

Zur Frage nach der Identität von Pepsin und Chymosin.¹⁾

Von

W. Sawjalow.

(Der Redaktion zugegangen am 29. September 1905.)

Die milchgerinnende Eigenschaft der Magenschleimhaut ist schon vom hohen Altertum her bekannt, und man gebrauchte das Käselab seit Jahrhunderten bei der Käsebereitung. Die Labwirkung des Magensaftes wurde von Spallanzani, welchem es zuerst gelang, einen ziemlich reinen Magensaft zu gewinnen, konstatiert. Aber der Mechanismus der dabei stattfindenden Reaktion, sowie die Natur des beteiligten Agenten waren bis zu den 70er Jahren des vergangenen Jahrhunderts so gut wie unbekannt. In den 70er Jahren stellte O. Hammarsten in einer Reihe von klassischen Aufsätzen die chemische Natur des Fermentes, sowie den Mechanismus der Labwirkung fest. Die Theorie von Hammarsten, welche mit einigen nebensächlichen Modifikationen ihre volle Bedeutung bis zu der allerletzten Zeit gewahrt hat, besteht bekanntlich in folgendem:

1. Die Milchgerinnung ist eine spezifische Wirkung eines besonderen Fermentes, welches den Namen Labferment oder Chymosin bekommen hat. Das Chymosin ist mit dem Pepsin nicht identisch; beide genannten Fermente sind zwar nebeneinander im Magensaft vorhanden, aber man kann das eine so wie das andere Ferment aus dem Magensaft gesondert darstellen.

2. Der Mechanismus der Labwirkung besteht in der Spaltung des Caseins in zwei lösliche Körper: Paracasein oder Käse

¹⁾ Mitgeteilt in der Sitzung der Medizinischen Gesellschaft an der Universität Odessa den 15. Dezember 1904.

und sogenanntes Molkeneiweiß (albumosenähnlich). Das Paracasein ist eine schwache Säure (wie Casein selbst), welche mit den alkalischen Erden ein unlösliches Salz bildet. Da die Labwirkung gewöhnlich in einem Ca-haltigen Medium (Milch) stattfindet, so fällt das unlösliche Ca-Salz des Käses bei der Gerinnung aus. Aber die Ausfällung des Käses ist eine Nebenerscheinung, die mit der Fermentwirkung selbst in keinem Zusammenhang steht.

In dieser Form bewährte sich die Theorie der Milchgerinnung bis zu der letzten Zeit, als gegen diese Theorie wichtige Einwände, besonders von seiten Pawlows, ausgesprochen wurden. Diese Einwände lassen den Mechanismus der Reaktion ganz und gar unangefochten, sie sind alle gegen die Spezifität des Labfermentes gerichtet. Der Gedanke von der möglichen Identität des Labfermentes mit dem Pepsin entstand zuerst infolge der experimentellen Arbeiten von Pekelharing und Nencki. Die Pepsinpräparate der beiden genannten Autoren zeigten, obgleich sie gewisse Merkmale der Reinheit an sich trugen, doch neben der Pepsinwirkung immer auch eine ausgesprochene Labwirkung. Es lag nahe, zu vermuten, daß das Ferment des Magensaftes, materiell betrachtet, einen einzigen Stoff darstellt, und daß es ein sehr großes Molekül ist, welches zwei Seitenketten hat, deren eine proteolytisch wirkt, während die andere die Milchgerinnung hervorruft.

Von diesem Gesichtspunkt aus unterwarf Prof. Pawlow vor einigen Jahren die Methoden der isolierten Darstellung von Pepsin und Chymosin einer Experimentalkritik und stellte dabei fest, daß die präparative Isolierung der beiden Fermente tatsächlich nicht gelingt. Man bekommt immer eine Flüssigkeit, welche sowohl die proteolytische, als auch die milchgerinnende Eigenschaft besitzt: die eine oder die andere dieser Eigenschaften kann nur unter Umständen unterdrückt sein: sie entfaltet sich aber in ihrer vollen Kraft, wenn man die störenden Einflüsse beseitigt.¹⁾

Daraus zog Pawlow den Schluß, daß das Ferment des Magensaftes ein einziger Stoff ist, welcher in einem Punkte

¹⁾ Botkins Hospital-Zeitung, 1903 (russisch).

seines Moleküls die proteolytische, in einem anderen die milchkoagulierende Fähigkeit trägt.

In einer späteren Arbeit¹⁾ geht Pawlow in der Entwicklung seiner Anschauungen weiter, indem er behauptet, daß es nicht nur kein Labferment, als einen besonderen Stoff, sondern daß es auch keine spezifische Labwirkung überhaupt gibt. Die Labwirkung ist nach Pawlow nur die umgekehrte, also synthetische Reaktion des Pepsins.

Zum Beweise dafür hebt Pawlow unter anderem folgende zwei Punkte hervor:

1. Es existiert ein konstantes Verhältnis zwischen den Mengen der beiden Fermente im Magensaft des Hundes unter möglichst verschiedenen Bedingungen.

2. Alle die Einflüsse, welche auf die proteolytische Kraft des Magensaftes einwirken, wirken ebenso auch auf die milchkoagulierende Fähigkeit desselben ein.

Bekanntlich hob O. Hammarsten gegen Pawlows Ansichten hervor, daß die Gesetze der Wirkung von Pepsin und Chymosin bei verschiedenen Konzentrationen der Fermente verschieden sind. Im Falle des Pepsins ist die Intensität der Wirkung der Quadratwurzel aus der Fermentkonzentration proportional, im Falle des Chymosins ist sie proportional der ersten Potenz der Konzentration.

Pawlow hat unter einigen besonderen Bedingungen für Pepsin die Proportionalität der ersten Potenz und für Chymosin die der halben Potenz nachgewiesen und somit anscheinend den Einwand von Hammarsten widerlegt. Aber bei den diesbezüglichen Versuchen war ein Fehler begangen worden und zwar wurde die Gleichheit der Bedingungen nicht gewahrt. In der Tat wirkt Chymosin nach der Regel der halben Potenz bei veränderlichen Konzentrationen sowohl des Fermentes, als auch der Säure, während Pepsin derselben Regel nur bei unveränderter Konzentration der Säure folgt. Pepsin folgt der Regel der ersten Potenz bei veränderlicher Konzentration, sowohl des Fermentes, als auch der Säure, während Chymosin dasselbe Verhalten nur bei konstanter Säurekonzentration zeigt.

¹⁾ Diese Zeitschrift, 1904.

Es ist ohne weiteres klar, daß unter den angegebenen verschiedenen Bedingungen keine Vergleichung zwischen beiden Fermenten möglich ist; somit ist der Einwand von Hammarsten nicht beseitigt.

Nichtsdestoweniger erscheint der Grundgedanke Pawlows sehr ansprechend und ich kann zur Unterstützung desselben einige Versuche, teils von mir selbst, teils von stud. natur. A. Heffter und J. Blumenzweig anführen. Indessen ist der Ausgangspunkt meiner Arbeiten von dem Pawlows etwas verschieden.

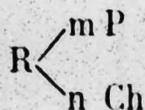
Als erster Beweis für die Identität der beiden Fermente dient in Pawlows Arbeit das konstante Verhältnis zwischen der Pepsin- und Chymosinmenge im Magensaft des Hundes

$$P : Ch = m : n = \text{const.}$$

Diese Tatsache ist zwar lange bekannt und wurde zuerst von Grützner hervorgehoben; sie läßt sich aber ganz anders mit Hilfe einer sehr wahrscheinlichen Annahme erklären.

Der Prozeß der Fermentbildung ist uns völlig unbekannt. Indessen muß dieser Vorgang gewissen Regeln unterworfen sein; so z. B. ist es unzweifelhaft, daß die Fermente infolge der Wirkung des Protoplasmas aus indifferentem Bluteiweiß hervorgehen. Die Konstitution des letzteren ist auch unbekannt, aber wir haben gewisse Gründe, zu vermuten, daß das Protoplasmaeiweiß sehr große Moleküle bildet, und dabei sind diese Moleküle für jede gegebene Zelle von konstanter Struktur. Darauf weist schon die chemische Analyse hin; weiter muß die Konstanz der Zusammensetzung als unumgängliche Voraussetzung für die Konstanz der morphologischen Struktur einer gegebenen Zelle gelten. Diese Konstanz liegt weiter der spezifischen physiologischen Wirkungsweise der Zelle zugrunde. Endlich macht die bekannte, sehr weitgehende Spezifität der Cytotoxine die Annahme einer konstanten Zusammensetzung des Zellprotoplasmas höchstwahrscheinlich.

Folglich besitzt auch das Molekül des Protoplasmaeiweißes der Magendrüsenzellen eine konstante Zusammensetzung, welche sich durch das Symbol



verbildlichen läßt, wenn wir unter R ein komplexes, unbekanntes Radikal, unter mP — m pepsinbildende und unter nCh — n chymosinbildende Radikale des Protoplasmaeiweißes verstehen. Beim Zerfall des Protoplasmaeiweißes müssen die Pepsin- und Chymosinmengen in einem konstanten Verhältnis $m:n$ zueinander stehen. Somit läßt sich der Parallelismus zwischen dem Pepsin- und Chymosinergehalte im Magensaft in ganz anderer Weise, als nach Pawlow, erklären.

Aber diese Erklärung trifft nicht mehr zu für die Tatsachen, welche von Vernon entdeckt wurden.¹⁾ Der genannte Forscher untersuchte den Gehalt des Pankreassaftes an verschiedenen Fermenten und machte dabei folgende bemerkenswerte Entdeckung: Während die Mengen des Trypsins, der Diastase und der Lipase in keinem konstanten Verhältnis zueinander stehen, geht die milchkoagulierende Kraft des Saftes stets parallel der verdauenden Kraft desselben. Diese Tatsache läßt sich nicht mehr aus der Konstanz der Protoplasmazusammensetzung erklären und fordert eine andere Erklärungsweise. Die wurde, wie es schien, von Danilewsky gegeben, welcher vermutete, daß Chymosin die Rückverwandlung der Peptone in Eiweiß verwirkliche.

Daraus erklärte sich (teleologisch) das konstante Verhältnis zwischen Trypsin und Chymosin, da beide Fermente eine und dieselbe Aufgabe der Eiweißassimilation, nur in zwei nacheinander folgenden Phasen erfüllen, und da es aus der Biologie der Fermente genug bekannt ist, daß die Ausscheidung der Fermente sich den physiologischen Bedürfnissen anpaßt, kein Wunder also, daß zwei Fermente, die eine und dieselbe physiologische Arbeit der Assimilation leisten, in konstantem Verhältnis zueinander ausgeschieden werden. Danilewskys Ansicht erklärte ferner das Vorhandensein von Chymosin im Magensaft der Nichtsäuger, in Bakterien, in höheren Pflanzen, mit einem Worte, überall da, wo ein proteolytisches Ferment sich vorfindet.

Aber ich bin jetzt zur Kenntnis einiger Tatsachen gelangt, welche hinweisen, daß die Plasteinbildung, also die

¹⁾ Journal of Physiology, 1903.

Rückverwandlung der Peptone in Eiweiß, eine umgekehrte Reaktion des Pepsins ist. Damit fällt Danilewskys Erklärung von selbst und es erhebt sich von neuem die Frage: welche physiologische Aufgabe erfüllt das Labferment in allen den Fällen, wo es mit der Milch gar nicht zusammentreffen kann?

Diese Frage ist durch Pawlows Vermutung zwar nicht gelöst, aber doch überflüssig geworden. Es existiert überhaupt kein Labferment, es gibt keine Labwirkung. Pawlow meint, daß die Labwirkung eine umgekehrte Pepsinreaktion ist. Weiter unten spreche ich, gestützt auf gewisse Tatsachen, eine andere Ansicht aus. Aber dem Grundgedanken Pawlows von der Identität der beiden Fermente pflichte ich völlig bei. Diesem Gedanken haben von vornherein dreierlei Bedenken entgegengestanden:

1. Die Möglichkeit einer isolierten Darstellung von Pepsin und Chymosin nach den Methoden von Hammarsten. Dieser Einwand ist von Pawlow weggeräumt worden.

2. Verschiedenartige Regelmäßigkeiten, welche bei den verschiedenen Konzentrationen von beiden Fermenten sich bemerken lassen.

3. Pepsin wirkt nur bei saurer, Chymosin soll auch bei neutraler und alkalischer Reaktion wirken.

Die zwei letzteren Schwierigkeiten sind durch Pawlow nicht weggeräumt worden. Ich gehe zunächst zur Besprechung des zweiten Punktes über.

Chymosinversuche.

Soxhlet war der erste, welcher das Verhältnis zwischen der Konzentration des Labfermentes und der Gerinnungszeit feststellte; nach seinen Versuchen ist die Intensität der Labwirkung der Fermentmenge direkt proportional, die Gerinnungszeiten den Fermentmengen umgekehrt proportional oder das Produkt aus Fermentmenge (c) und Gerinnungszeit (t) ist eine konstante Größe $ct = \text{const}$.

Aber schon nach den Versuchen von Soxhlet selbst gilt die angeführte Gleichung nur für gewisse, nicht allzu kleine Fermentkonzentrationen. Bei den wachsenden Verdünnungen weicht die beobachtete Gerinnungszeit von der berechneten

mehr oder weniger ab. Um diese Tatsachen zu kontrollieren und um die Grenzen festzustellen, innerhalb deren die Soxhletsche Regel ihre Bedeutung bewahrt, unternahmen wir eine Reihe von Gerinnungsversuchen, welche teils in Probiiergefäßen, teils in dem Apparate ausgeführt sind, welcher in der Arbeit von A. Winogradow beschrieben ist.¹⁾

Die Versuche sind teils mit natürlichem Magensaft vom Hunde, teils mit künstlichem Magensaft aus der Magenschleimhaut vom Schwein ausgeführt. Der natürliche Magensaft wurde mit Salzsäure von demselben Titer, wie der Saft selbst, verdünnt: den künstlichen Magensaft, der immer decinormal war, verdünnten wir mit einer decinormalen Salzsäure. Zur Berechnung der theoretischen Gerinnungszeiten verfahren wir folgendermaßen. Da beim Vermischen des Fermentes mit der Milch eine kurze Zeit zwischen dem Andrücken des Sekundenmessers und dem wirklichen Vermischen der Flüssigkeiten vergeht, so muß man eine gewisse, für eine Reihe von Versuchen konstante Größe von den berechneten Zeiten in Abzug bringen. Die Größe dieser Konstante berechnet sich aus der Gleichung

$$10(t_1 - x) = t_2 - x$$

wo t_1 die beobachtete Gerinnungszeit mit dem reinen Saft, t_2 die mit dem zehnfach verdünnten Saft und x die zu bestimmende Konstante ist.

Ich führe einen Versuch als Beispiel an (Tabelle I). Alle übrigen Versuche sind weiter unten tabellarisch zusammengestellt (Tabelle II).

In der Tabelle III ist dasselbe Tatsachenmaterial, wie in der Tabelle II, in einer mehr übersichtlichen Form zusammengestellt. Die Zahlen der Tabelle II sind dabei folgendermaßen umgerechnet. Nach der Soxhletschen Formel $ct = \text{const.}$ berechnet man die Soxhletsche Konstante, indem man die Gerinnungszeit durch die Fermentkonzentration multipliziert. Des leichteren Vergleiches halber sind weiter die für den unverdünnten Saft so gewonnenen Zahlen gleich 100 gesetzt und alle übrigen demgemäß in % der Zahlen der ersten Kolonne berechnet.

¹⁾ Pflügers Archiv, Bd. LXXXVII.

Tabelle I.
Versuch II.
Natürlicher Hundemagensaft.
Gerinnungszeiten in Sekunden.

Reiner Saft		Derselbe Saft verdünnt			
		5 fach	20 fach	30 fach	40 fach
4,7		12,3	44	85	120
4,3		12	—	90	130
4,3		10	—	—	—
4,3		—	—	—	—
3,2		—	—	—	—
Mittel	4,1	11,6	44	87,5	125
Minus Konstante	1,7	9,2	41,6	85,1	122,6
Theorie	1,7	8,5	34	51	68

Von allen übrigen Versuchen führe ich der Raumersparnis wegen nur die Mittelzahlen in der Tabelle II an.

Tabelle II.
Gerinnungszeiten (Mittelzahlen) bei verschiedenen Konzentrationen des Labfermentes (in Sekunden).

Reiner Saft	Derselbe Saft verdünnt										
	5-fach	10-fach	20-fach	30-fach	40-fach	50-fach	80-fach	100-fach	150-fach	200-fach	1000-fach
2,3	—	22,7	73,5	—	154	—	371	—	—	—	—
1,7	9,2	—	44	87,5	125	—	—	—	—	—	—
3,8	—	38,1	—	—	—	264,8	—	527	970	—	—
2,1	—	21,2	—	—	—	101,4	—	—	—	—	—
5,4	—	51,5	—	—	—	—	—	782	—	—	—
6,3	—	63,2	—	—	—	—	—	900	—	—	—
6,5	—	64,5	—	—	—	—	—	Keine Ger.	—	—	—
5,2	—	51,6	—	—	—	307,6	—	657	—	2485	—
5,6	—	56	—	—	—	—	—	2400	—	—	10 800
3,4	—	36	—	—	—	—	—	720	—	—	—
2,8	14	35,4	—	—	—	—	—	520	—	—	—

Tabelle III.

Die Soxhletsche Konstante (= 100) bei verschiedenen Konzentrationen des Labfermentes.

Reiner Saft	Derselbe Saft verdünnt										
	5-fach	10-fach	20-fach	30-fach	40-fach	50-fach	80-fach	100-fach	150-fach	200-fach	1000-fach
100	—	99	160	—	167	—	202	—	—	—	—
100	108	—	129	171	183	—	—	—	—	—	—
100	—	100	—	—	—	139	—	138	170	—	—
100	—	101	—	—	—	97	—	—	—	—	—
100	—	95	—	—	—	—	—	145	—	—	—
100	—	100	—	—	—	—	—	143	—	—	—
100	—	101	—	—	—	—	—	Keine Ger.	—	—	—
100	—	99	—	—	—	118	—	126	—	239	—
100	—	100	—	—	—	—	—	429	—	—	1928
100	—	106	—	—	—	—	—	212	—	—	—
100	100	126	—	—	—	—	—	186	—	—	—

Aus den Tabellen II und III kann man den Schluß ziehen, daß die Soxhletsche Regel nur für kleine Zeitintervalle (in unseren Versuchen höchstens 10 Minuten) Geltung hat. Nimmt die Gerinnung mehr Zeit in Anspruch, so weicht die beobachtete Gerinnungszeit mehr und mehr von der berechneten ab.

Pepsinversuche.

Die Intensität der Verdauung mit Pepsin, nach der Menge der Verdauungsprodukte gemessen, ist ceteris paribus der Quadratwurzel aus der Pepsinkonzentration direkt proportional. Diese Regel wurde zuerst von Schütz sen.¹⁾ und (unabhängig von ihm) von Prof. Borissow²⁾ entdeckt, von Schütz jun.,³⁾ sowie von Schütz sen. und Huppert bestätigt. Diese Schütz-Borissowsche Regel wird aber von Prof. J. Sjöqvist bestritten. Letzterer stellte eine Proportionalität in der ersten Potenz fest.

¹⁾ Diese Zeitschrift, Bd. IX, S. 557.

²⁾ Dissertation, russisch.

³⁾ Diese Zeitschrift, Bd. XXX, S. 1.

Wir wollen zunächst diejenigen Arbeiten kritisch besprechen, welche für die erstere Anschauung eintreten. Von allen Versuchen dieser Art können, meiner Ansicht nach, nur die von Borissow als einwandfrei betrachtet werden. Aber die Borissowschen Versuche stehen wegen der besonderen Bedingungen ganz allein da und sollen in einem besonderen Abschnitte besprochen werden. Alle übrigen Arbeiten erwecken gewisse Bedenken.

Schütz sen. wählte, als Maß der Verdauungskraft, die Menge der bei Verdauung sich bildenden Deuteroalbumose. In der Tat bestimmte er aber zugleich mit der letzteren auch das Pepton von Kühne, sowie alle die kristallisierbaren Verdauungsprodukte, kurz, alle die Produkte der Verdauung, primäre Albumosen ausgeschlossen, ohne daß ein Grund zu dieser Ausschließung ersichtlich wäre. Wenn man indessen auf Grund der Arbeit von Schütz und Huppert die ganze Menge Verdauungsprodukte ohne jede Ausnahme berechnet, so bekommt man Zahlen, welche keinesfalls mit den theoretisch berechneten übereinstimmen, wie dies folgende Tabelle IV zeigt, welche ein im angegebenen Sinne umgerechnetes Material aus den Tabellen V, VI, VII und VIII von Schütz und Huppert enthält.

Tabelle IV.

	Theorie	Versuch
	g	g
(V)	0,3318	0,2283
	0,4586	0,4566
	0,6849	0,6849
	0,9132	0,9132
(VI)	0,0947	0,4480
	0,1894	0,1905
	0,2841	0,3069
	0,3708	0,4050
(VII)	0,3253	0,7939
	0,6306	0,7867
	0,9759	0,8373
	1,3012	0,8356
(VIII)	0,2670	0,5158
	0,5340	0,7375
	0,8010	0,7028
	1,0680	0,7138

Die von Schütz sen.¹⁾ gefundenen Albumosenmengen stimmen mit der Theorie wirklich vortrefflich überein. Aber Schütz selbst hat in seiner zweiten (mit Huppert publizierten Arbeit eine Reihe von Daten erhalten, welche seiner Regel widersprechen. Es ist klar, daß man aus einem so schwankenden Tatsachenmaterial keine bestimmten Schlüsse ziehen kann.

Die Bestimmungsmethode von Schütz jun. war vorwurfsfrei, da er als Maß der Verdauungskraft den gesamten Stickstoff aller Verdauungsprodukte wählte. Die erhaltenen Zahlen stimmen mit der Theorie sehr gut überein. Aber die gebrauchte Pepsinlösung war sehr schwach: sie wurde durch Auflösen von 2 g käuflichen Pepsins in 100 l schwacher Salzsäure erhalten. Die Lösung war so schwach, daß die Mettschen Röhren darin innerhalb 10 Stunden gar nicht angegriffen wurden.

Ich will nicht behaupten, daß geringe Konzentrationen des Fermentes selbst bedenklich wären. Aber als Schütz sein Präparat in einer größeren Konzentration anwendete, zeigte sich, daß seine Regel für diese höheren Fermentkonzentrationen nicht mehr gültig ist, und je konzentriertere Lösungen in Anwendung kamen, desto größere Abweichungen von der Regel ließen sich bemerken. Diese Tatsache kann meiner Ansicht nach nur folgendermaßen erklärt werden. Das Präparat von Schütz war wahrscheinlich (wie fast alle käuflichen Pepsinpräparate) durch Selbstverdauung der Schleimhaut gewonnen. In diesem Falle enthielt das Präparat zweifellos Antipepsin. Somit drücken die Zahlen von Schütz eine Resultante von zwei entgegengesetzten Komponenten aus: die Menge der Verdauungsprodukte war in seinen Versuchen jedesmal durch die katalysierende Wirkung des Pepsins und die antikatalysierende Wirkung des Antipepsins bestimmt. Da die relative Menge beider, sowie die Gesetze ihrer Wirkungen unbekannt sind, so drücken die Zahlen von Schütz eine Summe von zwei unbekanntem Größen aus. Daraus erklärt sich, daß seine Regel nur für bestimmte Zeitdauern gilt; für andere Zeitintervalle ist sie schon eine andere.

Ich hebe alle diese Umstände besonders darum hervor,

¹⁾ Diese Zeitschrift, Bd. IX, S. 577.

weil wir eine einwandfreie Arbeit von J. Sjöqvist¹⁾ haben, welche für Pepsin eine ganz andere Regel ergibt, und zwar dieselbe, welche auch für das Chymosin gültig ist. Die Zahlen von Sjöqvist sind so genau, daß man aus denselben eine gewöhnliche monomolekuläre Gleichung ableiten konnte, und dabei betrug die mittlere Abweichung der Daten von der Theorie nur 1,6%, die größte Abweichung nur 4,3% der theoretisch berechneten Größe, kurz, es liegen hier vortreffliche Zahlen vor, welche durch sehr genaue Methoden unter verschiedenen Bedingungen erhalten sind. Aus seinen Versuchen leitet Sjöqvist die Gleichung

$$\frac{dx}{dt} = \text{Const. } P (a-x)$$

d. h. die Geschwindigkeit der Reaktion (oder die Menge — dx — der in dem Zeitelement — dt — sich bildenden Verdauungsprodukte) ist zu jedem Moment *ceteris paribus* der ersten Potenz der Pepsinkonzentration (P) proportional.

Wir haben also zwei Arbeiten über das uns interessierende Thema, die von Schütz jun. und diejenige von Sjöqvist, welche zu entgegengesetzten Schlüssen führen. Aus den oben angeführten Gründen halte ich den Schluß von Sjöqvist für wahrscheinlicher. Wenn man sich aber auf den Standpunkt von Schütz stellen will, so muß man doch zugeben, daß die Proportionalität der halben Potenz nur für ganz bestimmte Bedingungen, nämlich für große Zeitintervalle gültig ist. Wie das Gesetz für kürzere Zeitintervalle ausfällt, wissen wir aus der Arbeit von Schütz nicht; wir wissen nur, daß hier eine andere Gesetzmäßigkeit obwaltet.

Um die vergleichbaren Daten zu erhalten, ist es also nötig, die Anwendbarkeit der Schütz-Borissowschen Regel für kürzere Zeitintervalle zu prüfen. Ohne diese Prüfung kann man die Identität der beiden Fermente weder bestätigen,²⁾ noch widerlegen, weil die Regeln für Pepsin und Chymosin so lauten:

1. Die Intensität der Chymosinkatalyse ist der ersten Po-

¹⁾ Skand. Arch. f. Physiol., Bd. V.

²⁾ Gewiß nur, wenn man die Arbeit von Sjöqvist nicht berücksichtigt, was übrigens unbegreiflicherweise oft stattfindet.

tenz der Fermentkonzentration proportional; diese Regel gilt aber nur für kurze Zeitdauer: die für längere Zeitintervalle gültige Regel kennen wir nicht, wir wissen nur, daß sie eine andere ist, als die für kürzere Zeiten.

2. Die Intensität der Pepsinkatalyse (nach Schütz) ist der Quadratwurzel aus der Fermentkonzentration proportional, aber das ist nur für lange Zeitdauer der Fall (10 Stunden). Die Regel für kurze Zeitintervalle lautet anders, aber wie, das wissen wir nicht.

Um die Pepsinregel für kurze Zeitdauer zu prüfen, haben wir die alte Grütznersche Methode gebraucht, die bekanntlich darin besteht, daß man mit Carmin gefärbte Fibrinlocken der Verdauung unterwirft und die Menge der Verdauungsprodukte nach der Intensität der in Lösung gehenden Farbe bestimmt. Wenn man streng neutrale¹⁾ Carminlösungen zum Färben anwendet, so gibt das gefärbte Fibrin wirklich keine Farbe an die 0,2—0,4% Salzsäure ab. Von dem trockenen (durch Alkoholäther-Behandlung getrocknet) Fibrin wurden gleiche Mengen abgewogen und in eine Reihe von Probiergläschen hineingebracht, in denen sich Fermentlösungen von verschiedenen Konzentrationen befanden. Nach Ablauf von 10—15 Minuten wurde der Inhalt der Probiergläser auf Marlifilter gegossen und die Intensität der Farbe in den Filtraten mit dem Dubosq'schen Kolorimeter verglichen. Es wurde bei jedem zu vergleichenden Paare 6mal abgelesen und aus den Mittelzahlen die relative Menge der Verdauungsprodukte berechnet. In der Tabelle V sind die Resultate der Versuche zusammengestellt; dabei wurde in allen Versuchen die Menge der Verdauungsprodukte in dem 16-fach verdünnten Saft gleich eins gesetzt und alle die übrigen Zahlen in dieser Einheit ausgedrückt.

Aus den angeführten Zahlen ist ersichtlich, daß die Intensität der Verdauung für kurze Zeitintervalle der ersten Potenz der Fermentkonzentration proportional ist.

Im Hinblick auf die Resultate von Sjöqvist und die meinigen sehe ich mich zu folgender Schlußfolgerung veranlaßt.

¹⁾ Durch längeres Digerieren auf dem Wasserbad vom Ammoniaküberschuß befreit.

Pepsin- und Chymosinkatalyse folgen bei verschiedenen Fermentkonzentrationen einer und derselben Regel. Somit ist das zweite Bedenken gegen die Ansicht von Pawlow aufgehoben.

Tabelle V.

Intensität der Verdauung bei verschiedenen Pepsinkonzentrationen.

Nummer des Versuches	Verdünnung				Reiner Magensaft
	1 : 16	1 : 8	1 : 4	1 : 2	
1	1	1.7	3.7	8.2	16.0
2	1	2.4	—	7.4	16.0
3	1	1.7	3.4	7.4	14.6
4	1	1.9	3.8	8.4	15.2
5	1	1.9	3.4	8.4	15.2
6	1	1.9	—	8.8	17.6
7	1	1.8	4.4	7.2	16.0
8	1	1.9	4.2	8.0	16.8
9	1	1.9	3.8	—	15.2
10	1	—	—	—	16.0
11	1	—	—	—	15.2
12	1	—	—	—	15.2
13	1	—	—	—	16.8
14	1	—	—	—	16.0
Mittel	1	1.9	3.8	8.0	15.8
Theorie $\frac{J}{J_1} = \frac{\sqrt{c}}{\sqrt{c_1}}$	1	1.4	2.0	2.8	4.0
Theorie $\frac{J}{J_1} = \frac{c}{c_1}$	1	2.0	4.0	8.0	16.0

Über die Ursache der Borissowschen Anomalie.

Die Pepsinregel von Sjöqvist ist indessen ungültig für einen besonderen Fall, nämlich für die Mettschen Röhren. Es ist von Borissow an einem sehr zahlreichen Tatsachenmaterial

konstatiert und von allen anderen Forschern bestätigt worden, daß die Pepsinwirkung bei Anwendung von Röhren der Quadratwurzel der Fermentkonzentration proportional ist. Es existiert also ein schroffer Widerspruch, der erklärt werden muß. Diese Erklärung geben folgende Versuche.

Im Falle der Eiweißröhren handelt es sich um ein zweiphasiges System, wässrige Lösung und Eiweißgel. Ohne in die Natur des letzteren tiefer einzudringen, muß man doch annehmen, daß die zweite Phase physikalisch von der ersteren einigermaßen verschieden ist. Die Pepsinwirkung findet nur innerhalb des Eiweißkoagulum statt. Indessen kann man vermuten, daß die Konzentration des Pepsins in dem Eiweißkoagulum eine andere ist, als in der sie umgebenden wässrigen Flüssigkeit. Borissow nahm die Fermentkonzentration innerhalb des Koagulum derjenigen in der Flüssigkeit gleich und berechnete unter dieser Voraussetzung seine Regel. Diese Annahme ist aber ganz unbewiesen und kaum wahrscheinlich. Es entsteht also die Frage, ob Pepsin innerhalb des Eiweißgels in derselben Konzentration sich befindet, wie in dem umgebenden Medium. Um dieser Frage etwas näher zu treten, machten wir eine Reihe von Versuchen, bei denen die Konzentration des Pepsins im Gel wirklich bekannt war und prüften unter diesen Bedingungen die Regel von Borissow.

Um eine bekannte Pepsinkonzentration innerhalb des Eiweißgels zu erhalten, bereiteten wir statt der Eiweißröhren Gelatine-röhren. Besondere Versuche zeigten, daß solche Röhren, mit reiner Gelatine gefüllt, nach der Borissowschen Regel verdaut werden. Wenn man aber die in die Röhren kommende Gelatine vorher mit einer neutralen Fermentlösung vermischt und die so mit Ferment beladenen Röhren in eine schwache Salzsäurelösung (dezinormal) wirft, so zeigen die Röhren eine andere Regel, die mit der von Sjöqvist abgeleiteten vollkommen übereinstimmt.

Wir gebrauchten zu diesen Versuchen eine starke (30 bis 40%) Auflösung von käuflicher roter Gelatine und vermischten einige Portionen der Gelatinelösung bei 40° mit dem gleichen Volumen eines wässrigen Auszuges aus der Magenschleimhaut

des Schweines. Der Auszug kam rein oder mit Wasser zweimal, viermal etc. verdünnt in Anwendung. Mit diesen Fermentgelatinegemischen füllte man die Röhren; sie wurden dann auf Eis gelegt und nach dem Festwerden in die dezinormale Salzsäure gebracht, in der die Röhren bei Zimmertemperatur innerhalb 3—6 Stunden verblieben. Bei der beschriebenen Versuchsanordnung ist man sicher, daß die im Gel angenommene Pepsinkonzentration der wirklichen gleicht. Die Versuche ergaben, wie aus der Tabelle VI ersichtlich, eine der ersten Potenz der Fermentkonzentration entsprechende Proportionalität.

Tabelle VI.

Länge der verdauten Strecke der mit Ferment beladenen Gelatineröhren (in mm).

Versuch	Fermentlösung rein Fermentgehalt = 16 x	2fach verdünnt Fg. = 8 x	4fach verdünnt Fg. = 4 x	8fach verdünnt Fg. = 2 x	16fach verdünnt Fg. = 1 x
I	—	6,5	3,1	1,5	0,6
II	7,0	—	1,5	0,76	0,42
III	6,7	—	1,6	0,8	0,98
IV	—	2,7	4,4	—	—
V	4,8	2,7	—	—	—
VI	4,0	2,0	—	—	—
VII	5,8	3,3	—	0,9	—
VIII	6,1	3,5	—	0,6	—
IX	8,5	—	—	0,8	—
X	5,6	2,7	—	—	—

Wenn man die Zahlen der ersten Kolonne gleich 16 setzt, so ergeben sich für die übrigen Zahlen Werte, deren Mittel in der Tabelle VII zusammengestellt sind.

Aus diesen Versuchen kann man den Schluß ziehen, daß, wenn die Pepsinkonzentrationen im Gel wirklich den angenommenen entsprechen, die Intensität der Verdauung (J, J_1) der ersten Potenz der Fermentkonzentration (c, c_1) proportional ist. Es liegt nahe, zu vermuten, daß die Fermentkonzentrationen innerhalb des Eiweißgels in gewöhnlichen Mettschen Röhren

andere als im umgebenden Medium sind, und zwar sind die Fermentkonzentrationen innerhalb des Eiweißgels viel niedriger als in der umgebenden Flüssigkeit.

Tabelle VII.

	Fermentgehalt				
	16 x	8 x	4 x	2 x	x
Verdauungskraft Versuch	16	8,7	3,9	2,05	1,0
Theorie $\frac{J}{J_1} = \frac{c}{c_1}$	16	8,0	4,0	2,0	1,0
Theorie $\frac{J}{J_1} = \frac{\sqrt{c}}{\sqrt{c_1}}$	16	11,2	8,0	5,6	4,0

Zum Beweise hierfür dienen folgende Versuche: Man bereitet zwei Mettsche Röhren; in die eine kommt Gelatine mit dem gleichen Volumen Wasser verdünnt (unbeladene Röhren) hinein, die zweite füllt man mit derselben Gelatinelösung, aber mit dem gleichen Volumen wässerigen Magenschleimhautauszuges vermischt. Die zweite Röhre legt man in dezinormale Salzsäure, die erste in den zweifach mit Wasser verdünnten Schleimhautauszug,¹⁾ zu welchem außerdem Salzsäure bis zum dezinormalen Titer zugegeben ist. Man hat also die beladenen und unbeladenen Röhren unter gleichen Bedingungen vor sich; wie die Säurekonzentration, so ist auch der Fermentgehalt gleich, nur ist das Ferment in einem Falle (beladene Röhren) in dem Gel selbst, also in der Sphäre seiner Wirkung, in dem anderen Falle (unbeladene Röhren) außerhalb dieser Sphäre in der umgebenden Flüssigkeit vorhanden und soll somit aus der letzteren erst in das Gel gelangen. Die Versuche zeigen, daß der Fermentgehalt²⁾ innerhalb des Gels im zweiten Falle viel geringer ist, als im ersten Falle (in beladenen Röhren). Zum Beweise dienen folgende Zahlen:

¹⁾ Welcher zur Bereitung der beladenen Röhren gedient hat.

²⁾ Nach der Intensität der Wirkung gemessen.

Tabelle VIII.

Länge der verdauten Gelatinesäule in mm.

Nummer des Versuches	Dauer des Versuches	Beladene Röhre	Unbeladene Röhre
I	6 Stunden	3,8	0,66
II	6 "	7,2	0,32
III	3 "	5,8	0,6
IV	6 "	8,5	0,7

Wir haben also im Falle der Mettschen Röhren sehr verwickelte Verhältnisse: es teilt sich das Pepsin zwischen zwei Phasen in verschiedenen Konzentrationen auf und man kann vermuten, daß die Borissowsche Regel nicht die Wirkungsweise des Fermentes, sondern das Teilungsverhältnis zwischen beiden Phasen ausdrückt. In der Tat kennen wir, dank den Versuchen von Nernst,¹⁾ einen Fall, in dem die Verhältnisse den bei den Mettschen Röhren obwaltenden ganz analog sind. Ich meine hiermit das Teilungsverhältnis der Benzoesäure zwischen Benzol und Wasser, wobei die Konzentrationen c_1 und c_2 in beiden Medien anstatt der gewöhnlichen Formel $\frac{c_1}{c_2} = \text{const.}$ in der Gleichung $\frac{c_1^2}{c_2^2} = \text{const.}$ sich ausdrücken.

Die letzte Gleichung in der Form $\frac{c_1}{\sqrt{c_2}} = \text{const.}$ ist zugleich ein Ausdruck für die Borissowsche Regel, weil die Konzentration des Pepsins (Verdauungskraft) innerhalb des Eiweißgels der Quadratwurzel der Konzentration in der Flüssigkeit proportional ist.

Es ist bekannt, daß die Benzoesäure im Falle von Nernst in beiden Medien ungleiche Moleküle bildet. Wenn wir also die Borissowsche Regel mit diesem Falle in eine Parallele stellen, so müssen wir annehmen, daß Pepsinmoleküle beim Übergang aus der Flüssigkeit ins Gel sich verdoppeln. Das ist wohl annehmbar, da die Kolloide in verschiedenen Lösungs-

¹⁾ Zeitschrift f. physikalische Chemie, Bd. VIII.

mitteln bekanntlich physikalisch verschiedene Lösungen geben. So unterscheiden sich z. B. die Lösungen von Eiweißkörpern in Wasser, Soda oder Neutralsalzlösungen durch ihr äußeres Aussehen, Filtrierbarkeit, Koagulationspunkt usw. Vom molekularen Standpunkte aus kann man diese Verschiedenheiten nur in dem ungleichen Molekulargewichte des Eiweißes sehen.

Die Formel $\frac{c_1}{\sqrt{c_2}} = \text{const.}$ ist für die Mettschen Röhren eben darum anzunehmen, weil die beladenen Röhren eine Proportionalität der ersten Potenz, die unbeladenen eine solche der halben Potenz zeigen. Es bedarf also diese Formel keiner besonderen experimentellen Prüfung. Sie kann aus den Versuchen mit beladenen und unbeladenen Röhren abgeleitet werden. Aber ich kann auch zum Beweise der Formel zwei Versuche anführen, welche mit reinem und zweifach verdünntem Magensaft ausgeführt worden sind, und zwar unter den oben beschriebenen Bedingungen, d. h. bei gleichen Konzentrationen des Fermentes, das eine Mal im Gel selbst, das andere Mal in der umgebenden Flüssigkeit. Nach der Formel sollen die Quadratwurzeln aus der Länge der verdauten Eiweißstrecke in beladenen Röhren zur Länge der gelösten Gelatinesäule in unbeladenen Röhren in einem und demselben Versuche bei verschiedenen Fermentkonzentrationen in einem konstanten Verhältnis zueinander stehen. (Siehe Tabelle IX auf folgender Seite.)

Somit erklärt sich die Anomalie von Borissow aus dem Teilungsgesetze des Pepsins zwischen Wasser und Eiweißgel. Die physikalische Ursache des Quadratwurzelgesetzes liegt wahrscheinlich in der Ungleichheit der Molekülgröße des Fermentes in beiden Medien.

Über die angebliche Wirksamkeit des Chymosins bei neutraler Reaktion.

Der dritte Unterschied zwischen Pepsin und Chymosin ist nur ein scheinbarer. Es ist allbekannt, daß neutrale Lösungen von Chymosin die Milch koagulieren können, aber Chymosin wirkt dabei durchaus nicht bei neutraler Reaktion. Die Milch ist keine neutrale Flüssigkeit, sie besitzt bekanntlich amphotere

Reaktion, d. h. es sind darin auch die für Pepsin nötigen H-Ionen vorhanden. Nach dem bekannten Schema der Dissoziation von Monokaliumphosphat haben wir



Tabelle IX.

Versuch	Dauer des Versuches	Ferment-gehalt	Beladene Röhren verdaut mm	Unbeladene Röhren verdaut mm	Konstante
I	6 Stunden	2 x	3,8	0,66	$\frac{0,66}{\sqrt{3,8}} = 0,34$
		x	1,6	0,43	$\frac{0,43}{\sqrt{1,6}} = 0,34$
II	15 Stunden	2 x	12,7	3,5	$\frac{3,5}{\sqrt{12,7}} = 0,97$
		x	7,4	2,3	$\frac{2,3}{\sqrt{7,4}} = 0,85$

Courant¹⁾ zeigte durch genaue Versuche, daß Casein in neutralen Lösungen mit Lab gar nicht gerinnt: es gerinnt nur in sauer reagierenden Phosphatlösungen. Somit ist bewiesen, daß Chymosin, ebenso wie Pepsin nur in Anwesenheit von H-Ionen wirkt: es ist dabei natürlich ganz gleichgültig, ob die H-Ionen von den Säuren oder von den sauren Phosphaten sich abspalten.

Von dem Standpunkte der Theorie der elektrolytischen Dissoziation war es von vornherein unzweifelhaft, daß Pepsin in sauren Phosphatlösungen seine Wirkung bewahren muß. Die experimentelle Aufgabe bestand nur in der Bestätigung dieser Tatsache. Zu diesem Zwecke setzte ich einem neutral

¹⁾ Pflügers Archiv, Bd. L.

reagierenden wässerigen Auszuge der Magenschleimhaut vom Schwein 0,5%iges Monokaliumphosphat zu. Die Flüssigkeit verursachte innerhalb 24 Stunden keinen Schwefelniederschlag in einer Hyposulfitlösung, es war also in ihr keine freie Säure vorhanden. Trotzdem verdaute diese Phosphatfermentlösung sowohl gekochte Fibrinflocken, als auch Mettsche Röhren, nur begreiflicherweise langsamer, als der gewöhnliche salzsaure Magensaft.

Schluß.

Nach den angeführten Versuchen bleibt kein wesentlicher Unterschied zwischen Pepsin und Chymosin übrig. Es würde also ein Wortstreit sein, ob wir die beiden Fermente mit einem oder mit zwei verschiedenen Namen bezeichnen. Es existiert in dem Magensaft nur ein einziges Ferment, welches beide Wirkungen, die proteolytische und die milchkoagulierende, hat. Dadurch bekommt auch das rätselhafte Vorhandensein von Chymosin im Magensaft von Fischen, Fröschen, in dem Pflanzenreiche usw., überhaupt da, wo das proteolytische Ferment sich vorfindet, eine einfache Erklärung: es kann nicht anders sein, weil das proteolytische und das milchkoagulierende Ferment ein und derselbe Stoff ist.

In dieser Hinsicht pflichte ich den Ansichten von Pawlow bei. Ich kann mit ihm nur in seiner Deutung der Milchgerinnung nicht übereinstimmen. Pawlow erklärt bekanntlich die Milchgerinnung als die rückläufige Wirkung des Pepsins, als die umgekehrte, also proteosynthetische Reaktion. Vom allgemeinen chemischen Standpunkte aus ist diese Ansicht kaum annehmbar. Das Casein ist kein Verdauungsprodukt, es ist ein natives Eiweiß, von hohem Molekulargewicht. Die der Pepsinwirkung entgegengesetzte Reaktion beginnt — ebenso wie dies bei anderen Fermenten der Fall ist — erst nach der Ansammlung von Produkten der direkten, also proteolytischen Reaktion. Ich bin im Besitze einiger Versuchsergebnisse, welche es wahrscheinlich machen, daß die Plasteinbildung eben diese umgekehrte Reaktion des Pepsins ist. Somit kann man die Labgerinnung unmöglich für die umgekehrte Reaktion des Pepsins erklären.

Casein gibt mit Pepsin eine Reihe von Albumosen und diese letzteren geben dann weiter Plastein. Ob aber ein nativer Eiweißkörper eine Verwandlung in einen anderen nativen (d. h. hochmolekularen) Eiweißkörper unter dem Einflusse des Pepsins erfährt, ist zweifelhaft und sogar schwer begreiflich.

Man kann die Labgerinnung der Milch als Anfang ihrer Verdauung betrachten. Es bilden sich bekanntlich bei der Labgerinnung zwei Produkte, Molkeneiweiß und Käse. Die beiden sind löslich und nur das Calciumsalz des Käses ist in Wasser unlöslich. Die Labgerinnung ist also unzweifelhaft eine Spaltung: dabei bildet sich ein typisches Verdauungsprodukt, Molken-eiweiß, das bekanntlich albumosenähnlich ist. Der Unterschied der Labgerinnung von anderen Verdauungsprozessen beruht nur darauf, daß sich dabei ein Niederschlag bildet. Aber die Ausfällung des Käses hat mit der Fermentation selbst gar nichts gemein: sie ist eine Begleiterscheinung. Außerdem wird die Caseinverdauung auch in späteren Stadien von solchen Niederschlagsbildungen (Paranucleine verschiedener Zusammensetzung) begleitet. Man kann also die Bildung der Niederschläge als etwas für die Caseinverdauung Charakteristisches betrachten und die Labgerinnung als ersten Anfang dieses Prozesses ansehen.

Es existiert also nicht nur kein besonderes Labferment, sondern es existiert auch keine Labwirkung: die letztere ist nur eine maskierte Verdauung des Caseins.

Um diese Ansicht zu unterstützen, kann ich auf die bekannte Hemmung der Labgerinnung durch Albumosen hinweisen. Wenn die Käsebildung eine umgekehrte Reaktion des Pepsins wäre, so wäre es unbegreiflich, warum die Verdauungsprodukte diese umgekehrte Reaktion verlangsamen. Wenn aber die Labgerinnung nichts anderes als Caseinverdauung ist, so erscheint die hemmende Wirkung der Albumosen leicht begreiflich. Gewiß muß man die Nebenwirkungen der letzteren dabei ausschließen. Von diesen Nebenwirkungen fällt hauptsächlich die Salzsäurebindung durch Albumosen ins Auge. Aber die weiter unten angeführten Versuche zeigen, daß die hemmende Wirkung von der Salzsäurebindung ganz unabhängig ist und sich sogar in neutralen Flüssigkeiten zeigt.

Die Tabelle X enthält die Resultate der Versuche, in denen Milch mit verschiedenen Mengen einer stärkeren Peptonlösung (ca. 30%) vermischt wurde. Die polarimetrische Untersuchung nach Ostwald (d. h. die Ermittlung der Inversionshemmung durch die Peptonlösung) zeigte, daß 1 ccm Peptonlösung 6,66 mg Salzsäure binden kann. Der Gehalt der freien Salzsäure (titrimetrisch bestimmt) war 0,005475 g in 1 ccm des Saftes gleich. Unter der Rubrik «Gerinnungszeiten» sind die Mittel aus 8–15 Einzelbestimmungen der Gerinnungsdauern angegeben.

Tabelle X.

Die hemmende Wirkung der Peptonlösung auf die Milchgerinnung.

Nr.	Milch ccm	Wasser ccm	Peptonlösung ccm	Magensaft ccm	Gerinnungs- zeit Sekunden
I	10	4	—	1	29,8
II	10	—	4	1	791,0
III	10	3	—	1	34,1
IV	10	—	3	1	434,8
V	10	2	—	1	38,9
VI	10	—	2	1	160,5
VII	10	1	—	1	45,7
VIII	10	—	1	1	119,0

Wenn die hemmende Wirkung der Peptonlösung nur von der Bindung der Salzsäure abhängen würde, wäre es ungreiflich, warum die Vermehrung der Peptonlösung von 1 ccm ab die hemmende Wirkung vermehrt. In der Tat bindet 1 ccm der Peptonlösung 6,66 mg HCl; 1 ccm des Magensaftes enthält, wie gesagt, 5,475 mg HCl: demgemäß wird die ganze im Magensaft vorhandene Salzsäure schon von 1 ccm der Peptonlösung gebunden.

Hiernach ist es sehr wahrscheinlich, daß die Peptone nicht durch ihr Säurebindungsvermögen, sondern als solche, in ihrer Eigenschaft als Verdauungsprodukte, die Caseingerinnung (= Caseinverdauung) hemmen. Dasselbe beweist auch die

Tabelle XI): hier ist ein Versuch angeführt, in welchem die Peptonmenge zwar zureichend war, um die ganze Salzsäure zu binden; dennoch blieb hier die hemmende Wirkung des Peptons ganz aus. Der Magensaft, welcher hier in Anwendung kam, war von dem früheren quantitativ etwas verschieden: 1 ccm des Magensaftes enthielt 2,8835 mg HCl; 1 ccm des Peptons war imstande, wie früher, 6,66 mg HCl zu binden.

Tabelle XI.

Milch ccm	Wasser ccm	Pepton- lösung ccm	Magen- saft ccm	Salzsäure im Gemische mg	Salzsäure durch Pepton gebunden mg	Gerin- nungszeit Sekunden
10	1	—	1	2,88	0	14,5
10	—	1	1	2,88	2,88	20,4
10	—	0,5	1	2,88	2,88	14,2

Tabelle XII.

Ver- such	Milch ccm	Wasser ccm	Pepton- lösung ccm	Neutrali- sierter Magensaft ccm	Pankreas- saft ccm	Papayotin- lösung ccm	Ge- rinnungs- zeit Sekunden
I	10	1	—	2	—	—	268
	10	—	1	2	—	—	571,1
II	10	2	—	—	2	—	18,7
	10	—	2	—	2	—	42,6
III	10	2	—	—	2	—	28
	10	—	2	—	2	—	58,7
IV	10	1	—	—	—	2	41,9
	10	—	1	—	—	2	78,8
V	10	2	—	—	—	2	30,6
	10	—	2	—	—	2	84,5

Man kann also in dem dritten Falle, wo 0,5 ccm der Peptonlösung zugesetzt wurde, keine Hemmung mehr nachweisen, obgleich die ganze in dem Gemische vorhandene Salz-

säure von 0,5 ccm der Peptonlösung gebunden ist. Das ist ein weiterer Beweis für die Unabhängigkeit der Hemmung von der Säurebindung. Endlich beweisen die weiter in der Tabelle XII angeführten Versuche mit dem neutralisierten Magensaft, dem Pankreassaft (natürlich) und der wässerigen Lösung von Papayotin dasselbe: in allen diesen Versuchen war die hemmende Wirkung der Peptone sehr leicht zu erkennen, obgleich von der Säurebindung hier gewiß keine Rede war.

Es bleibt also nichts übrig, als die hemmende Wirkung der Peptone ihrer chemischen Natur selbst zuzuschreiben und somit die Gerinnung des Caseins als Anfang seiner Verdauung zu betrachten.
