

# **Die Proportionalität der eiweißlösenden und der milchkoagulierenden Wirkung des Magensaftes des Menschen und des Hundes in normalen und pathologischen Fällen.**

Von

**Th. J. Migay und W. W. Sawitsch.**

(Aus dem physiologischen Laboratorium der Kaiserlichen Militärmedizinischen Akademie in St. Petersburg.)

(Der Redaktion zugegangen am 10. November 1909.)

Unsere Aufgabe bestand in der Lösung der Frage, ob die milchkoagulierende und eiweißlösende Wirkung der Magensäfte des Menschen und des Hundes sich in allen Fällen gleichmäßig verändern. Wir gingen dabei von der zuerst von J. P. Pawlow<sup>1)</sup> ausgesprochenen Behauptung aus, daß sowohl die Koagulation der Milch als auch die Proteolyse durch ein und dasselbe Ferment hervorgerufen werden.

Betreffs des Magensaftes des Hundes zeigte sich dem einen von uns<sup>2)</sup> eine vollkommene Proportionalität beider Wirkungen, jedoch unter der Bedingung, daß der Milch zwecks Beschleunigung der Reaktion Säure hinzugefügt wurde. Dieser Umstand macht nun nach der Meinung Hammarstens, des Hauptverteidigers der Existenz zweier verschiedener Fermente, des Chymosins und des Pepsins, die Versuche beweisunfähig, da bei einem Vorhandensein von Säure die Koagulation nicht durch das Chymosin vor sich zu gehen braucht, sondern durch das saure Pepsin bewirkt werden kann. Derhalb stellt Hammarsten<sup>3)</sup> als unerläßliche Bedingung, daß zur Milchkoagulation

<sup>1)</sup> J. P. Pawlow und S. W. Parastschuk, Über die ein und demselben Eiweißfermente zukommende proteolytische und milchkoagulierende Wirkung verschiedener Verdauungssäfte, Diese Zeitschrift, Bd. XLII.

<sup>2)</sup> W. W. Sawitsch, Zur Frage nach der Identität der milchkoagulierenden und proteolytischen Fermente, Diese Zeitschrift, Bd. LV.

<sup>3)</sup> Olof Hammarsten, Zur Frage nach der Identität der Pepsin- und Chymosinwirkung, Diese Zeitschrift, Bd. LVI, S. 20 und 21.

alle Lösungen in neutraler oder sogar schwach alkalischer Form genommen werden müssen. Um diesen Einwand zu beseitigen und gleichzeitig die Koagulation zu beschleunigen, haben wir in allen Versuchen statt der Säure eine 10%ige Lösung von  $\text{CaCl}_2$  zu der Milch hinzugefügt.

Die Methodik der Untersuchung war in kurzen Zügen folgende: Der Magensaft wurde durch Hinzufügung von  $\text{NaHCO}_3$  in substantia neutralisiert; als Indikator diente eine Lakmoidlösung, von der ein Tropfen zu dem Saft hinzugefügt wurde. Die frische Milch wurde gewöhnlich in einer Menge von 10 ccm in ausgekochte Probierröhrchen gegossen, die dann auf 10 Minuten in einen Wasserthermostaten gestellt wurden. Hierauf fügte man je 0,5—1,0 ccm 10%iger Lösung  $\text{CaCl}_2$  hinzu und gleich darauf gewöhnlich 0,2 ccm neutralisierten Magensaft, meistens 5—10mal verdünnt.

Bei einer solchen Methodik war die Forderung Hammarstens vollkommen berücksichtigt: die Reaktion der Koagulation wurde in einem neutralen Milieu ausgeführt. In Fällen mit Säften von verschiedener Fermentkraft verdünnten wir den stärkeren Saft so lange, bis die Koagulation bei Hinzusetzung desselben Saftvolumens zu demselben Zeitpunkt eintrat, d. h. bis die koagulierende Wirkung der Säfte durch Verdünnung ausgeglichen war. Alsdann nahm man von diesen die Milch gleichmäßig koagulierenden Mischungen, Äquivalente, wie wir es nennen, je 1,0 ccm, fügte eine gleiche Menge von Salzsäure hinzu (gewöhnlich betrug der allgemeine Säuregehalt dieser Mischungen nicht mehr als 0,4%) und stellte sie nach Mett zur Verdauung. Manchmal bestimmte einer von uns den Fermentgehalt nach Mett, während der andere, ganz unabhängig davon, den Fermentgehalt nach der Milchkoagulation bestimmte. Die mit diesen beiden Verfahren erhaltenen Verhältnisse der Fermentkraft der Säfte standen einander ziemlich nahe. Wir probierten es dann auch, Versuche ohne Beschleunigungsmittel zu machen. Hierbei wurde die Zeit der Reaktion bedeutend in die Länge gezogen und auch die Genauigkeit gestört, besonders in Fällen mit schwachen Säften; dagegen wurde bei Hinzufügung von  $\text{CaCl}_2$  die Sensibilität der Reaktion stark erhöht,

was die Möglichkeit gewährt, mit sehr schwachen Fermentlösungen zu arbeiten.

Auf Grund unserer Versuche halten wir dafür, daß die Hinzufügung von 0,2—1,0 ccm einer 10%igen Lösung  $\text{CaCl}_2$  zur Milch das bequemste Verfahren ist. In diesen Grenzen tritt die beschleunigende Wirkung am deutlichsten hervor, wie aus folgendem Versuche ersichtlich ist.

Versuch Nr. 1. Man nahm durch eine Magenfistel gewonnenen menschlichen Magensaft und den Magensaft eines Hundes. Nach Neutralisation wurden äquivalente Mischungen dieser Säfte hergestellt mit 0,5 ccm  $\text{CaCl}_2$  auf 10,0 ccm Milch. Hierauf wurden diese Mischungen auf Koagulation geprüft unter Hinzufügung von verschiedenen Mengen  $\text{CaCl}_2$  zu 10,0 ccm Milch.

Menge des hinzugefügten 10%igen $\text{CaCl}_2$		0,1	0,25	0,35	0,5	0,75	1,0	2,0
0,3 ccm menschlicher Saft	koagulierte	320"	120"	90"	90"	95"	110"	190"
0,3 ccm Saft des Hundes	koagulierte	360"	125"	95"	90"	100"	110"	160"

Diese äquivalenten Mischungen wurden 2 mal mit Säure verdünnt und nach Mett auf 20 Stunden zur Verdauung gestellt. Der Magensaft des Hundes verdaute 4,4 mm bei einem Säuregehalt der Mischungen von 0,155% und 4,0 mm bei 0,25%; der Saft des Menschen verdaute im ersten Falle 4,5 mm, im zweiten Falle 3,8 mm.

Auf diese Weise ergab sich nach unseren Versuchen die größte Beschleunigung in denjenigen Fällen, wenn wir Milch hatten mit einem Gehalt an Chlorkalcium von 0,2—1%. Diese Grenzen fallen ziemlich nahe mit den von Lörcher<sup>1)</sup> angegebenen zusammen (Optimum bei 0,11—1,11%  $\text{CaCl}_2$  in Milch).

Die Hundemagensäfte, die wir bei unseren Versuchen benutzten, erhielten wir aus isolierten kleinen Magen nach

<sup>1)</sup> G. Lörcher, Über Labwirkung, Arch. f. d. ges. Physiol., Bd. LXIX, S. 159.

Pawlow oder mittels Scheinfütterung. Die menschlichen Magensäfte erhielten wir auf dem üblichen klinischen Wege mit Hilfe der Sonde nach einem Probefrühstück oder durch eine Magen fistel. In letzterem Falle verfuhr man folgendermaßen: nach einer vorhergegangenen Ausspülung des Magens goß man durch die Fistel eine 10%ige Lösung Liebig'schen Extraktes auf 20 Minuten in den Magen; hierauf wurde der Inhalt des Magens wieder abgelassen; danach dauert die Saftsekretion noch 10 bis 20 Minuten. Dieser Saft wurde von uns zu den Versuchen verwendet. Auf solche Weise erhielten wir einen relativ reinen Saft, was man aus dem hohen Säuregehalt, der eine Höhe von 0,41—0,474% erreichte, und aus der sehr hohen Verdauungskraft schließen konnte.

Die Magen fisteln waren in Fällen von gutartiger Verengung der Speiseröhre und infolge von krebsartigen Geschwülsten angebracht worden.

Aus den unten angeführten Versuchen ist ersichtlich, daß die milchkoagulierende und eiweißlösende Wirkung nicht nur parallel sind, sondern sich auch streng proportional zueinander verhalten, mochten es nun Säfte von einem Hunde sein, nach verschiedenen Speisen erhalten, oder Säfte von Menschen mit gesundem oder krankem Magen, oder nacheinander genommene Portionen eines und desselben Menschen.

Versuch Nr. 2. Man nahm Hundesäfte, die nach Milch und nach Brot entnommen wurden. Der Milchsaff, 5 mal mit Säure verdünnt, verdaute 2,8 mm, der Brotsaff, 9 mal verdünnt, verdaute 5,6 mm. Auf diese Weise erwies sich nach Mett der Brotsaff 7,2 mal stärker als der Milchsaff.

Zur Koagulation der Milch wurde neutralisierter, 5 mal verdünnter Milchsaff und 35,7 mal verdünnter Brotsaff genommen (0,14 ccm Saft + 4,86 Wasser). Der erstere, der Milchsaff, koagulierte 10 ccm Milch bei 0,5 ccm  $\text{CaCl}_2$  und 0,2 ccm verdünnten Saftes in 125 Sek. und bei 0,1 ccm Saft in 310 Sek.; der Brotsaff verdaute unter gleichen Bedingungen in 135 und 300 Sek. Die äquivalenten Mischungen (1,0 ccm verdünnten Saftes + 2,0 ccm 0,5%ige Säure) verdauten: Milchsaff — 1,8 mm, Brotsaff — 1,9 mm. Folglich war nach der

Koagulation mit Beschleunigungsmittel der Brotsaft 7,14 mal stärker als der Milchsaff.

Der neutralisierte Milchsaff koagulierte 5,0 ccm Milch ohne Hinzufügung von  $\text{CaCl}_2$  in 500 Sek., der 7,5 mal verdünnte Brotsaft in 540 Sek. Die angesäuerten äquivalenten Mischungen (1,0 Saft + 2 ccm Säure) verdauten: Milchsaff — 3,4 mm, Brotsaft — 3,2 mm. Nach der Koagulation ohne Beschleunigung war die Proportion der Fermente = 1 : 7,5.

Also waren die Proportionen der Fermente der milchkoagulierenden Wirkung nach gleich, sowohl in dem Falle, wenn koagulationsbeschleunigende Substanzen genommen wurden, als auch in dem, als man ohne dieselben arbeitete, und dies um so mehr, als im letzten Falle (ohne  $\text{CaCl}_2$ ) die Verdünnung des Brotsaftes (7,5 mal) eine etwas große war (540 gegen 500 Sek. des Milchsaffes). Der Vorteil jedoch, den man durch die Hinzufügung von  $\text{CaCl}_2$  zur Milch erhält, ist ein bedeutender, sowohl hinsichtlich der Schnelligkeit als auch betreffs der Genauigkeit der Reaktion, woraus sich die Möglichkeit ergibt, auch mit sehr verdünnten Fermentlösungen zu arbeiten.

Das ganz gleiche Resultat erhielt man auch mit den Säften des Menschen.

Versuch Nr. 3. Es wurden 3 aufeinander folgende Portionen Magensaft von einem Kranken (Verengung der Speiseröhre wahrscheinlich infolge einer bösartigen Geschwulst) genommen. Man gewann den Saft durch eine Magenfistel, nachdem man 100 ccm einer 10 %igen Lösung Liebigschen Extraktes eingegossen hatte. Die I. Portion hatte einen allgemeinen Säuregehalt von 0,153 % (Phenolphthalein), freie Säure war nicht vorhanden. In der II. Portion betrug der Säuregehalt 0,144 %, an freier Säure fand sich 0,045 %. Die III. Portion hatte 0,153 % und 0,072 %. Diese 3 Portionen wurden zur Verdauung nach Mett gestellt (10 Stunden), sowie auch Hundemagensäfte 8 mal mit 0,5 % HCl verdünnt. Hierauf wurden äquivalente Mischungen nach Koagulation hergestellt. Zur Koagulation nahm man 10,0 ccm Milch, 0,6 ccm  $\text{CaCl}_2$  und 0,2 ccm verdünnten Saft. Nach Feststellung der Äquivalente nach Ko-



agulation wurden diese Mischungen zweimal mit 0,3 %igem HCl verdünnt und auf 20 Stunden zur Verdauung gestellt.

Säfte	Ver- dauungs- zahlen nach Mett in mm 10 Stun- den	Quadrat- verhält- nisse der Ver- dauungs- zahlen	Zwecks Herstellung der äqui- valenten Mischungen wurde verdünnt	Die äquivalenten Mischungen		Verhältnisse der Fermente nach Milch- koagulation
				koagu- lierten Milch	ver- dauten in 20 Stunden (Mett)	
Menschensaft						
I. Portion .	1,5	1,8	7,1 mal	60"	4,1 mm	1,77
II.        .	1,55	2,0	8    "	65"	4,0   "	2,0
III.       .	1,7	2,4	10   "	60"	4,0   "	2,5
Hundesaft .	1,1	1	4    "	60"	3,9   "	1,0

Versuch Nr. 4. Es wurden mittels Sonde Säfte von 2 Personen genommen, denen man ein Probefrühstück gereicht hatte. Die eine Person hatte hyperaciditas, die andere cancer ventriculi. Der Saft der ersten Person wurde zweimal mit 0,5 %igem HCl verdünnt und verdaute 5,2 mm; der Saft der zweiten Person verdaute unter den gleichen Bedingungen 0,8 mm. Das Quadratverhältnis der Verdauung war —42.

Zur Koagulation verdünnte man den ersten Saft 41 mal, den zweiten garnicht. Der erste koagulierte 5,0 ccm Milch bei 0,5 ccm  $\text{CaCl}_2$  und 0,5 ccm verdünnten Saftes in 140 Sek., der zweite in 125 Sek. Die mit 0,5 %iger Säure 4 mal verdünnten äquivalenten Lösungen verdauten: die erste —1,8 mm eines Serumstäbchens, die zweite —1,9 mm. Das Verhältnis der Fermente nach Milchkoagulation = 41.

Versuch Nr. 5. Es wurde genommen: I. Menschensaft nach Probefrühstück (hyperaciditas); II. Saft von derselben Person, nüchtern genommen; III. Menschensaft nach Probefrühstück (cancer) und IV. Hundemagensaft. Zur Koagulation wurden genommen 0,7  $\text{CaCl}_2$  und 0,2 Äquivalente. Zur Verdauung nach Mett wurden gestellt 1,0 Äquivalent + 2,0 HCl 0,15 %.

Säfte	4mal verdünnt verdauten in 20 Stunden mm (Mett)	Quadrat- verhält- nisse der Ver- dauungs- zahlen	Verdünnung der Säfte zur Herstellung der äqui- valenten Mischungen	Die äquivalenten Mischungen		Verhältnis der Fermente nach Milch- koagulation
				koagu- lierten Milch	verdauten (Mett) (Serum- stäbchen)	
I	4,4	4,0	13 mal	110"	3,8	4,3
II	6,1	7,7	23 "	100"	4,0	7,6
III	2,2	1,0	3 "	105"	3,9	1,0
IV	3,3	2,2	6 "	110"	4,0	2,0

Versuch Nr. 6. Es wurde genommen: I. Saft eines Kranken (cancer ventriculi) nach Probefrühstück; II. Saft eines Kranken (Resektion des pylorus infolge von cancer), mittels Sonde gewonnen; III. Saft eines Kranken (vernarbte Verengung der Speiseröhre infolge von Brandmal durch Säure), gewonnen durch Eingießen von Liebigschem Extrakt durch eine Magen-fistel; IV. Hundemagensaft.

Zur Koagulation wurden genommen: 10,0 ccm Milch, 1,0 ccm  $\text{CaCl}_2$ , 0,5 ccm äquivalente Mischung. Zur Verdauung nach Mett wurden gestellt: 1,0 ccm äquivalente Mischung + 3,0 ccm, 0,15 % HCl.

Säfte	Verdünnung der Säfte zur Herstellung der äquivalenten Mischungen	Die äquivalenten Mischungen	
		koagulierten Milch	verdauten (Mett)
I	1,25 mal	150"	2,1 mm
II	nicht verdünnt	150"	2,0 "
III	300 mal	155"	2,1 "
IV	63 "	140"	1,9 "

Versuch Nr. 7. I. Saft durch Magenfistel gewonnen nach Eingießung von Liebigschem Extrakt (gutartige Verengung der Speiseröhre); II. Saft mittels Sonde gewonnen nach einem Probefrühstück (gastro-enterostomosis infolge einer Narbe nach

Geschwür); III. Saft mittels Fistel gewonnen (cancer cardiae); IV. Hundemagensaft.

Zur Koagulation wurden genommen: 10,0 ccm Milch, 1,0 ccm  $\text{CaCl}_2$  und 0,2 ccm äquivalente Mischung. I, 60 mal verdünnt koagulierte die Milch in 145 Sek. II, 10 mal verdünnt in 150 Sek. III, 1,5 mal verdünnt — in 145 Sek. IV, 7 mal verdünnt — in 155 Sek. Die erhaltenen äquivalenten Mischungen wurden 4 mal mit Salzsäure 0,15 % verdünnt und auf 20 Stunden zur Verdauung von Eiweißstäbchen gestellt. I verdaute 2,8 mm, II — 2,6 mm, III — 2,9 mm, IV — 2,9 mm.

Nicht nur unter verschiedenen Bedingungen der Sekretion verändern sich die milchkoagulierende und proteolytische Wirkung gleichmäßig, sondern auch bei künstlicher Zerstörung des Saftes fallen beide Wirkungen ganz gleichmäßig.

Versuch Nr. 8. Es wurde Menschensaft genommen. Der Säuregehalt wurde bis auf 0,2 % gebracht. Ein Teil des Saftes wurde bis auf  $59^\circ \text{C}$ . (t) erwärmt, der andere Teil kalt gestellt (k). Nach Neutralisation koagulierte der 3,5 mal verdünnte Saft k 10,0 ccm Milch bei 0,6 ccm  $\text{CaCl}_2$  und 0,6 ccm Saft in 125 Sek.: t, unverdünnt, koagulierte unter gleichen Bedingungen in 125 Sek. Zur Verdauung wurde 1,0 ccm äquivalente Mischung + 1,0 ccm 0,2 %iges  $\text{HCl}$  gestellt: k verdaute 2,8 mm, t — 2,6 mm.

Also verändern sich in allen angeführten Versuchen die proteolytische und milchkoagulierende Wirkung der Magensäfte des Hundes und des Menschen streng proportional im Verhältnis zu einander. Einerseits dient diese Tatsache als ein Beweis zugunsten der Identität des Pepsins und des Chymosins, anderseits gewährt sie die Möglichkeit, nach der einen Wirkung auch die andere zu beurteilen, und dies um so mehr, als die Reaktion der Koagulation sehr einfach und bei Hinzufügung von  $\text{CaCl}_2$  genügend sensibel ist und zu ihrer Vollziehung nur wenig Zeit erfordert.