

Beiträge zur Kenntnis der Pankreassekretion beim Menschen.

Von

Alexander Ellinger und cand. med. **Max Cohn.**

(Aus dem Universitätslaboratorium für medizinische Chemie und experimentelle
Pharmakologie zu Königsberg i. Pr.)

(Der Redaktion zugegangen am 23. April 1905.)

Die Untersuchungen der Pawlowschen Schule, namentlich die von Wassilief,¹⁾ A. A. Walter²⁾ und Lintwarew³⁾ haben gezeigt, daß die Menge des sezernierten Pankreassaftes und seine quantitative Zusammensetzung hinsichtlich des Fermentgehalts bei Hunden eine weitgehende Abhängigkeit von der den Versuchstieren zugeführten Nahrung zeigt. Diese Errungenschaft der Pawlowschen Methodik ist unbestritten, wenn auch die Anschauung Pawlows,⁴⁾ welcher in der Arbeit der Bauchspeicheldrüse eine ausgesprochene Zweckmäßigkeit sieht, nicht allseitig anerkannt und namentlich von Popielski⁵⁾ lebhaft bekämpft wird. Die für die menschliche Physiologie wie Pathologie gleich wichtige Frage, ob eine solche Abhängigkeit auch für die Absonderung der menschlichen Bauchspeicheldrüse besteht und ob sie ähnlichen Gesetzen folgt wie beim Hunde, ist, soweit uns bekannt geworden ist, bisher noch nicht geprüft. Die Gründe dafür liegen nahe genug. Erst vor wenig mehr als einem Jahr ist ein menschliches Pankreassekret der physiologisch-chemischen Analyse zugänglich geworden, welches mit größter Wahrscheinlichkeit als normal angesehen werden darf (Glaebner).⁶⁾ Was

¹⁾ Archives des sciences biolog. St. Petersburg, Bd. II, S. 219 (1893).

²⁾ Ebenda, Bd. VII, S. 1 (1899).

³⁾ Zitiert nach Biochem. Zentralbl., Bd. I, S. 201.

⁴⁾ J. P. Pawlow, Die Arbeit der Verdauungsdrüsen. Wiesbaden 1898, vgl. namentlich Kap. II.

⁵⁾ Zentralbl. f. Physiologie, Bd. XVII, S. 65 (1903).

⁶⁾ Diese Zeitschrift, Bd. XI, S. 465.

vorher von menschlichen Pankreasabsonderungen chemisch untersucht wurde, war nicht aus dem Ductus Wirsungianus einer intakten Drüse abgeflossen, sondern stammte aus Pankreasfisteln nach Verletzungen oder Erkrankungen des Organs oder aus Pankreascysten.

Aus der Untersuchung solcher Sekrete irgend welche Schlüsse auf normale Verhältnisse zu ziehen, war unzulässig, solange ein Vergleich mit normalem Pankreassaft unmöglich war. Nachdem nunmehr durch Glæbners Arbeit eine — freilich noch recht schmale — Grundlage geschaffen ist, darf man es eher wagen, auch die Absonderungen der oben genannten Fisteln für physiologische Fragen zu verwerten, vorausgesetzt, daß die chemische Zusammensetzung jener Sekrete mit dem normalen Übereinstimmung zeigt. Schon die bis jetzt vorliegenden Literaturangaben rechtfertigen nun die Behauptung, daß auch nach der Operation von Pankreascysten Fistelsekrete vorkommen, welche der genannten Anforderung genügen. Die gründlichste quantitative Untersuchung solcher Sekrete verdanken wir O. Schumm,¹⁾ welcher auch die früher bearbeiteten Fälle zusammengestellt und besprochen hat. Wie Glæbner selbst in einer Vergleichstabelle zeigt, ergibt sich für die Zusammensetzung des von ihm untersuchten Pankreassaftes und der von Schumm analysierten Sekrete in vielen Punkten gute Übereinstimmung.

Auf Grund dieser Tatsachen schien es uns nicht wertlos, das Sekret einer menschlichen Pankreasfistel nach Cystenoperation auf seinen Gehalt an Fermenten bei verschiedener Diät zu untersuchen, nachdem wir uns durch die Analyse überzeugt hatten, daß es dem normalen Pankreassaft und dem von Schumm untersuchten Sekrete hinreichend ähnlich war. Die Gelegenheit zu längerer Beobachtung von stark sezernierenden Pankreasfisteln dürfte nicht allzu häufig sein. Deshalb glaubten wir das kasuistische Material veröffentlichen zu sollen, obwohl wir uns der Unvollkommenheit unserer Beobachtungen wohl bewußt sind. Vielleicht können spätere Beobachter, die mit einem ähnlichen Versuchsplan und mit gleicher oder besserer Me-

¹⁾ Diese Zeitschrift, Bd. XXXVI, S. 292.

thodik arbeiten, unsere Beobachtungen zum Ausbau der Lehre von der Aufgabe, welche der pankreatischen Verdauung beim Menschen zukommt, verwerten.

Der Fall, über welchen wir berichten, stammt aus der chirurgischen Abteilung der städtischen Krankenanstalt zu Königsherg i. Pr. Wir sprechen dem dirigierenden Arzt derselben, Herrn Professor O. Samter, sowie seinen Assistenten für die liebenswürdige Unterstützung, die sie unsern Untersuchungen zuteil werden ließen, unsern verbindlichsten Dank aus. Herr Professor O. Samter wird über den auch klinisch interessanten Verlauf der Krankheit an anderer Stelle selbst berichten. Hier seien nur kurz folgende Daten der Krankengeschichte wiedergegeben, die für die Beurteilung der Verwertung des Patienten zum physiologischen Versuche uns von Bedeutung erscheinen:

Fr., 20 Jahre alt, Telegrammbesteller, fuhr am 23. IV. 04 auf dem Fahrrad gegen eine Wagendeichsel, so daß er in die regio epigastrica gestossen wurde. Am 25. IV. Aufnahme. Schmerzen, Meteorismus, objektiv sonst nichts nachzuweisen. Bettruhe. Im Laufe der vierten Woche bildete sich eine perkutorisch und palpatorisch nachweisbare Bauchgeschwulst im Bereich des Epigastriums und linken Hypochondriums aus, welche, wie die am 2. Juni vorgenommene Laparotomie ergab, eine in der Bursa omentalis gelegene Cyste darstellte. An der Hinterwand derselben lag das Pankreas, welches auf einer zweiten cystischen Geschwulst schwamm. Diese wölbte sich nach oben gegen das Omentum minus vor. Beide Cysten wurden, da bei der Operation eine Kommunikation zwischen ihnen sich nicht auffinden ließ, selbständig eröffnet. Die Einnähung der Cysten in die Bauchwand erfolgte so, daß die tiefere Cyste konzentrisch innerhalb der oberflächlichen angenäht wurde. Mittels eines Drainrohrs wurde die sezernierte Flüssigkeit nach außen geleitet.

Die Heilung erfolgte im Laufe von etwa einem halben Jahre. Entlassung am 26. XI. 04. — Wie aus der Tabelle I zu ersehen ist, verminderte sich am 4. VI. die Sekretion und stockte einige Tage vollständig. Am 9. VI. setzte die Absonderung wieder ein, sank am 22. VII. wieder sehr stark ab, um dann dauernd zu versiegen.

Der Saft wurde an den Versuchstagen in sterilen Gefäßen aufgefangen, sonst wurde öfters nur ein wenig Chloroform in die Vorlage gebracht. Er war fast ausnahmslos wasserklar und enthielt nur zuweilen kleine Fibringerinnsel oder Blutspuren.

Die vom Tage der ersten Untersuchung an abgesonderten Flüssigkeitsmengen waren die folgenden:

Tabelle I.

Datum	Saftmenge in ccm	Datum	Saftmenge in ccm	Datum	Saftmenge in ccm
21.—22. VI.	400	1.—2. VII.	315	*14.—15. VII.	220
22.—23. VI.	400	(20 Stunden)		15.—16. VII.	60
23.—24. VI.	350	2.—4. VII.	580	*16.—17. VII.	185
24.—25. VI.	306	(42 Stunden)		17.—18. VII.	185
25.—27. VI.	695	4.—5. VII.	150	18.—19. VII.	320
(42 Stunden)		6.—9. VII.	—	19.—21. VII.	440
27.—28. VI.	415	9.—10. VII.	385	(40 Stunden)	
*28.—29. VI.	339	10.—11. VII.	400	21.—22. VII.	105
29.—30. VI.	327	11.—12. VII.	165	(32 Stunden)	
30. VI.—1. VII.	442	12.—14. VII.	142	22.—24. VII.	15

Anm.: Wenn bei dem Datum nichts Besonderes bemerkt ist, so ist die Saftmenge innerhalb 24 Stunden ausgeschieden. Die Sternchen * bezeichnen Versuchstage.

Chemische Zusammensetzung des Sekrets.

Von dem am 22.—23. VI. (I) und am 19.—21. VII. (II) abesonderten Saft wurde der Trockenrückstand und der Gesamtstickstoff, von Saft I außerdem Globulin und Albumin getrennt, von Saft II das koagulierbare Eiweiß, sowie die in Alkohol löslichen und unlöslichen Bestandteile bestimmt. Die angewandten Methoden waren die von Glaeßner. Die Ergebnisse finden sich in der folgenden Tabelle, welcher die entsprechenden Werte aus den Arbeiten von Schumm und Glaeßner beigegeben sind.

Tabelle II.

In 100 Teilen	Portion I	Portion II	Schumm Portion B	Glaeßner Portion a	Glaeßner Portion b
Wasser	98,8618	98,7386	98,4551	98,7292	98,7516
Trockenrückstand .	1,1382	1,2614	1,5449	1,2708	1,2494
N-Gehalt	0,084	0,0765	0,0804	0,0983	0,0842
Koaguliertes Eiweiß	—	0,1374	0,099	0,1744	0,1276
In Alkohol löslich .	—	0,4240	0,5611	0,5080	0,4216
Globulin	0,0496	—	—	0,0655	0,0410
Albumin	0,0218	—	—	0,1079	0,0866
Spez. Gewicht . .	1,008	1,008	1,0098	1,00748	1,00755

Während also die quantitative Zusammensetzung des Saftes in bezug auf die in der Tabelle angegebenen Bestandteile eine weitgehende, wenn auch keineswegs vollständige Übereinstimmung mit den Untersuchungsobjekten von Schumm und Glaebner zeigte, ergab die Prüfung auf die Fermente, daß nur in qualitativer Beziehung sich unser Saft wie der von Glaebners Fall verhielt, daß aber die Stärke der Fermentwirkung geringer war.

Das proteolytische-Ferment war niemals vorgebildet im Sekret vorhanden, sondern äußerte seine Wirkung stets nur nach Zusatz von Enterokinaselösung.¹⁾ Wir benutzten ein unter Chloroform- und Toluolzusatz bereitetes Extrakt aus menschlicher Jejunumschleimhaut mit 0,2%iger Salzsäure, welches nach 24stündigem Stehen filtriert war. Zur quantitativen Bestimmung wurden die Mettschen Röhren stets in ein Gemenge im Verhältnis von 2 ccm Saft, 1 ccm Kinaselösung und 2 Tropfen Sodalösung gebracht und die Länge der verdauten Eiweißsäulen mittels Okularmikrometer nach 24 Stunden abgelesen. Der beobachtete Maximalwert betrug 6,4 mm, während Glaebner 10 mm fand, wobei allerdings in Betracht zu ziehen ist, daß Glaebner, welcher als Kinaselösung einen offenbar sehr wirksamen Darmpreßsaft benutzte, das Pankreassekret fast unverdünnt einwirken ließ.

Das diastatische Ferment wurde bei den Versuchen mit verschiedener Diät nach der Methode von Walter²⁾ bestimmt, welcher den Mettschen Eiweißröhren nachgebildete, mit gefärbtem Stärkekleister gefüllte Röhren benutzte. Wir richteten uns bei der Herstellung der Röhren genau nach Walters Vorschrift, nur wurde der Stärkekleister etwas dünner genommen (1,5 auf 25 ccm Wasser). Die Länge der verdünnten

¹⁾ Das Fehlen fertig gebildeten Trypsins habe ich inzwischen auch in zwei weiteren Fällen konstatieren können; einmal in einer Pankreas-cyste, das andere Mal in dem sehr spärlichen Sekrete nach einer Naht des Pankreas, welche mit dem besten Erfolge nach einer Zerreißung des Organs ausgeführt war. Beide Untersuchungsobjekte verdanke ich der Freundlichkeit des Herrn Geh. Rats Prof. Garré. Ellinger.

²⁾ l. c. S. 17.

Stärkesäule wurde nach $1\frac{1}{4}$ Stunde abgelesen. Um einen Vergleich auch mit den Werten Glaebners zu haben, wurde in einem Falle die Verzuckerung eines 3%igen Stärkekleisters beobachtet. Nach einstündiger Einwirkung waren etwa 1,5 g Maltose gebildet (polarimetrische Bestimmung des in starkem Alkohol löslichen Teils des Reaktionsprodukts und Invertierung der Lösung mit Salzsäure, abermalige polarimetrische Bestimmung des gebildeten Traubenzuckers).

Auch zur Bestimmung des fettspaltenden Ferments hielten wir uns in der Hauptsache an Walters¹⁾ Vorschriften. Nur wurde zur Filtration $n/30$ -KOH-Lösung benutzt. Die in den Tabellen angegebenen Werte sind stets durch Abzug der bei einem blinden Versuch mit gekochtem Saft verbrauchten Anzahl Kubikzentimeter von den tatsächlich verbrauchten gewonnen. Vergleichsbestimmungen zu den Werten von Glaebner unter Einhaltung der von ihm gewählten Bedingungen zeigten, daß durch unsern Saft nur etwa 10—15% Ölsäure gebildet wurden, gegen 24—30% in seinem Falle.

Die Alkaleszenz des Saftes war im nüchternen Zustand ungefähr die gleiche wie bei Glaebner: 10 ccm Saft wurden durch 0,8 ccm $n/20$ -Schwefelsäure neutralisiert bei Anwendung von Phenolphthalein als Indikator (Glaebner: 1 ccm), aber auch in den Stunden nach der Nahrungsaufnahme ging die Alkaleszenz nur bis zum Verbrauch von 1 ccm $n/20$ -Schwefelsäure in die Höhe, während sie bei Glaebner bis aufs Fünffache des Nüchternwertes stieg. Ein höherer Verbrauch als 1,6 ccm $n/20$ -Schwefelsäure wurde in keinem Falle beobachtet. Bei Anwendung von Methylorange als Indikator stellten sich die Alkaleszenzwerte sehr ähnlich denjenigen von Schumm.

Wir lassen nunmehr in tabellarischer Übersicht die Beobachtungen folgen, welche an dem Patienten nach Verabreichung verschiedener Kost erhoben wurden. Das Verhalten der Fistel war leider unsern Bemühungen insofern ungünstig, als am 6. Juli ziemlich unvermittelt die Sekretion versiegte, und vom 9. Juli an, als sie wieder eingesetzt hatte, weit unregelmäßiger

¹⁾ l. c. S. 20 u. 21.

und im ganzen geringer wurde als vorher. Dadurch wurde die Ausführung unseres Versuchsplans, möglichst vergleichbare Werte der Sekretionsgröße und des Fermentgehalts bei gemischter Kost sowie bei vorwiegender Fleisch-, Fett- oder Stärke-diät zu erhalten, stark beeinträchtigt. Vergleichbar sind höchstens die Resultate der beiden ersten und der beiden letzten Versuche unter sich. Wir sahen davon ab, wie Walter in seinen Hunderversuchen, das Regime so zu wählen, daß stets die gleiche Stickstoffmenge einverleibt wurde, weil wir glaubten, daß bei unsrer Versuchsanordnung die von Pawlow angenommene Zweckmäßigkeit der Fermentproduktion deutlicher zum Ausdruck kommen mußte.

Tabelle III.

Versuch I. (Gemischte Kost: 100 g Beefsteak, 300 g Milch, 4 Zwieback.)

Zeit	Stündliche Saftmenge in ccm	Proteolytisches Ferment		Diastatisches Ferment		Fettspaltendes Ferment	
		Verdaute Eiweißsäule in mm	Fermentmenge ¹⁾	Verdaute Stärkesäule in mm	Fermentmenge	Anz. ccm n/30-KOH	Fermentmenge
28. Juni 6—825	6,4 Nüchtern	2,25	32,4	2,0	25,6	19,0	2310
825—925 925—1025	14,0 ²⁾ 21,5	4,8	817,9	1,8	115,0	17,8	11242
1025—1125	28,5	5,3	800,8	1,8	92,3	21,7	13421
1125—1225 1225—125	14,0 6,4	5,8	686,3	1,9	73,6	22,5	10327
Summe für 5 Stunden	84,4	—	2305,0	—	280,9	—	34990

¹⁾ Die Fermentmenge ist nach Pawlows Vorgang berechnet als Produkt von Saftmenge \times Quadrat der Millimeter Eiweiß- oder Stärkesäule bzw. \times Quadrat der Kubikzentimeter verbrauchter Kalilauge.

²⁾ Aus äußeren Gründen mußten öfters bei einem Versuch die Saftmengen von 2 Stunden zur Untersuchung auf Fermente vereinigt werden.

Tabelle IV.

Versuch II. (Fettkost: 1/2 l Sahne und ca. 50 g Butter.)

Zeit	Stündliche Saft- menge in ccm	Proteolytisches Ferment		Diastatisches Ferment		Fettsplattendes Ferment	
		Verdaute Eiweiß- säule in mm	Fer- ment- menge	Verdaute Stärke- säule in mm	Fer- ment- menge	Ver- brauchte n/30-KOH in ccm	Fer- ment- menge
30. Juni 6—830	7,3 (Nüchtern)	3,4	84,7	2,0	29,2	16,6	2011
830—930	11,0	2,6	161,5	1,85	81,7	11,1	2944
930—1030	12,9						
1030—1130	18,0	2,8	142,1	1,5	40,5	10,6	2022
1130—1230	9,0	2,7	122,5	1,8	54,4	12,3	2541
1230—130	7,8						
In 5 Stunden	58,7	—	426,1	—	176,6	—	7507

Tabelle V.

Versuch III. (Fleischkost: 250 g [roh gewogen] Beefsteak.)

Zeit	Stündliche Saft- menge in ccm	Proteolytisches Ferment		Diastatisches Ferment		Fettsplattendes Ferment	
		Verdaute Eiweiß- säule in mm	Fer- ment- menge	Verdaute Stärke- säule in mm	Fer- ment- menge	Ver- brauchte n/30-KOH in ccm	Fer- ment- menge
14. Juli 1240—140	6,0 Vor dem Essen	0,5	1,5	1,8	19,4	0,8(?)	38
140—240	3,0	4,3	360,5	1,6	49,9	11,8	2714
240—340	16,5						
340—440	8,5	4,4	164,6	1,1	10,3	5,7	276
440—540	15,5	3,8	223,8	1,5	34,9	7,2	803
540—640	9,0	2,5	56,3	1,5	20,3	7,9	562
In 5 Stunden	52,5	—	805,2	—	115,4	—	4355

Tabelle VI.

Versuch IV. (Stärkecost: Grütze aus 40—50 g Hafermehl.)

Zeit	Stündliche Saft- menge in ccm	Proteolytisches Ferment		Diastatisches Ferment		Fettspaltendes Ferment	
		Verdaute Eiweiß- säule in mm	Fer- ment- menge	Verdaute Stärke- säule in mm	Fer- ment- menge	Ver- brauchte n ¹⁰⁰ -KOH in ccm	Fer- ment- menge
16. Juli ¹⁾							
8 ³⁰ —9 ³⁰	1,6	4,0	25,6	2,1	7,1	8,0	102,4
9 ³⁰ —10 ³⁰	6,5	4,3	120,2	1,5	14,6	8,4	458,6
10 ³⁰ —11 ³⁰	4,0	3,4	46,2	1,5	9,0	8,4	282,2
11 ³⁰ —12 ³⁰	3,0	3,5	36,8	1,9	10,8	16,4 ²⁾ (?)	846,7
In 4 Stunden	15,1	—	228,8	—	41,5	—	1689,9
Für 5 Stunden berechnet	19,0	—	286,0	—	52,0	—	2112,5

In der folgenden Tabelle sind die Resultate sämtlicher Versuche zu einer Übersicht vereinigt, wie sie sich auch in der Arbeit von Walter für dessen Versuche findet. Für jedes Ferment ist in der rechten Spalte die während 5 Stunden insgesamt abgesonderte Fermentmenge, in der linken Spalte der berechnete Durchschnittswert für die verdauten Eiweiß- und Stärkesäulen bzw. für die verbrauchte Kalilauge angegeben.

Tabelle VII.

Übersicht der vier Versuche.

Diät	Saft- menge	Proteolytisches Ferment		Diastatisches Ferment		Lipolytisches Ferment	
		Durch- schnitt	Ges.- Menge	Durch- schnitt	Ges.- Menge	Durch- schnitt	Ges.- Menge
Gemischte Kost .	84,4	5,23	2305,5	1,83	280,9	20,36	34990
Fettkost	58,7	2,69	426,1	1,73	176,6	11,31	7507
Fleischkost	52,5	3,92	805,2	1,48	115,4	9,11	4355
Stärke	19,0	3,88	286,0	1,66	52,0	10,54	2112,5

¹⁾ Beobachtungen an dem im nüchternen Zustand vor dem Genuß der Grütze entleerten Saft mußten leider unterbleiben, weil die Sekretion vorher fast stockte.

²⁾ Dieser so sehr abweichende Wert wurde durch Kontrollbestimmungen sicher gestellt.

Zum Vergleiche fügen wir eine entsprechende Übersicht über drei Versuche von Walter bei.

Tabelle VIII.

Übersicht über drei Versuche von Walter am Hunde.

Diät	Saftmenge	Proteolytisches Ferment		Diastatisches Ferment		Lipolytisches Ferment	
		Durchschnitt	Ges.-Menge	Durchschnitt	Ges.-Menge	Durchschnitt	Ges.-Menge
600 ccm Milch	46 ccm in 4 St.	4.75	1038	6.12	1722	9.3	3979
250 g Brot	151 > > 8 >	3.62	1971	6.5	6380	2.3	799
100 g Fleisch	144 > > 4 >	3.25	1520	4.24	2589	5.0	3600

Was zunächst die Sekretionsgröße angeht, so fällt auf, daß bei unserm Patienten die Saftmenge nach Stärkenahrung besonders gering war, während sie beim Hunde gerade nach Brotfütterung den höchsten Wert erreichte: ferner, daß nach gemischter Kost weitaus die größte Absonderung stattfand. Übrigens wird man bei Vergleichen der Resultate am Menschen und am Hunde stets zu beachten haben, daß außerhalb der Versuchszeit auch beim Menschen eine recht erhebliche Sekretion stattfindet, beim Hunde dagegen fast nichts abgesondert wird.

Für die Frage der Zweckmäßigkeit Schlüsse aus unsern Beobachtungen zu ziehen, halten wir für verfrüht. Die Mengen des abgesonderten lipolytischen und proteolytischen Ferments scheinen dafür, die des diastatischen Ferments dagegen zu sprechen — vorausgesetzt, daß man überhaupt die Versuche 2—4 in Vergleich setzen darf. Die Untersuchung künftiger Fälle müßte vor allen Dingen festzustellen suchen, ob überhaupt eine Gesetzmäßigkeit hier vorliegt, ob auf die gleiche Diät stets mit der Absonderung eines qualitativ und quantitativ gleichen oder ähnlichen Safts reagiert wird. Weiterhin wäre der Einfluß der Magenverdauung auf die Pankreassekretion, namentlich die Wirkung des Eintritts von Salzsäure in den Dünndarm, worüber ein orientierender Versuch von Glaebner schon vorliegt, genauer zu analysieren. Die eigenartigen Verhältnisse unseres Falls verhinderten uns leider, derartige Versuche, welche auf unserm Programm standen, auszuführen.