II. Beiträge zur Diagnostik der Magenkrankheiten.

Von Dr. I. Boas in Berlin.

1. Die diagnostische Bedeutung des Labenzym.

Bei einer grossen Zahl von Magenaffectionen ist bekanntlich die Untersuchung des Ventrikelinhaltes, soweit sie sich auf HCl bezieht, ohne wesentlichen diagnostischen Werth. So z. B. theilen, abgesehen vom Carcinom, den Mangel an HCl die Neurosen des Magens mit den passiven Stauungszuständen und der chronischen Gastritis. Noch viel weniger vermag uns die Salzsäureuntersuchung Rechenschaft zu geben über die Intensität eines chronisch entzündlichen Processes der Magenschleimhaut, über die Aussicht einer Restitution und endlich über die etwa einzuschlagende Therapie. Nun unterliegt es keinem Zweifel, dass die Mageninhaltsuntersuchung überhaupt nur einen unterstützenden Theil der Diagnose ausmacht, und dass die Anamnese und der übrige Befund die Diagnose häufig zu sichern vermögen. Allein jeder Erfahrene weiss, wie schwierig es zuweilen ist, eine sogenannte nervöse Dyspepsie von einem Katarrh zu unterscheiden, und wie andererseits auch die gewissenhafteste Untersuchung uns über die Frage, ob es sich um Stauungszustände oder um tiefe Texturstörungen in der Magenschleimhaut handelt, im unklaren lässt. Nur die allerhöchsten, glücklicherweise seltenen Grade der Gastritis chronica, die Schleimhautphthise oder der Untergang der Drüsen sind der Diagnose zugänglich, da zugleich mit dem HCl-Mangel hier die Enzyme oder vielmehr deren Vorstufen völlig fehlen.

Ueber die Beschaffenheit der Enzyme bei den übrigen mit HCl-Mangel einhergehenden Affectionen sind die Untersuchungen ausserordentlich spärlich, obwohl sich bei einer Reihe von Autoren Andeutungen in diesem Sinne finden. Recht eingehend ist der Gegenstand in einer neueren Arbeit von Johannessen¹⁾ behandelt. Der genannte Untersucher hat bei einer Reihe verschiedener Magenaffectionen den Gehalt des Mageninhaltes an Pepsin bzw. Pepsinogen, Labferment und Labzymogen in der Weise festgestellt, dass er den ersteren successive bis zum Aufhören der Wirkung verdünnte. Man kann hierbei in der That zu einer in Zahlen ausdrückbaren Grenze der biologischen Leistung der Enzyme gelangen. Um dies gleich vorweg zu nehmen, ist indessen die diagnostische Ausbeute der Studien Johannessen's eine relativ geringe, und der Schlusssatz des Autors „dass im Einzelfalle von HCl-Subacidität die annähernd quantitative Bestimmung der Pepsinbestimmung von praktischer Bedeutung sein dürfte“, klingt nicht eben sehr vertrauensvoll.

Bei meinen Untersuchungen über die Fermente war mein Augenmerk selbstverständlich auch in erster Reihe auf das eigentliche peptische Ferment gerichtet, allein die Verdauungsproben mit bestimmten Mengen Hühnereiweiss oder Fibrin als Indicatoren schliessen soviel Fehler in sich, dass die Methode überhaupt aufhört diagnostisch verwerthbar zu sein. Dass hierbei in Ausdrücken, wie „ganz gut verdaut, minder gut verdaut, wenig verändert“, wie sie sich in der Arbeit von Johannessen finden, ausserordentlich wenig objective Sicherheit liegt, ist schon von mehr als einem Forscher betont worden. Will man etwas Brauchbares mit den Verdauungsproben leisten, so muss man nach meiner Auffassung genaue Wägungen des betr. zur Auflösung bestimmten Materials und Rückstandswägungen vornehmen, selbstverständlich unter peinlicher Innehaltung aller übrigen Cautelen, deren nicht wenige sind. Indessen wird damit die Methode zu einer die Grenzen der Bethätigung des Arztes weit überschreitenden, und es musste daher getrachtet werden, leichter ausführbare Methoden hierfür zu schaffen. Ich glaube eine solche gefunden zu haben, wünsche aber an dieser Stelle hierauf noch nicht näher einzugehen.

Weit einfacher und bequemer gestaltet sich dagegen die quantitative Untersuchung des Labfermentes und Labzymogens im Mageninhalt. Nach dieser Hinsicht sind schon vor länger als zwei Jahren Ermittlungen von mir und einem meiner Zuhörer, Herrn Dr. Trzebinski angestellt worden, die zu interessanten Ergebnissen geführt

¹⁾ Studien über die Fermente des Magens. Zeitschr. f. klin. Medicin, Bd. 17, S. 304.

haben. Die Untersuchungsmethode bestand darin, dass wir in jedem uns zur Verfügung stehenden Mageninhalt die Totalacidität, sodann mittels Congotitrirung die freie Salzsäure bestimmten und endlich die Grenzen feststellten, bei welchen das Labferment und Labzymogen noch auf Milch coagulirend wirkten. Die Zahl der Fälle beläuft sich auf 70, die der Einzeluntersuchungen auf mehrere hundert. Die Fälle sind im folgenden tabellarisch verzeichnet, doch sind nur 32 der Tabelle zu grunde gelegt, da eine grössere Zahl an den thatsächlichen Ergebnissen nichts ändern und nur die Uebersichtlichkeit erschweren würde.

Laufende No.	Name	Diagnose	Gesamtacidität		Verdünnung		Bemerkungen
			HCl (Congotitrirung)		Labferment	Labzymogen	
1	Dr. von T. m.	I. Ulc. ventric.	78	68	30	1/9	
2		dito	76	66	40	1/26	
3	Trambo, M.	II. Atonia ventriculi	72	63	30	—	
4	dito	et intestini	56	44	14	1/39	
5	dito	dito	55	52	18	1/93	
6	Sch.	III. dito	64	52	24	1/98	
7	Bloch, w.	IV. ?	58	50	40	1/63	
8	Rhein, W.	V. Phthisis pulmon.	55	50	28	—	
9	Giese, w.	VI. Ulcus ventriculi ?	50	46	14	1/90	
10		Gastropse	62	44	12	1/200	
11	Siefert, w.	VII. Lues, Gastritis	48	38	20	1/110	
12	dito	incip.	24	16	15	—	
13	dito		40	32	12	1/210	
14	Dannenberg, M.	VIII. Ectasia ventriculi	47	37	20	—	nüchtern.
15	Hartung, W.	IX. Hypersecretio	45	38	17	—	
16	dito	Ectasia ventriculi	50	38	25	1/99	
17	dito	dito	44	0	7	1/130	Patientin hatte vor dem Aushebern ziemlich viel Milch getrunken.
18		dito	42	32	15	—	
19	N. X.		44	—	18	—	
20	N. XI.	Ectasia ventriculi	42	20	22	1/114	Fettsäuren im Mageninhalt.
21	Fritze, W.	XII. Catarrhus intestini crossi	40	28	24	1/105	
22	dito	Ren dislocatus	34	29	13	—	
23	Stowicek, W.	XIII. Catarrhus agric. pulmon.	44	38	15	1/216	
24	dito	Ectasia ventriculi	44	36	15	1/180	
25	dito		8	0	5	1/162	nüchtern.
26	Bierwisch, W.	XIV. Anaemia, Hysteria	44	35	15	1/58	
27	dito	Atonia stomachi et intestini					
28	Chamballu, W.	XV. Neurasthenia	42	34	20	1/64	
29	Wormann, m.	XVI. Atonia ventriculi	38	30	25	—	
30	Salz, m.	XVII. Nerv. Dyspepsie	39	0	—	1/63	
31	Krämer, w.	XVIII. Atonia ventriculi et intestini	34	22	10	1/47	
32	Paatz, w.	XIX. Bulimie	30	20	18	1/163	
33	dito		24	16	9	—	
34	Jeburowsky, w.	XX. Ectasia ventriculi	21	16	8	1/67	
35	dito		30	20	8	1/156	
36	Hackenburg, XXI.	Anaemia	22	16	2	1/73	
37	Zylitz, w.	XXII. Ulcus ventr. ?	20	12	5	1/54	
38	Hiltmann, m.	XXIII. Hämophilie	14	10	7	1/80	nüchtern.
39	Retlitz, m.	XXIV. Phthisis pulm.	8	0	—	1/22	
40	N. N.	XXV. ?	0	0	0	1/50	stark mit Darm-saft vermischt, schwach alkal.
41	Mürbe m.	XXVI. Gastritis	0	0	0	1/5	schwach alkal.
42	Döbler w.	XXVII. dito	0	0	0	0	schwach alkal.
43	Fritz, m.	XXVIII. Ruminatio	0	0	0	1/2	schwach alkal.
44	dito	Gastritis	0	0	0	1/4	neutral.
45	Schirmacher, w.	XXIX. Phthisis mucos. ventriculi	0	0	0	0	schwach alkal.
46	Ebel, m.	XXX. Gastritis	0	0	Spuren	1/25	neutral.
47	M., w.	XXXI. Atonia ventriculi	15	0	10	1/100	
48	dito	Hysterie	22	20	10	1/100	
49	Dr. N., m.	XXXII. Magenneurose	20	18	10	1/150	
50	dito		30	26	10	1/100	
			24	20	10	1/25	

Ans dieser Zusammenstellung folgt, 1) dass die Verdünnungsgrenze des Labfermentes weit geringer ist als die beim Zymogen; erstere beträgt höchstens 40, letztere kann bis auf 200 und mehr steigen. Die Verdünnungsgrenzen können bei einem und demselben Individuum schwanken, jedoch in Grenzen, wie sie durch den verschiedenen Wassergehalt der Versuchsflüssigkeit durch zeitliche Umstände etc. bedingt sein können. 2) Ein Mageninhalt, der keine freie Säure enthält, kann sowohl Labferment als auch Labzymogen enthalten, ersteres jedoch nur in höchst geringem Maasse (vergl. No. 17, 25 und 47). Dagegen kann trotz Salzsäuremangel die Verdünnungsgrenze des Labzymogen dem bei ganz normalen Verhältnissen entsprechen (vergl. No. 25, 47 und 48). 3) In einem salzsäurefreien Mageninhalt kann der Labzymogengehalt gegen die Norm mehr oder weniger abgeschwächt sein. Das Labzymogen kann noch bei Verdünnungen von 1:50 eintreten oder nur noch in einer Verdünnung von 1:1 bis 1:10 bis 1:20 vorhanden sein.

Die genannten Verhältnisse gelten mit wenigen Ausnahmen für das Probefrühstück, und ist es nicht ohne weiteres möglich, sie auf andere Proben zu übertragen.

Die approximative quantitative Bestimmung des genannten Enzyms ergibt uns nun nach diagnostischer, prognostischer und therapeutischer Hinsicht branchbare Handhaben, namentlich bei mehrfach wiederholten, in demselben Sinne ausschlagenden Untersuchungen. Findet sich nämlich bei HCl-Mangel das Zymogen in seinem ganzen Umfange, d. h. in einer Verdünnung von 1:100 bis 150 - 200 erhalten, so gestattet dies mit hoher Wahrscheinlichkeit, ja selbst Sicherheit den Schluss, dass eine organische Magenaffection nicht vorliegt, sondern dass es sich entweder um eine Magenneurose oder um Stannungszustände in den die Magenwände versorgenden Gefässen handelt.

Findet man umgekehrt die Labzymogenmenge wesentlich verringert (etwa bis 1:30), so spricht dies für Texturveränderungen auf der Magenschleimhaut; die Grösse des Ausfalles an Enzymen dürfte hierbei einen ungefähren Anhaltspunkt für die Ausbreitung des Processes bieten.

Anch hier betone ich ausdrücklich die Nothwendigkeit wiederholter Untersuchungen, da ein einmaliges negatives Resultat für die Begründung einer Diagnose nicht ansreicht. Anch möchte ich nicht unerwähnt lassen, dass Resorptions- oder Motilitätsstörungen höheren Grades wegen vergleichsweise hohen Wassergehaltes das Ergebniss leicht trüben können. Doch würde der Befund einer hohen Verdünnungsziffer nmsomehr für ein Intactsein der Drüsenfunctionen sprechen.

Sehr wichtig erscheint mir die quantitative Labzymogenuntersuchung auch nach der prognostischen Seite. Der Kranke wünscht nach eingehender Untersuchung etwas über die Aussichten zu hören, die sein Leiden bietet. Der mangelnde HCl-Befund, selbst im Verein mit allen übrigen Untersuchungsmethoden, ergibt nach dieser Richtung nichts sicheres: erst die quantitativen Enzymuntersuchungen, in specie die Labzymogenprobe mit den oben erwähnten Verdünnungen, geben uns die Möglichkeit einer sicheren Prognose. Denn wenn sich bei wiederholter Untersuchung normale Verdünnungsziffern heransstellen, so sind die Chancen einer Restitutio ad integrum überwiegend günstige, während constant schwache Verdünnungsziffern die Möglichkeit einer Heilung als dubiös, wenn nicht ausgeschlossen erscheinen lassen.

Offenbar am schwierigsten liegt die Prognose bei den Zuständen, wo die Verdünnungsziffer zwar herabgesetzt ist, aber noch nicht soweit wie in den letztgenannten Fällen (also z. B. 1:40 bis 1:50 bis 1:60). Hier kann eine Restitutio erfolgen, aber es kann der Process auch langsam fortschreiten. In solchen Fällen wird erst eine längere Beobachtung darthun, welche von beiden Annahmen die richtige ist.

Anch in therapeutischer Beziehung ist die Labzymogenprüfung von grosser indicatorischer Bedeutung. Handelt es sich z. B. nach Anweis der Labprüfung bei wiederholter Untersuchung um hochgradigen Anfall an Enzym, so ist jede Hoffnung einer Belebung der Drüsenfunctionen ausgeschlossen, und der Versuch, durch stimmlirende Mittel wie Amara, Salzsäure, Kreosot, Kochsalzwasser n. a. an den thatsächlichen Verhältnissen etwas zu ändern, illusorisch. Gleichfalls ohne Basis ist die Verordnung von Stimulantien bei nervöser Inacidität, und zwar deswegen, weil nach meinen Erfahrungen in Fällen dieser Art zugleich der chemische Befund des Mageninhaltes den grössten Schwankungen unterliegt und besonders von dem Allgemeinbefinden und sonstigen uns zur Zeit noch unbekannten Factoren abhängt. Ebenso wenig substantiirt ist die excitirende Behandlung der Magenschleimhaut bei Stannungskatarrhen; hier liefert die besten Bedingungen für die Restitutio der Magensaftabscheidung und damit Beseitigung der Beschwerden die Hebung der Stannungsursache. Hierbei ist freilich zu bemerken, dass langjährige Stannungszustände im Gebiete des Intestinaltractus zu Veränderungen in der Wand desselben Veranlassung geben, die von echten Katarrhen

kaum zu unterscheiden sind. Dahingegen sind stimulirende Mittel in solchen Fällen indicirt, wo die quantitative Enzymbestimmung ein normales oder von der Norm wenig abweichendes Verhalten zeigt, und die beiden letztgenannten Momente nicht in Frage stehen. Hier treten, wie ich schon vor mehreren Jahren betont hatte, und wie es jetzt wohl allgemein acceptirt ist, die Kochsalzwässer, die ich meist in Verbindung mit kleinen Mengen Salzsäure zu verordnen pflege, in ihr Recht.

Dass bei chronischer Gastritis höheren Grades, wo also ein stimulirendes Verfahren keinen Erfolg verspricht, das Pankreaspulver ein ausgezeichnetes symptomatisches Mittel darstellt, ist von anderen und mir so oft betont worden, dass es genügt, hieran zu erinnern.

Zum Schluss noch ein paar Worte über die Technik der quantitativen Ferment- und Labzymogenbestimmung. Ich verfahre in folgender Weise. Zuerst untersuche ich auf Labferment, indem ich genau neutralisire, gleichzeitig stelle ich Verdünnungsproben von $\frac{1}{10}$ — $\frac{1}{20}$ an und warte das Resultat derselben ab. In der Regel hört bei HCl-Mangel das Ferment schon bei $\frac{1}{10}$ Verdünnung zu wirken auf, $\frac{1}{20}$ Verdünnung ist nur in den allerseltensten Fällen wirksam. Weitere Verdünnungen des Fermentes sind wenigstens bei Fehlen freier HCl nicht nothwendig, nachdem es sich bei meinen zahlreichen Untersuchungen herausgestellt hat, dass dies die äusserste Grenze der Enzymwirkung darstellt. Jetzt kommt die Prüfung auf Labzymogen. Von Verdünnungen stelle ich an: $\frac{1}{10}$, $\frac{1}{20}$, $\frac{1}{30}$, $\frac{1}{50}$, $\frac{1}{100}$, $\frac{1}{150}$. Wo ein besonderes Interesse vorliegt, kann man zwischen $\frac{1}{50}$ — $\frac{1}{100}$ weitere Verdünnungen anstellen, z. B. $\frac{1}{60}$, $\frac{1}{75}$, in der Regel ist dies aber unnöthig.

2. Ueber die diagnostische Bedeutung der Milchsäure beim Magenkrebs.

Während sich über die diagnostische Bedeutung der Salzsäure beim Magenkrebs bereits eine ganze Litteratur angehäuft, hat man, wie es scheint, übersehen, dass dem Nachweis der Milchsäure, speciell der Gährungsmilchsäure ein mindestens ebenso sicheres, ja, wie ich zu zeigen hoffe, in einzelnen Fällen noch sichereres Kriterium für das Vorliegen von Magenkrebs zukommt.

Dieser Nachweis gründet sich auf folgende Erfahrung: Stellt man mit irgend einem, nur nicht aus einem carcinös degenerirten Magen stammenden Inhalt nach Probefrühstück die Milchsäureprobe mit dem Uffelmann'schen Reagens an, so wird dieselbe in der Regel negativ ausfallen, obgleich die genauere Untersuchung die Gegenwart von Milchsäure unzweideutig darthut; handelt es sich dagegen um ein Carcinom des Magens, so erhält man unmittelbar mit dem Magenfiltrat eine intensiv zeisig- oder canariengelbe Färbung. Die genauere Untersuchung ergibt als Milchsäureart die Aethyliden- oder Gährungsmilchsäure.

Ich habe diese Reaction seit mehr als einem Jahre an einem reichen Material von Magencarcinomen geprüft und sie ausnahmslos vorhanden gefunden.

Die diagnostische Bedeutung der Milchsäurereaction besteht nun darin, dass wir mit ihrer Hülfe gutartige, aber mit HCl-Verlust einhergehende Magenaffectionen differentiell vom Krebs des Magens zu scheiden imstande sind. In diese Lage kommt aber der Praktiker nicht selten. Schwere Neurosen des Intestinaltractus, Gastritiden¹⁾ mit starker Herabsetzung der Ernährung, sowie eine grosse Reihe anderer mit Betheiligung der Verdauungssphäre einhergehender chronischer Krankheiten von unklarer Genese können, wie jeder Erfahrene zugeben wird, unter dem Bilde eines malignen, destruierenden Processes auf der Magenschleimhaut verlaufen, ohne dass es gelingt, über die Art und den Sitz des Leidens in's Klare zu kommen.

Hierbei ist zu betonen, dass nur der positive Befund grösserer Mengen von Milchsäure, selbstverständlich unter Zuhülfenahme aller übrigen physikalischen und chemischen Untersuchungsmethoden, für Carcinom des Magens spricht, dass dagegen der Mangel hieran keineswegs gegen Carcinom spricht. Denn es darf jetzt als feststehende Thatsache betrachtet werden, dass Magencarcinome mit positiver HCl-Secretion bis an's Lebensende vorkommen, wodurch andererseits bekanntlich auch die Production grösserer Milchsäuremengen eingeschränkt wird.

Das typische Vorkommen von Milchsäure in so hohem Maasse, dass die Uffelmann'sche Reaction sofort einen intensiven Aus Schlag giebt, erklärt sich einmal aus dem Fehlen der Salzsäure, so dann aber — und darauf beruht eben im wesentlichen die Möglichkeit ihrer Production im grossen — aus der Stagnation des Mageninhaltes. Es tritt eine solche, wie mich Fälle von Carcinom mit

Sectionsbefund lehrten, nicht allein beim Sitz des Krebses am Pylorus, sondern auch an anderen Stellen, z. B. an der kleinen Curvatur, und zwar schon in frühen Stadien des Processes, ein. In solchen Fällen tritt, bedingt wahrscheinlich durch Hineinwuchern der Krebsgeschwulst in die Muscularis, eine so starke Beeinträchtigung des Magenmuskels ein, wie wir sie, mit Ausnahme der Pylorusstenose nach Ulcus, bei gutartigen Processen niemals oder in den allerseltensten Fällen (fettige oder colloide Degeneration der Muskulatur) finden.

Wenngleich der genannten Reaction ebenso wenig wie der vielbesprochenen HCl-Reaction eine absolut entscheidende diagnostische Bedeutung zukommt, so dürfte sie doch in unklaren Fällen eine willkommene Bereicherung unseres semiotischen Rüstzeuges darstellen. Ich beschränke mich auf diese kurze Mittheilung, behalte mir aber eine eingehende Erörterung des Gegenstandes an anderer Stelle vor.

¹⁾ In fast allen neueren Lehrbüchern der Magenpathologie erbt sich die Behauptung fort, dass die chronische Gastritis mit Milch- und Fettsäuregährung einhergehe. Diese Behauptung stützt sich mehr auf theoretische Präsumtion als auf thatsächliche Verhältnisse, jedenfalls gehört das Vorkommen von Gährungssäuren in grösserem als in dem üblichen Maasse — ich will mich sehr reservirt ausdrücken bei der primären chronischen Gastritis — zu den grössten Ausnahmen.