

Aus der Experimentell-biologischen Abteilung  
des Pathologischen Institutes der Universität in Berlin.  
(Leiter: Priv.-Doz. Dr. Adolf Bickel.)

## Experimentelle Untersuchungen über fermentative Fettspaltung im Magen.<sup>1)</sup>

Von Dr. Friedrich Heinsheimer in Baden-Baden.

Die Frage, ob die Magenschleimhaut außer dem Pepsin und dem Labferment noch ein Enzym produziert, das Neutralfette (Glycerinester) in Glycerin und Fettsäuren zu spalten imstande ist (Lipase, Steapsin), diese Frage schien nach mehrfachem Schwanken der Untersuchungsergebnisse — ich nenne die Arbeiten von Marcet, Cash, Ogata, Klug, Harley, Contejan, Inouye, Müller, Klemperer und Scheuerlen, Ellinger, Pekelharing — durch die Arbeiten Volhards in positivem Sinne entschieden zu sein.

Volhard hatte gemeinsam mit Stade festgestellt, daß die normale Magenschleimhaut, und zwar diejenige des Fundus, nicht des Pylorus, ein ziemlich stark, bis zu 70%, fettspaltendes Ferment absondert, das aber ausschließlich auf emulgierte Fette (Eigelb, Milch, Oelemulsionen) wirkt. Späterhin schränkte Volhard diese Behauptung dahin ein, daß er die Menge des zur Spaltung gelangenden Neutralfettes auf durchschnittlich 25% herabsetzte. Diese Fermentwirkung folgt ebenso wie die anderer Verdauungsfermente dem Schütz-Borissowschen Zeitgesetz, wonach die Reaktionsgeschwindigkeit proportional ist der Quadratwurzel aus den Fermentmengen.

In dieser Form wurde die Existenz einer wohlcharakterisierten Lipase des Magens von mehreren Autoren als endgültig durch Volhard erwiesen anerkannt, so von Boas, von Schmidt-Strasburger, von Oppenheimer, Klemperer u. a. Dieser in der Literatur vorherrschenden Auffassung traten aber auf dem Kongreß für innere Medizin 1905 Meyer und Winternitz aus der Hallenser Medizinischen Klinik auf Grund von eigenen experimentellen Untersuchungen entgegen.

Diese Versuche waren auf Anregung v. Merings unternommen worden, der seinerseits an der Existenz eines der Magenschleimhaut zugehörigen fettspaltenden Fermentes stets Zweifel gehabt hatte. Meyer experimentierte zunächst in der gleichen Weise wie Volhard und die andern Autoren mit ausgehebertem, menschlichem Magensaft, den er mit emulgierten Fetten, wie Eigelb, Milch, Emulsionen von Olivenöl, Schweineschmalz und Klauenfett, zusammen in den Brutschrank brachte. Hierbei konnte er fast ausnahmslos eine auf Fermentwirkung beruhende Abspaltung von Fettsäuren in einer Menge von 4–20% konstatieren und das Zeitgesetz bestätigen. Wenn er aber an solchen Hunden experimentierte, bei denen die Kommunikation zwischen Magen- und Darmrohr ausgeschaltet war, sodaß ein Rückfluß von Darmsaft und Pancreassekret unmöglich war, dann war eine Spaltung von Fett-emulsionen, die in den Magen des Tieres gebracht worden waren, nur in Mengen von 1–6% nachweisbar, in Quantitäten also, die innerhalb der Fehlergrenzen liegen. Auch außerhalb des Magens dieser Hunde, im Reagenzglas, spaltete deren Magensaft emulgierte Fette nur in kaum nennenswertem Maße. Aus diesem Ergebnis seiner Versuche zog Meyer den Schluß, daß die im Magensaft des Menschen, des Hundes etc. unzweifelhaft vorkommende fermentative Fettspaltung nicht durch ein vom Magen selbst produziertes Enzym veranlaßt wird, sondern durch rückwärts geflossenen Dünndarm- und Pancreassaft. Die gleiche Behauptung hatten, auf andere Versuche gestützt, schon früher Contejan und Inouye aufgestellt.

Diesen Ausführungen stehen wiederum kürzlich publizierte Arbeiten von Zinser und Fromme entgegen, die unter Vol-

hards Leitung in der Gießener Klinik entstanden sind und von verschiedenen Gesichtspunkten aus die Frage erörtern.

Zinser und Fromme vertreten auf Grund ihrer Studien die Lehre von der Existenz einer selbständigen Magenlipase mit der gleichen Entschiedenheit wie früher schon Volhard und Stade.

Bei diesem Stande der Dinge schien mir ein Versuch gerechtfertigt, auf der Grundlage eines größeren experimentellen Materials die Frage womöglich ihrer Lösung näher zu bringen. Zu diesem Zwecke wurde zunächst eine größere Anzahl von menschlichen Magensäften verwendet, die ich durch Ausheberung nach einfachem und stark fetthaltigem Probefrühstück von Patienten der Poliklinik meines früheren Chefs, des Herrn Prof. Rosenheim in Berlin, gewann. Außerdem wurde eine große Reihe von Versuchen an Hunden mit Pawlowschem Magenblindsack und solchen mit Oesophagus- und Magenfistel, sogenannten Scheinfütterungshunden, ausgeführt, die in der experimentell-biologischen Abteilung des Pathologischen Instituts in Berlin vom Leiter der Abteilung, Herrn Priv.-Doz. Dr. Bickel, operiert und für meine Arbeiten mir freundlichst überlassen wurden. Auf die Art und Weise, wie diese Fisteln nach Pawlows Vorgang angelegt werden und wie sich die Versuchsanordnung im allgemeinen gestaltet, gehe ich hier nicht ein, zumal die Methodik allgemein bekannt sein dürfte. Auch liegt es nicht in meiner Absicht, im Rahmen dieses Vortrages eine ausführliche Schilderung der sehr zahlreichen Einzelversuche zu geben; dies soll an anderer Stelle geschehen. Vielmehr möchte ich mich auf die Mitteilung der wesentlichsten Punkte beschränken, also auf eine knappe Darstellung der speziellen Versuchsanordnung und ihrer Ergebnisse.

Während für den Nachweis eines diastatischen oder proteolytischen Fermentes einfache und eindeutige Methoden bekannt und eingebürgert sind, ist dies bei den fettspaltenden Fermenten keineswegs der Fall. Allgemein bedient man sich zur Feststellung der stattgehabten Fettspaltung des Nachweises der frei gewordenen Fettsäuren. Das freiwerdende Glycerin ist schwieriger zu bestimmen, meines Wissens ist nur Wohlgenuth in dieser Richtung vorgegangen. Pawlow prüfte die Fettspaltung durch das Pancreasenzym, indem er die Azidität einer aus Fett und Pancreassaft bestehenden Emulsion, die eine gewisse Zeit bei einer gegebenen Temperatur unter periodischem Schütteln gestanden hatte, titrimetrisch durch Barytlösung bestimmte. Die Zahl der Kubikzentimeter Barytlösung, die zur Neutralisation der gebildeten Fettsäuren erforderlich sind, dient als Maß für die Wirksamkeit des fettspaltenden Ferments. — Volhard hat für die Untersuchung des fettspaltenden Enzyms im Magensaft eine Methode angegeben, die sich im wesentlichen folgendermaßen gestaltet. 10 ccm einer Eigelbemulsion, hergestellt aus drei Eigelb und 100 ccm Wasser, werden mit 5 ccm Magensaftfiltrat bei Zimmertemperatur 6–12 Stunden sich selbst überlassen. Hierauf wird das Verdauungsgemisch mit Aether ausgeschüttelt, ein aliquoter Teil des Fettäthers abgegossen, mit der gleichen Menge säurefreien Alkohols vermischt und mit  $\frac{1}{10}$  Normalnatronlauge auf Phenolphthalein titriert. Der Rest des Verdauungsgemisches wird unter Zusatz von 10 ccm Normalkalklauge 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen und so verseift. Aus den Seifen werden dann die Fettsäuren durch Neutralisierung mit 10 ccm Normalschwefelsäure freigemacht und ebenfalls titrimetrisch bestimmt. Aus dem Verhältnis der ersten und der zweiten Titration wird dann berechnet, wieviel Prozent der aus jenen 10 ccm Eigelbemulsion überhaupt freizumachenden Fettsäuren durch Fermentarbeit abgespalten wurden, also das Verhältnis der gespaltenen und ungespaltenen Fettsäuren.

In meinen Untersuchungen habe ich die Volhardsche Methodik im ganzen beibehalten.

Das Verdauungsgemisch — 10 ccm Eigelbwasseremulsion und 5 ccm Magensaft — wurde unter Zusatz von Toluol bei einer Temperatur von 37° C im Brutschrank 12 bis 18 Stunden stehen gelassen, hierauf zwei Stunden in der Schüttelmaschine geschüttelt, und zwar nach Zusatz von jeweils 50 ccm säurefreien Aethers. Hierauf folgte die Titration, zu welcher 5 ccm Aether und 5 ccm Alkohol verwendet wurden. Die nachträgliche Verseifung des Verdauungsgemisches und Berechnung des Verhältnisses von gespaltenem zu ungespaltenem Fett habe ich jedoch nur in einem Teil der Versuche ausgeführt, weil ich mich von dem Werte dieser mir öfters nicht eindeutige Resultate ergebenden Versuchsanordnung für die Lösung der Frage nicht habe überzeugen können. Dagegen habe ich ausnahmslos Kontrollversuche mit gekochtem Magensaft, also solchem, in dem die Fermente abgetötet waren, vorgenommen, um zum Vergleich diejenigen Aziditätszahlen zu erhalten, die als nicht fermentativen Ursprungs gelten müssen. Dies

1) Vortrag, gehalten im Verein für innere Medizin in Berlin am 30. April 1906.

scheint mir zur Verhütung von Täuschungen unbedingt erforderlich zu sein. Nach der Analogie der Säurezahl des Magensaftes habe ich jeweils die Azidität des Aetherextraktes als einfache Fettsäurezahl bestimmt. War die Azidität von 5 ccm Extrakt z. B. 1,8 ccm  $\frac{1}{10}$  Normalkalilauge, so war die Säurezahl für abgespaltene Fettsäuren 36% oder kurz 36.

Der Einwand, daß durch das zur Kontrolle angewendete Kochen des Magensaftes dessen Azidität und somit von vornherein auch diejenige des Verdauungsgemisches beeinflußt werden könnte, wurde durch entsprechende Vorversuche als unzutreffend erwiesen. Auch wurde festgestellt, daß Salzsäure von der Konzentration des Magensaftes keinen Einfluß auf die Zersetzung der Fette hat. Meyer hat schon nachgewiesen, daß auch verschluckter Speichel für eine solche Fermentwirkung nicht in Betracht kommt, ebenso wenig Bakterien, Bestandteile des Probefrühstücks u. a. m.

Bei der Verwendung von Eigelb als Typus des emulgierten Fettes sind zwei Einwände zu berücksichtigen, die die Methode als ungenau erscheinen lassen könnten. Einmal könnte man einwenden, daß aus Eigelb andere Säuren abgespalten werden könnten, wie z. B. Phosphorsäure. Allein diese geht ebensowenig wie etwa andere saure Produkte des Eidotters in den Schütteläther über, wie zahlreiche Kontrollversuche zeigten. Dagegen werden fraglos aus der Eigelbwasseremulsion beim Stehen im Brutschrank Fettsäuren auch dann frei, wenn kein Ferment zugesetzt war, und zwar geschieht dies als einfach hydrolytische Spaltung teils durch das zur Emulsion mitverwandte Wasser, teils durch die Gegenwart der im Eigelb vorhandenen Eiweißstoffe. Diese Fettsäuremenge wurde von mir, wie erwähnt, stets durch einen Versuch mit Zusatz von gekochtem Magensaft, also abgetötetem Ferment, festgestellt; sie beträgt durchschnittlich 4 bis höchstens 9%. Eine höhere Fettsäurezahl dürfen wir meines Erachtens ohne weiteres auf Fermentwirkung beziehen. — Ein zweiter Einwand liegt in der von Wohlgemuth festgestellten Existenz eines autolytischen Steapsins im Eidotter. Dessen Wirksamkeit tritt aber nicht innerhalb weniger Stunden, sondern erst nach mehreren Wochen auf, sodaß es für unsere Versuchsanordnung aus der Betrachtung ausscheidet.

Ebenso wie andere Autoren habe auch ich Versuche mit anderen Fetteulsionen gemacht, so mit Milch und Sesamölemulsion. Allein die Methode Volhards eignet sich für diese Emulsion entschieden weniger, da es sehr schwer hält, trotz allen Auswaschens reine Aetherextrakte zu erhalten. Immerhin verhielten sich in einigen gut durchführbaren Versuchen die erwähnten Fettarten bezüglich ihrer Spaltbarkeit durch den Magensaft ebenso wie das Eigelb, wie ausdrücklich festgestellt sei. Stets wurden Parallelversuche bei saurer, neutraler und schwach-alkalischer Reaktion gemacht, selbstverständlich nur frische Eigelbemulsionen und frische Magensäfte verwendet. Letzteres ist besonders für die Versuche am Pawlowschen Magenblindsackhunde wesentlich.

Ich komme nun zur Mitteilung der Versuchsergebnisse.

Beim Menschen konnte ich in Übereinstimmung mit der Mehrzahl der Autoren feststellen, daß 1. eine in den Magen eingeführte Eigelbemulsion nach einer Stunde eine mäßige fermentative Spaltung (bis zu etwa 25%) erfährt und daß 2. ausgeheberter, filtrierter Magensaft Eigelbemulsion fermentativ ebenfalls bis zu etwa 25% spaltet, und zwar bei saurer, neutraler und schwach-alkalischer Reaktion.

Eine Verschlechterung dieser Fettspaltungskraft bei Hyperazidität konnte ich im Gegensatz zu Volhard nicht feststellen, wohl aber wiederum im Gegensatz zu dem genannten Autor eine beträchtliche Herabsetzung, bzw. Aufhebung dieser Funktion bei Gastritis atrophicans, Achylia gastrica und Funduscarcinom, also bei Affektionen, wo auch Pepsin und Salzsäure im Magen fehlen. Diesen Befund hebe ich ganz besonders hervor, da er eine gewisse Beweiskraft dafür besitzt, daß das fettspaltende Ferment des Magens tatsächlich dem Magen zugehört; denn wäre das wirksame Moment Pancreaslipase, so wäre nicht einzusehen, warum die letztere nicht beim Achylierer ebensogut in den Magen zurückfließen sollte als beim Gesunden oder bei all den von mir untersuchten Patienten mit leichteren Sekretionsanomalien und dergleichen mehr, bei denen ausnahmslos der Magensaft fettspaltende Kraft besaß.

Der Frage, die eben gestreift wurde, ob nämlich das fettspaltende Agens im Magensaft nicht etwa zurückgeflossenes Dünndarm- und Pancreassekret sei, wurde auch sonst besondere Aufmerksamkeit zugewendet. Von vornherein ist es nicht wahrscheinlich, daß regelmäßig bei jeder, auch der schonendsten Sondierung an geübten Patienten Dünndarmsaft durch den Pylorus in den Magen zurücktreten könne. Wer viel sondiert, weiß, daß man oft nach schwierigen Sondierungen, die

mit den stärksten Würgebewegungen der Patienten begleitet wurden, trotzdem im Ausgeheberten keine Spur von sichtbarer Gallen-, also Dünndarmsaftbeimengungen wahrnimmt. Ich habe aber gerade auf solche sichtbaren Gallenbeimengungen besonders geachtet und mehrfach mit derartigen Säften experimentiert. Niemals konnte hierbei etwa eine stärkere Fettspaltung nachgewiesen werden gegenüber solchen Magensäften, die vollständig hell und klar filtrierten. Auch gelang es nicht, durch Zusatz ganz frischer Galle zum schwach alkalisch gemachten Magensaft eine stärkere Enzymwirkung zu erzielen, wie dies nach Analogie von Versuchen mit Pawlowschem Pancreassaft und mit Pancreatin (Rhenania), die ich anstellen konnte, dann zu erwarten gewesen wäre, wenn wirklich Pancreaslipase im Magen vorhanden und wirksam gewesen wäre. Daß der menschliche Magensaft, der durch Ausheberung gewonnen wird, in quantitativ fast gleichmäßiger Weise bei saurer, schwach alkalischer und neutraler Reaktion seine fettspaltende Kraft entfaltet, spricht gleichfalls von vornherein dagegen, daß das wirksame Moment hierbei Pancreaslipase ist. Denn von dieser ist uns bekannt (und auch ich konnte dies feststellen), daß sie bei saurer Reaktion ihre Wirksamkeit sehr rasch verliert.

Außer dem Magensaft des erwachsenen Menschen wurde auch der des Säuglings geprüft. Ich selbst habe nur einige wenige Versuche ausführen können. Es liegt jedoch nach dieser Richtung eine größere Untersuchungsreihe vor, die Dr. Parker Sedgwick in der Berliner Universitäts-Kinderklinik ausgeführt, aber noch nicht publiziert hat. Ihr Ergebnis ist gleichfalls ein positives; ja, beim Säugling scheint die fermentative Fettspaltung im Magen besonders kräftig zu sein. Diese Tatsache erscheint aus zwei Gründen bedeutsam. Wir wissen, daß die Produktion mancher Fermente sozusagen eine fakultative ist. Als Beispiel sei die Laktase des Darmsaftes beim Rinde erwähnt, ein spezifisch wirkendes Ferment, das Milchzucker in Glukose und Galaktose spaltet.

Dieses Ferment findet sich im Darm junger, säugender Tiere in wesentlich stärkerer Form als bei älteren, die nicht mehr von Milch allein sich nähren. Gibt man aber diesen älteren Tieren einige Zeit ausschließlich Milchnahrung, dann tritt die Laktase wieder stärker auf, offenbar weil der Organismus sie jetzt mehr gebraucht als bei wenig oder gar keinen Milchzucker enthaltender Kost.

Nach der Analogie dieses Vorganges könnte man sich vorstellen, daß im Säuglingsmagensaft ein stärkeres fettspaltendes Enzym zu erwarten sei als beim Erwachsenen. Denn die Säuglingsnahrung enthält nur emulgierte Fette, in der gemischten Nahrung des Erwachsenen treten diese weniger hervor. Allerdings muß ich bemerken, daß in meinen Versuchen beim erwachsenen Menschen, wo ich abwechselnd ein einfaches und ein viel Eierfett enthaltendes Probefrühstück einnehmen ließ, ein deutlicher Unterschied im Grade der Fermentwirkung nicht festzustellen war. Immerhin ist die intensive Fettspaltung des Säuglingsmagensaftes gewiß nicht ohne Bedeutung. Ja, wenn die früher allgemein gehegte Anschauung, der Säugling der ersten Lebenswochen besitze überhaupt keine aktiven Pancreasfermente, somit auch kein aktives Pancreassteapsin, zutreffend wäre, so hätten wir in der Tatsache, daß der Säuglingsmagensaft emulgierte Fette fermentativ zerlegt, einen ebenso einfachen wie unumstößlichen Beweis dafür, daß das fragliche Ferment tatsächlich dem Magen selbst zugehört und keinesfalls zurückgeflossenes Pancreasenzym sein kann. Allein die Voraussetzung hierzu, daß nämlich der Säugling der ersten Lebenswochen keine aktiven Pancreasfermente habe, ist nicht gegeben; jene Anschauung ist bestritten und wir müssen daher auf die Beweiskraft des eben berührten Punktes, auf den u. a. Connstein zur Erklärung der praktischen Bedeutung der Magenlipase sehr großes Gewicht legt, vor der Hand verzichten.

Für die Tierversuche, auf die nunmehr noch kurz eingegangen werden soll, war folgende Fragestellung maßgebend:

Falls die fettspaltende Kraft des Magensaftes ihre Ursache in einem dem Magenfundus zugehörigen Enzym hat und nicht in zurückgeflossenem Pancreassaft, dann werden wir nicht nur beim sogenannten Scheinfütterungshunde eine fermentative Fettspaltung finden, sondern auch beim Hunde mit Pawlowschen Magenblind-



sack, dem sogenannten „kleinen“ Magen, bei dem keine Verbindung zwischen dem aus einem Teil des Fundus gebildeten Magenblindsack und dem Magendarmkanal besteht. Unter diesen Gesichtspunkten wurde eine größere Reihe von Versuchen ausgeführt, und zwar bei verschiedenen Hunden und mit verschiedenen Modifikationen. Es wurden auch Hunde mit einfachen Magen fisteln verwendet, deren Sekret also ebenso beschaffen war wie durch die Sonde ausgeheberter Saft. Bei der letztgenannten Versuchsanordnung fand sich regelmäßig eine im Verhältnis zum Befund beim Menschen schwache, aber deutliche fermentative Kraft, am deutlichsten im sauren, am schwächsten im alkalisch gemachten Saft. Beim Scheinfütterungshunde, aber auch beim Pawlowschen Fistelhunde wurde eine gleichfalls schwache, aber eindeutig positive fermentative Fettspaltung nachgewiesen, und zwar im sauren und schwach alkalischen Magensaft; allein in zahlreichen anderen Versuchen an denselben Hunden fehlte eine auf Fermentwirkung zu beziehende Fettspaltung entschieden. Am deutlichsten war die letztere, wenn der Magensaft ganz frisch, direkt aus der Fistel, speziell aus dem „kleinen“ Magen, zum Experiment verwendet wurde. Die Tatsache, daß im Saft des kleinen Magens jede Kommunikation mit dem Magen selbst und erst recht mit dem Dünndarm vollkommen ausgeschlossen ist, bestätigt Volhards Angabe, daß das Ferment von der Fundusschleimhaut produziert wird — denn die Schleimhaut des Pawlowschen Magenblindsackes ist Fundusschleimhaut.

Hieraus können wir mit Sicherheit schließen, daß beim Hunde eine echte Lipase der Magenfundusschleimhaut besteht; diese ist jedoch von unbedeutender Kraft und nicht konstant. Ob vielleicht der Magenschleimhaut eines ganz jungen, ausschließlich gesäugten Hundes eine stärker wirkende Lipase zukommt, dies festzustellen wäre von großem Interesse; aus äußeren Gründen war eine solche Versuchsanordnung mir nicht möglich. Die Tatsache, daß der Hundemagensaft eine nur geringe fettspaltende Kraft besitzt, hat Volhard mit dessen physiologischer Hyperazidität zu erklären versucht; beim Menschen konnte ich aber, wie schon erwähnt, nicht finden, daß hyperazider Saft schlechter fermentativ spalte als normaler. Ähnliche Ergebnisse wie beim Hunde ergaben Versuche mit einem aus der Magenfundusschleimhaut des Schweines extrahierten fermenthaltigen Pulver, das die chemische Fabrik Rhenania in Aachen unter dem Namen Mucosa hergestellt hat und das auch Volhard schon geprüft hat. In einer Versuchsreihe spaltete dies Präparat emulgiertes Fett deutlich fermentativ, am besten in saurer, am schwächsten in alkalischer Lösung, in zwei anderen wieder war eine deutliche Wirkung nicht nachzuweisen. Bei Kaninchen hat Sedgwick gleichfalls ein fettspaltendes Ferment der Magenschleimhaut nachweisen können.

Daß ein Ferment bei verschiedenen Tieren und in verschiedenartiger Stärke, sogar mit ganz verschiedenen biologischen Eigenschaften vorkommt, erscheint an sich ja nicht weiter auffallend; es sei statt vieler nur an das einzige Beispiel des Labfermentes erinnert.

Die zuletzt für den Hund geschilderten Verhältnisse hatte ich Gelegenheit, auch am Menschen studieren zu können. Schon einmal ist am Menschen, und zwar von Roeder und Sommerfeld, neben anderen Verdauungsprozessen auch die fermentative Fettspaltung des aus einer Magen fistel nach Scheinfütterung gewonnenen Saftes geprüft worden. Es handelte sich damals um ein Kind mit undurchgängiger Oesophagusstriktur, bei dem außer der Magen fistel noch eine Oesophagotomie vorgenommen und zwischen beiden Fistelöffnungen mittels eines Gummischlauches ein künstlicher Oesophagus gebildet war. Ganz derselbe Fall lag bei dem 23jährigen Mädchen vor, das wie jenes Kind von Gluck operiert worden war und das sich im Pathologischen Institut zu mehreren Versuchsreihen zur Verfügung stellte. Diese Versuche, über die vor einiger Zeit von anderen Gesichtspunkten aus Bickel berichtet hat, stellen die ersten Scheinfütterungsversuche am erwachsenen Menschen dar; sie wurden unter Innehaltung der gleichen Versuchsanordnung ausgeführt, deren wir uns nach Pawlows Vorgang beim Tierexperiment bedienen. Ebenso wie Roeder und Sommerfeld konnte auch ich in diesen Versuchen, die reinsten Magensaft, ohne Anwendung der Sonde gewonnen, zum Substrat hatten, in zahlreichen Kontrollversuchen eine deutliche fermentative Fettspaltung nachweisen. Auch hier vollzog sich die fermentative Fettspaltung bei saurer, neutraler und schwach alkalischer Reaktion, und zwar bei saurer am stärksten. Der Magensaft wurde bei dieser Patientin, wie schon erwähnt und wie sich überdies von selbst versteht, ohne Anwendung des Magenschlauches, ohne jedes

Pressen, Würgen oder Aspirieren einfach durch Auffangen aus dem Fistelrohr gewonnen. Daß sich auch in diesem Magensaft konstant Darm- und Pancreassekret gefunden haben sollte, ist zwar mit absoluter Sicherheit nicht auszuschließen, aber doch äußerst unwahrscheinlich.

Ein Versuch sei aus der Reihe derer, die an der erwähnten Patientin vorgenommen wurden, besonders hervorgehoben. Die Patientin erhielt durch Mund und künstlichen Oesophagus das Boas-Ewaldsche Probefrühstück; sodann wurde viertelstündlich der Magensaft gesammelt, filtriert und untersucht. In Übereinstimmung mit älteren Erfahrungen zeigte sich hierbei zunächst, daß in der ersten und zweiten Viertelstunde das Sekret nur wenig Salzsäure enthält und gleichzeitig nur eine geringe, eiweißverdauende Kraft besitzt. Erst in der dritten Viertelstunde steigen beide Größen auf die Norm an. Die Prüfung auf fermentative Fettspaltung ergab nun, daß im Saft der ersten Viertelstunde bei einer Gesamtaazidität von 20 keine Spaltung stattfand; in der zweiten Viertelstunde betrug die Gesamtaazidität 40, und nun war eine fermentative Fettspaltung von 24 nachweisbar; in der dritten Viertelstunde stieg die Gesamtaazidität auf die Norm, 55, und die Fettspaltung gleichzeitig auf 36.

Die Tatsache, daß das Maß der fermentativen Fettspaltung, in reinster Versuchsanordnung gemessen, genau Schritt hält mit der Entwicklung der übrigen Verdauungssekrete im Magen, mit der Produktion von Salzsäure oder Pepsin, muß wohl, zusammengehalten mit den sonstigen Versuchsergebnissen, als für die Richtigkeit der Volhardschen Lehre von der Existenz einer echten Magen lipase einigermaßen beweisend angesehen werden. Volhard hatte schon in seinen ersten Arbeiten gesagt: Der gesunde Magen scheidet vermutlich relativ gleichviel Pepsin, Lab und Steapsin ab.

Gegen die Annahme, das fettspaltende Ferment des Magens entstamme dem Pankreas, sprechen auch außer dem schon Gesagten noch andere Momente, auf die namentlich Fromme aufmerksam macht. Würde der fettspaltende Magensaft Pankreas lipase enthalten, so müßte er auch Trypsin führen, und dies müßte sich bei schwach alkalischer Reaktion am Mettschen Röhrchen zeigen. Tatsächlich war aber eine proteolytische Kraft des so behandelten Magensaftes nicht mehr nachweisbar, während die fettspaltende Kraft sicher bestand. Fromme hat übrigens auch festgestellt, daß im Gegensatz zum Pepsin, das sich bekanntlich im Magensaft viele Monate lang erhält, das Steapsin des Magensaftes durch Autolyse unwirksam wird, und ich fand dies vielfach bestätigt. Namentlich beim Hunde ist das Ferment offenbar, wie auch schon angedeutet, von großer Empfindlichkeit und Vergänglichkeit. Wenn ich mit solchem Magensaft experimentierte, der unmittelbar aus der Fistel des „kleinen“ Magens dem Verdauungsgemisch zugesetzt wurde, so zeigte sich eine fermentative Fettspaltung schwach, aber deutlich. Wenn aber der Saft des kleinen Magens nur wenige Stunden bei Zimmertemperatur gestanden hatte, so war die Lipase meist nicht mehr wirksam. In dieser großen Empfindlichkeit der Magen lipase, die sie übrigens mit der Pankreas lipase teilt, liegt wohl der Schlüssel zur Erklärung der negativen Versuchsergebnisse mancher Autoren.

Zum Schlusse sei noch einmal auf die Tatsache hingewiesen, daß die fermentative Fettspaltung durch den Magensaft auch bei saurer Reaktion, gelegentlich sogar bei dieser am stärksten, nachweisbar ist, während das Pankreassteapsin in saurer Lösung unwirksam ist. Als ein weiteres Charakteristicum der Magen lipase ist wohl auch die Beschränkung ihrer Wirksamkeit auf emulgierte Fette zu bezeichnen, und schließlich ist als bedeutsam noch hervorzuheben, daß, so oft man Magenschleimhautextrakte vom Hund (und Schwein) auf fettspaltende Kraft untersucht hat, man niemals in der Pylorus schleimhaut eine solche gefunden hat, regelmäßig aber in der Fundusschleimhaut. Diese Tatsache, die ergänzt wird durch meine Versuche am Magenblindsack des Hundes, läßt sich in ungezwungener Weise wohl nur erklären, wenn man annimmt, daß der Fundus spezifisches Sekret absondert, das auch ein fettspaltendes Ferment enthält.

Die Frage nach der physiologischen Bedeutung der Magen lipase hängt aufs engste zusammen mit dem weit wichtigeren Problem der Fettresorption im Verdauungskanal über-

haupt, im Dünndarm insbesondere. Nach Pflüger kann auch nicht das kleinste ungelöste Fettstäubchen durch die Epithelzellen des Dünndarms hindurchgehen. Die Verdauung der Fette beruht ebenso wie die der anderen Nährstoffe auf hydrolytischer Spaltung. Durch diese entstehen wasserlösliche Substanzen (Seifen), die den resorbierenden Zellen zur Verfügung gestellt werden. Stellt man sich auf diesen, von anderen Physiologen freilich durchaus nicht allgemein anerkannten Standpunkt, daß also die Fette (Glyzerinester) ausschließlich nach ihrer Spaltung in Glycerin und Fettsäuren zur Resorption gelangen (vgl. Connsteins Referat in den Fortschritten der Physiologie 1904), dann erscheint die Existenz eines Fermentes, das schon im Magen die Spaltung mancher Neutralfette — nämlich der emulgierten — ermöglicht, verständlich und bedeutungsvoll. Wir hätten dann im Vorhandensein einer Magenlipase und einer Pancreaslipase ein Analogon zu dem doppelten Vorhandensein des diastatischen und proteolytischen Enzyms im Verdauungskanal. Praktisch müßte ein solches Ferment vor allem dann in Tätigkeit treten, wenn das Pancreassteapsin fehlt. In der Tat hat u. A. Vaughan Harley beim pancreaslosen Hunde eine Spaltung von Neutralfetten festgestellt, aber nicht näher geprüft. Connstein (a. a. O.) weist darauf hin, daß der Säugling, der noch keine aktiven Pancreasenzyme besitze, zur Spaltung des Milchfettes in seiner Nahrung sich nur der Magenlipase bedienen könne. Gegen diese (wenn sie zutreffend wäre, für die Existenz des lipolytischen Magenfermentes gewiß beweisende) Schlußfolgerung spricht aber der Umstand, daß es keineswegs unbestritten feststeht, daß der Säugling der ersten Lebenswochen wirklich keine Pancreasfermente produziert. Sollte letzteres noch nachgewiesen werden, dann würde die Bedeutung des zur Diskussion stehenden Fermentes für die Ernährung des Säuglings eine sehr erhebliche sein; auf jeden Fall verdient das Verhalten des Säuglingsmagensaftes gegenüber emulgierten Fetten, wie schon erwähnt wurde, unser ganz besonderes Interesse. Auch in Krankheitsfällen, bei denen Pancreassaft vorübergehend oder dauernd nicht produziert oder nicht in den Darm geleitet wird, könnte die Magenlipase von Wichtigkeit sein, wobei in ihrer therapeutischen Verwertung aber stets zu bedenken wäre, daß der Magensaft ausschließlich auf emulgierte Fette seine fermentative Kraft ausübt.