2,74	110	292	0,14
5	12,1	2,34	66	226	0,13
6	10,1	2,36	56	170	0,13
7	8,8	2,68	63	108	0,14
8	4,2	3,32	47	61	0,15
9	3,4	3,6	44	17	(0,20)
10	0,9	4,31	17	—	—

200 g rohes Fleisch (K. S. 78).

t	ccm	mm	ccm × qmm	a — x	0,4343 k
0	0	0	0	550	—
1	11,2	4,94	273	277	0,30
2	11,3	3,03	104	173	0,25
3	7,6	3,01	69	104	0,24
4	5,1	2,87	42	72	0,22
5	2,8	3,20	29	33	0,24
6	2,2	3,58	28	15	0,26
7	1,2	2,25	6	9	(0,42)
8	0,6	3,87	9	—	—

100 g rohes Fleisch (K. S. 78).

t	ccm	mm	ccm × qmm	a — x	0,4343 k
0	0	0	0	511	—
1	10,5	4,69	231	280	0,26
2	8,6	3,46	103	206	0,19
3	4,8	4,87	114	93	0,25
4	2,4	5,27	67	26	(0,32)
5	0,8	5,68	26	—	—

200 g gekochtes Fleisch (K. S. 78).

t	ccm	mm	ccm \times qmm	a—x	0,4343 k
0	0	0	0	1085	—
1	23,4	3,35	263	822	0,120
2	15,5	3,21	160	662	0,107
3	12,5	3,39	144	519	0,107
4	10,1	3,15	100	419	0,103
5	8,8	3,18	89	330	0,103
6	6,0	3,43	71	259	0,104
7	5,5	2,91	47	212	0,101
8	5,3	3,18	54	159	0,104
9	3,2	3,91	27	132	0,102
10	4,0	4,06	66	66	0,122
11	3,3	3,87	50	16	(0,174)
12	0,9	4,25	16	—	—

100 g gekochtes Fleisch (K. S. 78).

t	ccm	mm	ccm \times qmm	a—x	0,4343 k
0	0	0	0	625	—
1	10,1	5,06	257	369	0,23
2	5,7	5,45	169	199	0,25
3	3,1	5,38	90	110	0,25
4	2,0	5,87	69	41	0,29
5	1,1	6,1	41	—	—

Fleisch (K. S. 86).

t	ccm	mm	ccm \times qmm	a—x	0,4343 k
0	0	0	0	1723	—
1	7,2	7,56	412	1311	0,12
2	5,4	8,56	397	915	0,13
3	3,6	8,81	279	736	0,12
4	4,1	8,36	283	453	0,15
5	2,2	8,12	145	308	0,15
6	1,3	7,0	64	244	0,14
7	2,1	6,62	92	152	0,13
8	3,2	5,75	106	} 46	0,16
9	1,0	5,75	} 33		
10	0,4	—			—

Fleisch (K. S. 87).

t	ccm	mm	ccm \times qmm	a — x	0,4343 k
0	0	0	0	1794	—
1	11,7	7,12	593	1201	0,17
2	5,0	8,78	385	816	0,18
3	3,4	7,83	208	608	0,17
4	2,8	7,37	152	456	0,15
5	4,0	5,79	134	321	0,15
6	3,7	5,83	126	196	0,16
7	3,8	4,79	87	108	0,16
8	1,6	6,0	46	63	0,18
9	1,9	5,75	63	—	—

II. Fütterung mit Brot.

(K. S. 88).

t	ccm	mm	ccm \times qmm	a — x	0,4343 k
0	0	0	0	1446	—
1	10,6	6,10	394	1052	0,14
2	5,4	7,97	343	709	0,16
3	4,0	7,51	225	483	0,16
4	3,4	6,19	130	353	0,15
5	3,3	5,29	92	260	0,17
6	2,2	5,72	72	188	0,14
7	2,6	5,48	78	110	0,16
8	2,2	5,50	67	44	0,19
9	0,9	} 5,75	30	13	—
10	0,4		13	—	—

Wie man sieht, enthalten die Tabellen in der letzten Kolumne in der Tat genügend gute Konstante. Eine wesentliche Abweichung tritt nur am Anfang und am Ende ein, die Erklärung dafür könnte in Störungen liegen, die sich vom Versuch schwer ausschließen lassen; besonders ein Fehler, der freilich überhaupt in Betracht kommt, dürfte die letzte Zahl

am stärksten beeinflussen: es ist unwahrscheinlich, daß die sezernierte Menge an Pepsin auch die ganze sezernierbare ist. Scheidet man aber die letzten Werte aus, dann kann man sich mit der Konstanz der Werte gewiß begnügen. Um eine Beziehung von der Sekretionsgeschwindigkeit zur Gesamtmenge des Enzyms oder zum Quantum der zu verdauenden Speise aufzustellen, reichen die vorhandenen Daten nicht aus; k scheint übrigens in engen Grenzen zu schwanken; rohes, gekochtes Fleisch oder Brot geben ziemlich identische Kurven.

III. Fütterung mit Milch.

600 ccm Milch (P. S. 44).

t	ccm	mm	ccm \times qmm	a — x	$\frac{1}{t} \lg \frac{a}{a-x}$
0	0	0	0	328	—
1	4,0	4,21	71	257	0,11
2	8,6	2,35	47	209	0,10
3	9,2	2,35	51	159	0,10
4	7,7	2,65	54	103	0,12
5	4,0	4,63	86	19	0,24
6	0,5	6,12	19	—	—

600 ccm heiße Milch getrunken (K. S. 99).

t	ccm	mm	ccm \times qmm	a — x	$\frac{1}{t} \lg \frac{a}{a-x}$
0	0	0	0	443	—
1	4,2	3,57	54	389	0,06
2	12,4	2,63	86	303	0,08
3	13,2	3,06	124	180	0,13
4	6,4	3,91	98	82	0,18
5	1,5	7,39	82	—	—

Mit Sonde eingeführt.

t	ccm	mm	ccm \times qmm	a — x	$\frac{1}{t} \lg \frac{a}{a-x}$
0	0	0	0	353	—
1	5,1	3,78	73	280	0,10
2	14,2	2,0	57	224	0,10
3	16,2	2,19	78	147	0,13
4	13,0	2,12	58	88	0,15
5	3,6	4,66	79	9	0,32
6	0,4	4,75	9	—	—

Milch mit Sonde eingeführt (K. S. 97).

t	ccm	mm	ccm \times qmm	a — x	$\frac{1}{t} \lg \frac{a}{a-x}$
0	0	0	0	393	—
1	5,5	3,98	87	306	0,11
2	14,4	2,32	77	229	0,12
3	18,3	2,37	103	126	0,17
4	13,5	2,34	74	52	0,22
5	3,3	4,34	37	15	0,28
6	0,6	5,01	15	—	—

Bei der Fütterung mit Milch zeigt sich ein ganz anderes Bild als bei Brot- oder Fleischfütterung. Einerlei, ob der Hund getrunken hat oder ihm die Nahrung durch die Sonde verabreicht ist, steigen die Werte in der letzten Kolumne stetig an. Es liegt nahe, anzunehmen, daß die Flüssigkeit die die Magenwand erregenden Stoffe in wirksamer Weise mit ihr in Berührung bringt.

Es ist noch von Interesse, zu untersuchen, wie weit die Ausschaltung einer der Ursachen für die Pepsinsekretion in der Berechnung nach der gegebenen Formel zum Ausdruck kommt.

IV. Nahrung in den Magen eingeführt.

400 g Fleisch (L. S. 48).

t	ccm	mm	ccm × qmm	a — x	$\frac{1}{t} \lg \frac{a}{a-x}$
0	0	0	0	867	—
0,5	3,4	6,38	138	728	0,15
0,75	3,5	4,88	83	645	0,17
1	3,2	5,0	80	565	0,19
1,25	2,2	4,38	42	523	0,18
1,50	3,1	3,63	41	482	0,17
1,75	2,2	3,13	22	460	0,16
2	2,2	3,0	20	441	0,15
2,25	2,5	2,5	16	425	0,14
2,50	2,4	2,5	15	410	0,13
2,75	2,4	2,0	10	400	0,12
3	2,6	2,0	10	390	0,12
4	7,2	2	29	361	0,10
5	8,5	1,88	30	331	0,08
6	7,4	2,13	34	298	0,08
7	8,0	2,5	50	248	0,08
8	7,8	4,5	158	90	0,12
9	3,6	4,6	77	13	0,20
10	0,6	4,63	13	—	—

400 g Fleisch (L. S. 48).

t	ccm	mm	ccm × qmm	a — x	$\frac{1}{t} \lg \frac{a}{a-x}$
0	0	0	0	295	—
0,75	1,2	2,88	10	284	0,022
1	2,5	1,75	8	277	0,027
1,25	3,1	1,5	7	270	0,030
1,50	2,7	1,5	6	264	0,032
1,75	2,4	1,88	8,5	256	0,035
2	2,4	1,75	7	249	0,037
2,25	2,4	1,63	6	242	0,033
2,50	2,5	1,5	5,5	236	0,039
2,75	2,5	1,63	6,5	229	0,040
3	1,8	1,38	3	225	0,039
4	7,0	1,88	25	201	0,042
5	5,6	2,25	28	172	0,047
6	6,6	2,63	46	127	0,062
7	7,5	1,88	26,5	100	0,067
8	5,3	2,0	21	80	0,071
9	3,0	5,0	75	5	—
10	0,2	—	5	—	—

200 g Eiweiß (L. S. 55).

t	ccm	mm	ccm \times qmm	a — x	$\frac{1}{t} \lg \frac{a}{a-x}$
0	0	0	0	1390	—
0,5	3,6	6,75	164	1225	0,11
0,75	2,9	6,13	109	1186	0,12
1	2,8	6,25	110	1007	0,14
1,5	5,3	6,75	242	765	0,17
2	5	6,38	204	562	0,20
2,5	4,9	6,13	184	368	0,23
3	3,8	6,38	155	213	0,27
4	3,4	6,63	150	53	0,35
5	1,8	5,0	45	18	—
6	0,6	5,5	18	—	—

Die nach $\frac{1}{t} \lg \frac{a}{a-x}$ berechneten Werte zeigen entweder einen starken «Gang» oder Unregelmäßigkeiten.

V. Scheinfütterung.

(L. S. 55).

t ¹⁾	ccm	mm	ccm \times qmm	a — x	$\frac{1}{t} \lg \frac{a}{a-x}$
0	0	0	0	607	—
1	1,3	7,25	68	538	0,05
2	1,7	7,75	102	436	0,07
3	1,3	7,5	73	363	0,07
4	1,0	7,75	60	303	0,08
5	1,9	7,5	107	196	0,10
6	0,8	7,0	39	157	0,10
7	1,4	5,25	39	119	0,10
8	0,8	5,25	22	97	0,10
9	0,7	6,88	23	73	0,12
10	0,4	5,5	12	61	0,10
11	0,5	5,5	15	46	0,10
12	0,6	5,0	15	22	0,12
16	0,6	6,0	22	—	—

¹⁾ Die Zeit (t) hier in Viertelstunden.

Scheinfütterung (L. S. 38).

t ¹⁾	ccm	mm	ccm × qmm	a — x	$\frac{1}{t} \lg \frac{a}{a-x}$
0	0	0	0	499	—
1	1,0	7,5	65	434	0,06
2	2,6	6,5	110	324	0,09
3	2,1	6,13	79	245	0,10
4	2,0	6,0	72	173	0,12
5	1,6	5,88	55	117	0,13
6	1,1	5,5	33	84	0,13
7	0,9	5,5	27	57	0,14
8	0,9	6,5	37	20	0,18
10	0,6	5,75	20	—	—

Wieder findet sich ein deutlicher Gang der Werte in der sechsten Kolumne.

5. Zusammenfassung.

1. Indem zu einer möglichst einfachen Annahme gegriffen wird (die außer direkten Versuchsergebnissen nur die Hypothese enthält, im Moment des Sekretionsbeginnes sei unter normalen Umständen die zu sezernierende Pepsinmenge verfügbar und die in jedem Momente sezernierte Menge sei der eben noch vorhandenen proportional), ergibt sich eine mathematische Formel für die Sekretionsgeschwindigkeit des Pepsins.

2. Die Formel schließt sich dem Vorgang bei Fleisch- und Brotfütterung gut an.

3. Bei Milchnahrung verläuft die Absonderung rascher; es wird versucht, dies durch intensivere Reizung der Magenschleimhaut bei flüssiger Nahrung zu erklären.²⁾

4. Wird dem Tier Fleisch in den Magen gelegt oder hindert man durch Oesophagotomie, daß die Nahrung in den Magen gelangt, so ergeben sich teils unregelmäßige Zahlen, teils tritt eine immer raschere Enzymsekretion ein, die sich vielleicht durch nervöse Vorgänge erklären läßt.

¹⁾ t in Viertelstunden.

²⁾ Auch dieser Fall dürfte bei genügend reichem Versuchsmaterial der mathematischen Behandlung zugänglich sein.