Aus der Medizinischen Klinik der Universität in Greifswald. (Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Minkowski.)

Zur Funktionsprüfung des Pankreas.¹⁾

Von Dr. Oscar Gross, Assistenzarzt.

Mit dem Fortschreiten unserer Kenntnisse der Pathologie der Bauchspeicheldrüse war man bestrebt, die Diagnostik der dieses lebenswichtige Organ befallenden Krankheiten zu verbessern und auszugestalten; die physikalischen Untersuchungsmethoden ließen fast vollkommen im Stich. Man war daher darauf angewiesen, sich die Erfahrungen der Biochemie zunutze zu machen und die Methoden der Funktionsprüfung praktisch zu verwerten.

Es ginge weit über den Rahmen dieses Vortrages hinaus, wenn ich alle die Verfahren nennen wollte, die zu dem genannten Zweck angegeben sind.

Abgesehen von den Störungen des Stoffwechsels, welche bei mangelhafter Funktion der inneren Sekretion der Bauchspeicheldrüse auftreten, benutzte man zunächst die Kenntnisse, die man über den Einfluß der äußeren Pankreassekretion auf die Ausnutzung der in den Darmkanal eingeführten Nahrung gewonnen hatte, dazu, um über die Funktion der Drüse Aufschluß zu bekommen. Aber außer der Pankreassekretion spielen so viele Dinge bei der Resorption und der Verdauung der Nahrung mit, daß die so gewonnenen Resultate nichts weniger als eindeutig sind.

Das gilt sowohl für die Resorption der Fette als auch für die Verdauung der Nukleine, die Schmidt zur Untersuchung der Pankreasfunktion bei seiner Säckchenprobe verwandt hat. Er läßt den zu untersuchenden Patienten kleine in Seidengazebeutelchen gehüllte Fleischstückchen schlucken und sucht sie nachher im Stuhl wieder auf. Die mikroskopische Untersuchung zeigt dann, inwieweit die Zellkerne verdaut sind. Kobayashi bestätigte die Erfahrung Schmidts und seiner Schüler, daß bei vollständigem Fehlen der Bauchspeicheldrüse alle Kerne unverdaut bleiben. Aber sicherlich spielen hier außer der Pankreassekretion noch andere, uns vorläufig unbekannte Dinge mit, da eine Nuklease im Pankreassaft nicht mit Sicherheit festgestellt ist, während andererseits im Darmsaft Nuklease sicherlich vorkommt. Es ist sicher, daß ein Verschwinden von Zellkernen auch in Fällen beobachtet wird, in denen Pankreassaft nicht mehr in den Darm gelangt.

Es war daher von großer Bedeutung, als es mit der von Boldyreff angegebenen und von Volhard an einem größeren Material weiter ausgearbeiteten Methode gelang, den Pankreassaft direkt zur Untersuchung zu gewinnen. Boldyreff fand bei Versuchen an Menschen und Tieren, daß das Eingießen von Öl in den Magen ein Rückströmen des Pankreassaftes in den Magen bewirkt. Gibt man also einem Patienten nüchtern 200 ccm Öl mit der Schlundsonde ein und hebert den Magen nach $\frac{3}{4}$ Stunden wieder aus, so bekommt man nach diesem „Ölfrühstück“ einen Mageninhalt, der aus dem zugeführten Öl und einer sich absetzenden Schicht von Darmsaft, Pankreassaft und mitunter Galle besteht. Diese Schicht läßt sich leicht abpipettieren und auf ihren Gehalt an Pankreasfermenten, besonders an Trypsin, untersuchen. Volhard konnte auch mit diesem menschlichen Pankreassaft die von ihm zuerst festgestellte Tatsache bestätigen, daß die Trypsinverdauung nicht nach dem sogenannten Schütz-Borissowschen Gesetz vor sich geht, sondern der Menge des Ferments und der Zeit des Verdauungsprozesses direkt proportional ist. Er konnte in 86 % der Ölsäfte, Faubel in 57 % Trypsin, das er zur Untersuchung der Pankreasfunktion benutzt, nachweisen.

Das Trypsin wurde also in einem erheblich recht hohen Prozentsatz der normalen Fälle vermißt. Durch die Untersuchungen von Lewinski wurde gezeigt, daß die Ursache des relativ häufigen Fehlens von Pankreassaft durch die Säureverhältnisse im Magen bedingt und daß durch Alkalidarreichung

ein einfaches Mittel zur Vermeidung eines Mißerfolges gegeben ist. Abgesehen von einem Falle, bei dem ein Gewinnen von Pankreassaft — es handelte sich um einen Sanduhrmagen — durch die anatomischen Verhältnisse unmöglich war, konnte er in 100 % der Fälle nach Oeldarreichung Pankreassaft gewinnen.

Es lag nun nahe, den Versuch zu machen, das Trypsin, den am leichtesten zu bestimmenden Anteil des Pankreassaftes, direkt im Kot nachzuweisen, um damit zu erkennen, ob eine normale Sekretion des Pankreas vorhanden ist. Dieser Versuch wurde zuerst von Kaufmann mit Hilfe der von Müller und Jochmann angegebenen Methode der Serum-Plattenuntersuchung erfolgreich vorgenommen und dann von Schlecht an einem größeren Material weiter fortgeführt. Die genannten Untersucher haben so eine große Menge von Stühlen untersucht und dabei nur in wenigen Fällen das Trypsin vollkommen vermißt. Ich werde auf diese Untersuchungen später noch einmal zurückkommen müssen.

Im Jahre 1907 wurde eine von mir zuerst publizierte und schon geraume Zeit vorher angewandte Methode angegeben, die es gestattet, das Trypsin exakt und rasch qualitativ und quantitativ zu bestimmen. Das Verfahren war zunächst zum Zwecke der Untersuchung reiner Pankreassäfte und käuflicher Trypsinpräparate ausgearbeitet worden.

Die Methode, die inzwischen zur Untersuchung des Antifermentgehaltes des Blutserums sehr ausgedehnte Anwendung gefunden hat, bietet vor anderen demselben Zwecke dienenden Methoden den Vorteil, daß man ein einheitliches, leicht zu beschaffendes Präparat, das nach den Angaben von Hamarsten hergestellte Kasein (Grübler) verwendet und daß der Verdauungsprozeß bei der physiologischen Temperatur von 38 bis 40° C vor sich geht. Außerdem zeichnet sie sich durch ihre einfache Handhabung aus.

Auf meine Veranlassung hat nun Koslowsky, zum Teil zusammen mit mir, versucht, diese Methode zur Kotuntersuchung verwertbar zu machen. Auf die Methode, wie ich sie zur Untersuchung des genuinen Pankreassaftes angegeben habe, möchte ich hier nicht näher eingehen, sondern gleich mitteilen, wie man bei der Untersuchung der Faeces am zweckmäßigsten vorgeht.

Das Prinzip der Methode besteht darin, daß das Kasein, in Alkali leicht löslich, im Gegensatz zu seinen Verdauungsprodukten bei Essigsäurezusatz leicht ausfällt. Zur Stuhluntersuchung stellt man sich am besten eine $\frac{1}{2}$ promillige Lösung des Kaseins her, indem man 0,5 g des Caseinum purissimum Grübler in einem Liter einer 1promilligen Sodalösung unter Erhitzen löst. Die zu untersuchenden Faeces werden in einer Reibschale mit der dreifachen Menge 1promilliger Sodalösung zu einer ganz gleichmäßigen Masse aufgeschwemmt und so lange filtriert, bis man ein klares, gelb gefärbtes Filtrat erhält. Gewöhnlich ist dies sehr rasch der Fall. Nur in vereinzelten Fällen gelingt es nicht, ein ganz klares Filtrat zu erhalten. Die Trübung, die dann gewöhnlich aus Bakterien besteht, setzt sich stets bald zu Boden, sodaß die darüber stehende klare Flüssigkeit zur Untersuchung abgegossen werden kann.

Man bringt dann in ein kleines Kölbchen 100 ccm der Kaseinlösung und setzt 10 ccm der Kotsaufschwemmung zu, bringt die Mischung in den Thermostaten bei 38–40° C und sieht an kleinen, von Zeit zu Zeit entnommenen Proben nach, wann auf Essigsäurezusatz (man benutzt am besten eine 1%ige Essigsäure) eine Trübung nicht mehr auftritt, d. h. wann alles Kasein verdaut ist.

Mit Hilfe dieser Versuchsanordnung wurden nun über 200 Stühle untersucht, und in allen Fällen, bei denen es sich nicht um eine Erkrankung des Pankreas oder um einen Verschuß seines Ausführungsganges handelte, konnte ein eiweißspaltendes Ferment nachgewiesen werden. Es würde zu weit führen, auf das Resultat aller dieser Versuche einzugehen. Ich verweise auf die Dissertation des Herrn Koslowsky.

War nun auch der Beweis erbracht, daß mit dem normalen Kot ein eiweißspaltendes Ferment ausgeschieden wird, so war damit noch immer nicht bewiesen, daß es sich auch in der Tat um Trypsin handelte. Es fragte sich also zunächst, wodurch, außer durch Trypsinwirkung, eine derartige Aufspaltung des Kaseins zustande kommen kann. Es wäre denkbar, daß durch die im Stuhl vorkommenden Bakterien eine Spaltung des Kaseins hervorgerufen würde. Es wurden zwar zur Vermeidung von Bakterienwachstum dem Kölbchen jedes-

¹⁾ Vortrag in der Sitzung des Medizinischen Vereins zu Greifswald am 16. Januar 1909.

mal einige Tropfen Chloroform zugesetzt und gut umgeschüttelt, sodaß ein Bakterienwachstum an sich schon nicht wahrscheinlich ist. Um aber den sicheren Beweis dafür zu erbringen, daß ein proteolytisches Ferment das Kasein abbaut, wurden zu zwei Kölbchen mit Kaseinlösung unter sonst gleichen Bedingungen gleiche Mengen des Stuhlfiltrats zugesetzt, zu dem einen der Kolben wurden dann aber noch 0,5 ccm menschlichen Blutserums zugefügt. Das Blutserum hat die Eigenschaft, antitryptisch zu wirken, während es das Bakterienwachstum nur befördern kann. Als nach längerem Verweilen im Thermostaten mit Essigsäure angesäuert wurde, zeigte sich der Inhalt des Gläschens ohne Serumzusatz vollkommen verdaut, während in dem anderen Gläschen noch keine Spur von Verdauung eingetreten war. Wäre die Verdauung auf Bakterienwirkung zu beziehen gewesen, so hätte natürlich der Inhalt beider Gläschen verdaut sein müssen. Der Versuch, der einigemal wiederholt wurde, hatte stets dasselbe Resultat.

Es wäre nun aber nicht unmöglich, daß andere im Darmtractus produzierte Fermente die Kaseinverdauung hervorgerufen haben könnten. Das Pepsin, selbst wenn geringe Mengen davon im Kot zur Ausscheidung gelangten, könnte dabei nicht in Betracht kommen, da es nicht in einer alkalischen Lösung, wie sie die Kaseinlösung darstellt, wirksam ist. Anders ist dies mit dem im Darmsaft vorkommenden Erepsin. Es ist dies ein Ferment, dem die Aufgabe zukommt, die durch die Pepsin- und Trypsinwirkung entstandenen Abbauprodukte, die Albumosen und die Peptone, noch weiter abzubauen. Daneben soll aber das Erepsin die Fähigkeit haben, gerade das Kasein anzugreifen und zu verdauen.

Zur Entscheidung der Frage, ob hier nicht vielleicht eine solche Erepsinwirkung vorliege oder doch wenigstens eine Rolle spiele, untersuchten wir den Kot pankreasexstirpierten Hunde. Im ganzen stellten wir die Versuche an drei Hunden an, die zu anderen Zwecken operiert worden waren. In keinem der Fälle verdaute das Stuhlfiltrat. Wenn auch, wie neuere Untersuchungen gezeigt haben, durch die Pankreasexstirpation gerade die Erepsinproduktion stark gehemmt wird, so wird sie doch nicht vollkommen aufgehoben, und selbst ganz geringe Mengen von proteolytischem Ferment hätten nachgewiesen werden können. Der gleiche Ausfall des Versuchs an verschiedenen Tieren bestätigte dies, wie auch die Versuche an den später noch zu besprechenden Patienten. Eine Unterbindung der Ausführungsgänge der Bauchspeicheldrüse, wobei eine Hemmung der Erepsinproduktion nicht zustande kommen soll, ist nicht zur Entscheidung der Frage zu gebrauchen, da möglicherweise bei der Unterbindung der Ausführungsgänge der Pankreassaft in die Blutbahn aufgenommen und von da in den Darm ausgeschieden wird. Außerdem besitzen Hunde in der Regel neben dem Hauptausführungsgang noch mehrere kleine Ausführungsgänge in unbestimmter Zahl, die sich bei der Operation sehr leicht unseren Blicken entziehen.

Durch den Versuch am pankreasexstirpierten Hund ist gleichzeitig der Beweis erbracht, daß auch etwa durch die im Darm vorkommenden Leukozyten, die bekanntlich auch ein eiweißspaltendes Ferment enthalten, das Kasein nicht zerlegt wird.

Wie schon erwähnt, wurde in sämtlichen normalen Stühlen eine Trypsinverdauung gefunden. Was nun die Stärke dieser Verdauung betrifft, so fiel zunächst die relativ schwache tryptische Verdauung der Stühle auf. Bei der oben beschriebenen Anordnung dauerte es 8 bis 30 Stunden, unter noch näher zu besprechenden Umständen noch länger, bis das Kasein der $\frac{1}{2}$ %igen Lösung vollkommen verdaut war. Dafür dürften verschiedene Ursachen in Betracht kommen. Zunächst könnte ein Teil des Trypsins durch die im Darm vorkommenden Bakterien zerstört werden. So wahrscheinlich dies auch an sich ist, so spricht der Umstand dagegen, daß, wenn der Aufenthalt des Kotes im Darm durch Darreichung von Abführmitteln abgekürzt wurde, eine wesentliche Vermehrung der tryptischen Verdauung nicht gefunden wurde. Außerdem spricht das Verhalten der tryptischen Verdauung bei verschiedenem Nahrungsregime dagegen, worauf ich gleich noch einmal zu sprechen kommen muß. Hingegen dürfte die Ursache der schwachen Verdauung darin zu suchen sein, daß

ein Teil des Trypsins wieder im Darm resorbiert wird, und vielleicht auch darin, daß im Darmsaft eine antitryptisch wirkende Substanz, deren Vorhandensein allerdings von manchen Untersuchern bestritten wird, ausgeschieden wird und so einen Teil des Trypsins unwirksam macht. Da im Blutserum sehr wirksame Antitrypsine vorkommen, so ist ein Uebergang derartiger Körper in den Darmtractus nicht ohne weiteres von der Hand zu weisen.

Von größtem Einfluß auf die Schnelligkeit der Verdauung ist aber die Art der Nahrung, aus der der zu untersuchende Stuhl entsteht.

Vergleichende Untersuchungen bei Darreichung verschiedener Nahrungsstoffe zeigten uns, daß in der Tat die Stärke der Verdauung sehr verschieden ist, während bei verschiedenen Patienten bei gleichen Nahrungsstoffen die Schwankungen nur relativ gering sind. Wichtig ist dabei, daß die absolute Menge der verabreichten Speisen keine wesentliche Rolle für die Stärke der verdauenden Kraft des Kotes spielt.

Wir gingen bei unseren Untersuchungen so vor, daß wir den Patienten zugleich mit der aus Eiweiß (fettfreiem Fleisch), Fett (gebratenem Speck) oder Kohlehydraten bestehenden Nahrung zur Abgrenzung des Kotes etwas Karmin oder Tierkohle eingaben; bestand Obstipation, so wurde auch ein mildes Abführmittel dazu gereicht. Dabei zeigte es sich, daß stets der Stuhl des einer Eiweißnahrung entstammenden Kotes am raschesten verdaute, der Stuhl nach Fett-nahrung verdaute in der Regel wesentlich langsamer, nach Kohlehydratnahrung dauerte bei der genannten Anordnung die Verdauung stets mehrere Tage.

Ob die Ursache dieser in die Augen springenden Unterschiede darin zu suchen ist, daß, wie es das Wahrscheinlichste ist, die Trypsinproduktion bei verschiedenem Nahrungsregime verschieden stark beeinflusst wird, oder ob durch die verschiedene Art der Ingesta nur die Bedingungen für das Erhaltenbleiben des Trypsins verschiedene sind, lasse ich vorläufig dahingestellt. Für die Untersuchung des Stuhls verwerteten wir diese Tatsache so, daß wir nur den nach Eiweißnahrung erhaltenen Kot zur Untersuchung benutzten, um eine möglichst starke Trypsinwirkung zu erzielen.

Untersucht man also den Kot nach einer solchen Nahrung, indem man auf die oben angegebene Art und Weise einen Teil mit der dreifachen Menge Sodalösung versetzt, gleichmäßig zerreibt, filtriert und von diesem Filtrat einen Teil zu 10 Teilen $\frac{1}{2}$ %iger Kaseinlösung zusetzt, so schwankt die Verdauungszeit zwischen 8 und 15 Stunden, gewöhnlich beträgt sie 12 bis 14 Stunden. In der Tat sind also die Schwankungen relativ gering.

Wir haben den Kot bei den verschiedensten Erkrankungen des Darms untersucht und außer einer geringen Steigerung der tryptischen Kraft bei Diarrhöen der verschiedensten Art keine nennenswerten Abweichungen von der Norm gefunden. Wir erhoben also denselben Befund wie schon vor uns Kaufmann.

Wenn wir also bei den genannten Erkrankungen keine Abweichungen von den bei Gesunden gefundenen Werten erheben konnten, so hatten wir doch Gelegenheit, den Wert der Untersuchungsmethode praktisch zu erproben. Es steht uns allerdings bis jetzt nur ein kleines Material zur Verfügung, über das in der genannten Arbeit von Koslowsky eingehender berichtet ist.

Ich möchte mich an dieser Stelle auf die Mitteilung beschränken, daß wir bei einem Falle von Verschuß des Ductus choledochus das Trypsin vollkommen vermißten. Dasselbe war in einem Falle von Pankreaskarzinom der Fall. Hier war das Fehlen des Bauchspeichels im Kot das einzige Zeichen, das überhaupt für eine Erkrankung des Pankreas sprach. Bei einem dritten Fall, der lange Zeit unter dem Krankheitsbilde einer Pankreaszirrhose mit sekundärer Anämie ging und bei dem wir die Diagnose einer primären perniziösen Anämie mit sekundären Erscheinungen einer Magen-darmerkrankung stellten, fanden wir in der Tat vollkommen normale Werte für die Trypsinverdauung. Unsere Diagnose wurde durch die Autopsie bestätigt. An letzter Stelle möchte ich schließlich noch erwähnen, daß in dem schon früher genannten Fall von Sanduhrmagen, in dem auch nach Alkalidarreichung nach Boldyreff-Volhardschem Oelfrühstück Trypsin im Magen nicht

gefunden werden konnte, im Stuhl normale tryptische Verdauung vorhanden war.

Vielleicht läßt sich in Zukunft die Kombination unserer Methode mit der Ausheberung nach Oelfrühstück bei dem Verdacht eines Sanduhrmagens diagnostisch verwerten.

M. H.! Ich habe Ihnen an der Hand dieses kleinen Materials zeigen wollen, daß unsere Methode auch praktisch sehr wohl zu verwerten ist. Natürlich müssen noch weitere Versuche das Urteil über den Wert des Verfahrens abgeben. Sollten andere Untersucher, denen ein größeres Material zur Verfügung steht, zu demselben Resultat kommen wie wir, so glaube ich, daß in der qualitativen und auch quantitativen Kotuntersuchung auf Trypsin eine wesentliche Verbesserung unserer diagnostischen Hilfsmittel gegeben ist.

Zusammenfassung. Aus den mitgeteilten Untersuchungen geht hervor, daß man mit der Kaseinmethode in jedem normalen Stuhl ein proteolytisches Ferment nachweisen kann, das, wie aus Versuchen und aus Befunden bei Menschen hervorgeht, Trypsin ist. Die Stärke der tryptischen Verdauung der verschiedenen Stühle schwankt bei verschiedenen Nahrungsstoffen sehr stark, zeigt aber bei Darreichung desselben Nahrungsstoffes nur relativ geringe Schwankungen. Am stärksten ist die Verdauung nach Darreichung von Eiweißnahrung. Bei Erkrankungen des Magendarmkanals treten keine Abweichungen in der Stärke der Verdauungskraft des Stuhles auf, abgesehen davon, daß bei Diarrhöen die tryptische Verdauung etwas stärker ist. Die praktische Verwertung der Trypsinuntersuchung hat sowohl bei Verschuß des Ductus choledochus als auch bei Karzinom des Pankreas brauchbare Resultate ergeben. Bei Verdacht auf Sanduhrmagen dürfte die Methode in Verbindung mit der Volhard-Boldyreffschen Methode diagnostisch wertvolle Resultate geben.

Eingehende Literaturangaben finden sich in der genannten Arbeit von Koslowsky, Der Nachweis des Trypsins im Stuhl und seine diagnostische Bedeutung. Inauguraldissertation. Greifswald 1909.