Aus der Chirurgischen Klinik der Universität in Bonn.
(Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Garré.)

Zur klinischen Differentialdiagnose des Carcinoma und Ulcus ventriculi mittels des Nachweises hämolytisch wirkender Substanzen im Mageninhalt nach Grafe und Röhmer.

Von Dr. Erich Fabian, früherem Assistenzarzt der Klinik.

In der jüngsten Zeit hat man sich wieder mehr mit der Beschaffenheit des Mageninhalts bei Karzinom beschäftigt, so z. B. Fischer, der im Gegensatz zum normalen Magensaft noch reichliche Produkte der hydrolytischen Eiweißspaltung nachwies.¹⁾

Von einem anderen Gesichtspunkte aus haben Grafe und Röhmer ihre Untersuchungen unternommen.²⁾ Sie knüpften an die Beobachtung an, daß hämorrhagischer Urin und hämorrhagische Exsudate bei Karzinom hämolytisch wirken (Bard) und daß dies auch Extrakte aus Mamma- und Uteruskarzinom (Kullmann) und aus malignen Geschwülsten überhaupt (Micheli und Donati) vermögen. Außerdem lehnen sie sich an Faust und Tallqvist an, die eine hämolytische Lipoidsubstanz des Botriocephalus latus bei perniziöser Anämie fanden und auf eine ähnliche Substanz für das Carcinoma ventriculi schließen.

Da die von Grafe und Röhmer auf diesem Wege erzielten Ergebnisse für das alte Bestreben der Kliniker, Karzinom und Ulcus ventriculi bereits in der klinischen Diagnose voneinander zu trennen, eine neue Aussicht eröffnen, so beanspruchen sie auch von chirurgischer Seite besondere Beachtung.³⁾

Die beiden Autoren fanden im Aetherextrakte des deutlich alkalisch gemachten Mageninhalts nach Probefrühstück vielfach hämolytisch wirksame Substanzen, und zwar stets dann, wenn es sich sicher um Karzinom handelte, bei Ulcus ventriculi dagegen nur, und zwar in geringer Menge, wenn besonders schwere Fälle vorlagen. Außerdem konnten sie das Vorhandensein von Hämolysinen im Magensaft einige Male bei ziemlich erheblicher Gastropse feststellen; hier machen sie aber mit großer Wahrscheinlichkeit den Rückfluß von Darm- und Pankreassaft dafür verantwortlich, da diese, wie sie sich durch Untersuchung des Saftes aus einer Duodenalfistel und zweier Pankreaszysten selbst überzeugen konnten, ein ziemlich starkes, ätherlösliches Hämolysin enthalten. In solchen Fällen muß die Herkunft des Hämolysins dann durch gleichzeitige Vornahme der quantitativen Trypsinbestimmung klargelegt werden. — Größere Trypsinmengen enthaltender Magensaft darf für die Probe überhaupt nicht benutzt werden.

Als hämolytisch wirksame Substanz des Magensaftes nehmen sie mit gewisser Wahrscheinlichkeit die Oelsäure an. Unter den bisher bekannten Säuren nämlich besitzen allein die ungesättigten Fettsäuren die hämolytische Substanz auszeichnenden Eigenschaften (in Aether und Alkohol löslich, koktostabil, mit dem Charakter einer Säure, die verschiedensten Blutarten selbst in kleinen Mengen lösend), und unter ihnen ist bisher nur die Oelsäure in größeren Mengen im Körper nachgewiesen und zudem gerade sie aus der Schleimhaut des Verdauungstractus und ihren Karzinomen bereits gewonnen worden (Faust und Tallqvist). Ein exakter chemischer Beweis dafür konnte jedoch, da genügend große Mengen bisher nicht zu erlangen waren, noch nicht geführt werden. [

Einer liebenswürdigen Anregung meines ehemaligen Chefs,

¹⁾ Fischer, Zur Kenntnis des karzinomatösen Mageninhalts, Deutsches Archiv für klinische Medizin, Bd. 93. — ²⁾ Grafe und Röhmer, Ueber das Vorkommen hämolytisch wirkender Substanzen im Mageninhalt und ihre Bedeutung für die Diagnose des Magenkarzinoms. I. Mitteilung. Deutsches Archiv für klinische Medizin, Bd. 93. II. Mitteilung ebenda, Bd. 94.

³⁾ Von spezialistischer Seite hat Boas schon kurz nach der Veröffentlichung der Probe auf sie als vielleicht hochbedeutsam hingewiesen.

Herrn Geh.-Rat Garrè, folgend, habe ich an dem Material der Bonner chirurgischen Klinik eine Nachprüfung der Reaktion vorgenommen,¹⁾ bin aber dabei — die Zahl meiner Untersuchungen ist allerdings im Vergleiche zu den von Grafe und Röhmer erreichten klein — zu etwas anderen Ergebnissen gelangt, wie folgende Tabelle zeigt:

	Zahl	Hämolyse: +	—	operiert
Carcinoma ventriculi	12	7	5	9
Ulcus ventriculi	7	2	5	7
Tumor ventriculi	2	1	1	1
Gastrektasie + Adhäsionen	1	1	—	1
Lymphosarcoma ventriculi	1	1	—	1
Cholelithiasis	2	—	2	2
Hernia epigastrica	1	—	1	1
Affectio abdominis	2	—	2	1

Unter den 28 untersuchten Fällen handelte es sich also um 23 Operations- bzw. (Lymphosarkom!) Obduktionsdiagnosen; bei den zwei als Affectio abdominis und den zwei als Tumor ventriculi aufgeführten Fällen blieb die Diagnose in suspenso.

Während nun Grafe und Röhmer in allen sicheren Fällen von Karzinom positive Hämolyse fanden, hämolytierten unter meinen zwölf Fällen fünf nicht, obgleich bei dreien von ihnen außer einem großen Tumor des Magens bereits Netzmetastasen vorhanden waren.

Daß ich in zwei Fällen von Ulcus ventriculi und in einem von Gastrektasie + Gastropse auf positive Hämolyse traf, steht im Einklang mit den Befunden der Entdecker der Probe: es waren besonders schwere Fälle von Ulcus²⁾, die Gastrektasie + Gastropse war ziemlich stark ausgebildet (Spülwasser gallig verfärbt).

Bemerkenswert war das Verhalten der Hämolyse vor allem in dem Falle von Lymphosarkom (positiv!), der uns über ein Jahr lang rätselhaft blieb. Die Autopsie in vivo ergab bei der zweiten Laparotomie einen Tumor, die histologische Untersuchung der Probeexzision dagegen keinen eindeutigen Befund, auch hämatologisch ließ sich nichts eruieren; erst die Obduktion klärte uns über den Zusammenhang auf.

Die unsicheren Fälle von Tumor ventriculi, in deren einem positive, in deren anderem negative Hämolyse vorhanden war, müssen natürlich, da sie sich bald (unaufgeklärt) der klinischen Beobachtung entzogen, ausscheiden.

Bei Cholelithiasis (2) und Hernia epigastrica (1) (Fälle, in denen eine gleichzeitige Affectio ventriculi in Frage kam) waren im Magensaft keine hämolytisch wirksamen Substanzen nachweisbar.

So liegt die einzige Differenz zwischen den Beobachtungen von Grafe und Röhmer und den meinen darin, daß ich fünfmal im Magensaft sicher krebsskranker Patienten hämolytisch wirksame Substanzen vermißte, während jene in solchen Fällen sie stets fanden. Es handelte sich bei mir um weit vorgeschrittene Fälle mit starker Kachexie, großem Tumor

¹⁾ Die Probe wird in folgender Weise angestellt: Gründliche Klarspülung des Magens, Probefrühstück; der nach $\frac{3}{4}$ Stunden ausgeheberte Mageninhalt wird filtriert, das Filtrat mit $\frac{1}{2}$ Normal Na OH gegen Lackmuspapier neutralisiert und auf je 20 ccm 0,8 ccm Norm

Na OH zugefügt, um die etwa beim Schütteln noch frei werdende Säure zu neutralisieren. Zwölf Stunden lang Schütteln mit der doppelten Menge Aether, Abheben (eventuell Abzentrifugieren) der Aetherschicht. Erneute Prüfung der Reaktion der untersten Schicht (deutlich alkalisch!). Verjagung des Aethers in Porzellanschälchen. Rückstand: äußerst dünne, kaum sichtbare Schicht, oft nahe dem Rande des Schälchens. Zusatz von 0,85% Na Cl-Lösung, 1 ccm auf je 10 des filtrierten Magensaftes, Verreiben mittels Glasstabes zu feinsten Emulsion. — Ansetzen je eines Reagenzglases mit 1,0, 0,5, 0,3, 0,1 der Emulsion, Zusatz von je 1 ccm einer 5%igen Blutkörperchenaufschwemmung (mehrfach gewaschen, frisch). Auffüllung mit Na Cl-Lösung auf 3 ccm. Drei Stunden im Brutschrank (37°) unter ein- bis zweimaligem Schütteln, über Nacht im Eisschrank. Prüfung am nächsten Tage: völlige Lösung der Blutkörperchen ohne Braunfärbung = Hämolyse +. Zugegeben muß werden — worauf schon Raubitschek (Zentralblatt für die Grenzgebiete der Medizin und Chirurgie 1909, No. 19) aufmerksam macht —, daß die Technik für den Kliniker etwas mühselig und zeitraubend ist.

²⁾ Grafe und Röhmer nehmen an, daß die Hämolsine sowohl beim Ulcus wie beim Karzinom Zerfallstoffe der Magenwand sind. Der quantitative Unterschied, den sie gegenüber Karzinom sahen, war bei mir weniger deutlich.

(zum Teil vielleicht schon ulzeriert), ohne starke Gastrektasie, bei denen therapeutisch nur die Gastroenterostomie in Frage kam.

Nachprüfungen der Methode von anderer Seite sind mir bisher nicht bekannt geworden. Es bleibt deshalb abzuwarten, ob meine abweichenden Befunde vereinzelt sind, oder ob sie bei größeren Zahlenreihen hier und da gefunden werden. Eine Erklärung, warum in diesen Fällen die Hämolyse ausblieb, vermag ich bislang nicht zu geben.

Schon die Autoren machen allerdings darauf aufmerksam, daß für das Verfahren zwei Fehlerquellen in Frage kommen: einmal ist es schwer, den richtigen Alkaleszenzgrad zu treffen, da zu starke Alkaleszenz das Eintreten der Hämolyse verhindert, etwaige saure Reaktion sie aber vortäuschen kann;¹⁾

zum andern gelingt es manchmal nur mühsam, nach dem Schütteln im Schüttelkasten die einzelnen Schichten scharf voneinander zu trennen; es kann zuweilen ein Teil der Hämolsine mit der Zwischenschicht verloren gehen.²⁾ Ich habe mich bemüht, beide Fehler zu vermeiden. Was sonst die Technik anlangt, so sind meine sämtlichen Fälle filtriert geprüft worden; es wurde von mir stets menschliches Blut verwandt.

Ein abschließendes Urteil über die Probe abzugeben, gestatten mir meine Resultate nicht, da sie bezüglich des Karzinoms in einem Teil der Fälle nicht mit denen von Grafe und Röhmer übereinstimmen; wie schon oben bemerkt, werden erst größere Untersuchungsreihen über die Brauchbarkeit der Reaktion in diagnostischem Sinne entscheiden können.

Zusammenfassung. Die Untersuchung des Mageninhalts auf hämolytisch wirksame Substanzen ergibt nach den Erfahrungen von Grafe und Röhmer, daß sie beim Karzinom in der Regel vorhanden sind, beim Ulcus dagegen fehlen (Ausnahmen: schwere Fälle von Ulcus und Gastropse).

Ich konnte in fünf Fällen von vorgeschrittenem Karzinom keine Hämolsine nachweisen, im übrigen aber kam ich zu den gleichen Ergebnissen wie Grafe und Röhmer.

Bei Lymphosarcoma ventriculi fand ich positive Hämolyse. Wodurch das Ausbleiben der Reaktion in den fünf Fällen von Karzinom bedingt war, habe ich nicht eruieren können.

¹⁾ In der zweiten Mitteilung haben die Autoren deshalb eine kleine Aenderung betreffs der Neutralisierung vorgenommen.

²⁾ Diesen möglichen Fehler wollen Grafe und Röhmer neuerdings durch Benutzung der großen Runneschen Zentrifuge „in fast allen Fällen“ sicher vermieden haben.