

# Die Doppelzuckerfermente (Lactase, Maltase, Invertin) beim menschlichen Neugeborenen und Embryo.

## I. Mitteilung.

Von

J. Ibrahim.

(Aus dem Gisela-Kinderspital in München.)  
Der Redaktion zugegangen am 4. April 1910.)

In der Ernährung des menschlichen Säuglings spielen die Disaccharide eine große Rolle. Die Frauenmilch und die Kuhmilch enthalten Milchzucker, erstere sogar in sehr beträchtlichen Mengen (ca. 7<sup>0/0</sup>). Auch werden von jeher Zuckerzusätze zu den Kuhmilchverdünnungen bei der künstlichen Ernährung empfohlen; hierzu dient außer dem Milchzucker vielfach der Rohrzucker; auch Zusätze von Maltose werden von erfahrenen Kinderärzten besonders befürwortet.

Es ist bekannt, daß die Doppelzucker mit Ausnahme der Maltose im Organismus nur verwertet werden, wenn sie vor oder während ihrer Resorption gespalten worden sind; gelangen sie als Disaccharide in die Körpersäfte, so werden sie ungenützt im Urin ausgeschieden. Die Spaltung der Doppelzucker erfolgt durch Fermente, die sich in der Schleimhaut des Dünndarms befinden und sich auch im Darmsekret nachweisen lassen. Während die Maltase auch im Blut und anderen Körpersäften (z. B. im Speichel und Pankreassaft) vorkommt, ist die Lactase, die der Milchzuckerzerlegung dient, und das Invertin (Invertase, Glukase), das den Rohrzucker spaltet, ausschließlich in der Darmschleimhaut und im Darmsaft gefunden worden. Die Existenz einer Pankreas-lactase ist nach den jüngsten Untersuchungen in Frage gestellt.

Es schien von Interesse, die Darmschleimhaut neugeborener Kinder auf das Vorhandensein der drei Fermente zu prüfen und gleichzeitig nachzuforschen, ob schon der Embryo über sie verfügt.

Systematische Untersuchungen liegen hierüber nicht vor,

und was bisher gefunden wurde, bezieht sich nur auf Neugeborene oder auf Tierembryonen. Beobachtungen an Tieren sind aber, wenn sie die ersten Lebenswochen des extrauterinen Lebens betreffen oder die Zeit vor der Geburt, durchaus nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragbar. Ist es ja doch eine längst bekannte Tatsache, daß der Reifezustand, in dem die Jungen zur Welt kommen, bei den einzelnen Tierarten ein ganz verschiedener ist und eben in der Funktion ihrer Verdauungsorgane ganz besonders zum Ausdruck kommt. So wissen wir z. B., daß die Magenschleimhaut des menschlichen Embryos schon im 5. Fötalmonat reichlich Pepsinogen enthält (Langendorff<sup>1)</sup>), daß dies Ferment beim Hund aber erst in der zweiten oder dritten Woche des extrauterinen Lebens sich einstellt. (Hammarsten,<sup>2)</sup> Gmelin<sup>3</sup>).

Ich referiere zunächst kurz die bisher erhobenen Befunde.

Lactase wurde bei reifen Neugeborenen wiederholt und mit verschiedenen Methoden nachgewiesen. Ich erwähne die Untersuchungen von Pautz und Vogel,<sup>4)</sup> Orbán<sup>5)</sup> und Weinland.<sup>6)</sup> Bei einem an *Debilitas vitae* am 4. Lebenstage verstorbenen Kinde (Frühgeburt?) konnte Orbán das Ferment nicht auffinden.

Maltase wurde nur einmal von Pautz und Vogel<sup>1)</sup> bei drei reifen Neugeborenen in der Schleimhaut des Jejunum und Ileum nachgewiesen; die positiven Befunde, die mit Pankreas und mit Dickdarmschleimhaut erzielt wurden, sind nicht beweisend, da offenbar bakterielle Wirkungen mitgespielt haben: auch der positive Befund mit Magenschleimhaut, der sich aus der Betrachtung der Tabellen entnehmen läßt, ist vielleicht auf eine solche Quelle zu beziehen, da ein Antiseptikum offenbar bei den Versuchen nicht zugesetzt worden ist.

<sup>1)</sup> O. Langendorff, Arch. f. Anat. u. Physiol., Physiolog. Abteil., 1879, S. 105 ff.

<sup>2)</sup> O. Hammarsten, Jahresber. d. Tierchemie, 1875, Bd. V. S. 164.

<sup>3)</sup> W. Gmelin, Pflügers Archiv, 1902, Bd. XC, S. 591.

<sup>4)</sup> W. Pautz und J. Vogel, Zeitschrift f. Biolog., 1895, Bd. XXXII, S. 304.

<sup>5)</sup> R. Orbán, Prager med. Wochenschr., 1899, S. 427.

<sup>6)</sup> E. Weinland, Zeitschrift f. Biologie, 1899, Bd. XXXVIII, S. 35.

Invertin endlich wurde von Miura<sup>1)</sup> in der Dünndarmschleimhaut reifer Neugeborener aufgefunden.

Über Doppelzuckerfermente bei Tierföten liegen verschiedene Mitteilungen vor, von Bierry<sup>2)</sup> und seinen Mitarbeitern, von Frouin und Thomas,<sup>3)</sup> von L. B. Mendel und Mitchell.<sup>4)</sup>

Plimmer<sup>5)</sup> stellte fest, daß bei Ratten die Lactase noch 2 Tage vor der Geburt fehlt und sich erst 12 Stunden vor der Geburt in der Darmschleimhaut nachweisen läßt.

O. Cohnheim<sup>6)</sup> hat das Vorhandensein von Invertin bei kleinen Katzen- und Hundeembryonen konstatiert und gibt an, daß das Invertin bei diesen Tieren das erste überhaupt auftretende Verdauungsferment ist, wogegen Mendel und Mitchell<sup>4)</sup> Invertin selbst bei ziemlich großen Schweineföten vermißten.

Von den im folgenden mitgeteilten Versuchen wurde ein Teil in seinen Ergebnissen von mir<sup>7)</sup> auf der 25. Tagung der Gesellschaft für Kinderheilkunde in Cöln vorgetragen. Seither hat sich auch R. Schoenberner<sup>8)</sup> mit dem Nachweis der Doppelzuckerfermente im Meconium befaßt.

Bei meinen Untersuchungen habe ich folgendes Verfahren angewandt. Neugeborenen Kindern bzw. Embryonen, die in oder nach der Geburt abgestorben waren, wurde möglichst bald nach dem Tode (in der Regel innerhalb der ersten 12—24 Stunden) der Dünndarm in situ abgebunden und dann herausgenommen.

Meist waren die Kinder kurz nach dem Tod auf Eis gelegt und so bis zur Sektion konserviert worden. Der Inhalt des Darmes wurde durch Ausstreifen entleert und meist in gleicher Weise wie die Darmschleimhaut selbst weiter unter-

<sup>1)</sup> K. Miura, Zeitschrift f. Biologie, 1895, Bd. XXXII, S. 266.

<sup>2)</sup> Bierry und Salazar, C. R. Soc. Biol., 1904, Bd. LVI, S. 181.

<sup>3)</sup> Frouin et Thomas, C. R. Soc. Biol., 1907, S. 52.

<sup>4)</sup> Lafayette B. Mendel und H. Mitchell, Americ. Journ. of Physiol., 1906—08, Bd. XX, S. 81.

<sup>5)</sup> A. Plimmer, Journal of Physiol., 1906—07, Bd. XXXV, S. 31.

<sup>6)</sup> O. Cohnheim, Die Physiologie der Verdauung und Ernährung, Berlin und Wien 1908, S. 91.

<sup>7)</sup> J. Ibrahim, Verh. d. Gesellsch. f. Kinderheilk., 1908, S. 21.

<sup>8)</sup> R. Schoenberner, Zur Kenntnis der Meconiumfermente. I.-D. München 1909.

sucht. Der Darm wurde aufgeschnitten, auf Glasplatten ausgebreitet, und die Schleimhaut mit einem stumpfen Scalpell abgeschabt. Diese Schleimhaut, bei kleinen Embryonen eventuell der ganze ausgestreifte Darm, wurde mit Quarzsand unter allmählichem Zusatz von destilliertem Wasser (etwa die 5—10fache Menge) zu feinstem Brei zerrieben. Dieser Brei wurde entweder direkt zu den Versuchen benützt oder er wurde mitunter einige Tage mit reichlichem Toluolzusatz bei Zimmertemperatur stehen gelassen, ehe die Versuche angesetzt wurden. Stets wurden Kontrollen mit gekochtem Organbrei mitangesetzt. Bei den Invertinproben wurde außerdem in der Regel vor Einstellen der mit den Organextrakten versetzten Rohrzuckerlösungen eine Trommersche Probe gemacht, die (wie sämtliche Kontrollen) stets negativ ausfiel.

Mehrfach wurde der Dünndarm vor dem Aufschneiden in zwei oder auch drei gleiche Teile zerlegt und die einzelnen Teile, sowie deren Inhalt getrennt untersucht.

Auf Lactase wurde nach dem Verfahren von Orbán<sup>1)</sup> geprüft. Einige Kubikzentimeter des Darmextrakts wurden mit 50 ccm einer 6%igen Milchzuckerlösung unter Zusatz überschüssigen Chloroforms 17—25 h, gelegentlich auch länger, gut verkorkt in den Brutschrank (37—38°) gebracht, dann wurde das Eiweiß durch frisch gefälltes Bleihydroxyd gefällt (Zusatz von 2 ccm Natronlauge (15%) und 8—10 ccm kalt gesättigter Bleiacetatlösung.) Nunmehr wurde filtriert, mit verdünnter Essigsäure neutralisiert bzw. leicht angesäuert, etwa überschüssiges Blei durch eine konzentrierte Natriumsulfatlösung (10%) ausgefällt und filtriert. — 20 ccm des Filtrats dienten zum Zuckernachweis. Es wurde ein frisch hergestelltes Gemisch von salzsaurem Phenylhydrazin und Natriumacetat (im Gewichtsverhältnis 2 : 3) im Überschuß zugefügt, filtriert und das Filtrat 2 Stunden im kochenden Wasserbad gehalten.

War eine Spaltung des Milchzuckers erfolgt, so schied sich in der Hitze, in der Regel vor Ablauf einer Stunde, unlösliches Glukosazon aus, das sich außer durch seine Unlöslichkeit im kochenden Wasser durch seine typische, mikro-

<sup>1)</sup> R. Orbán, l. c. S. 428.

skopische Krystallform identifizieren ließ. Mitunter bildete sich nur ein geringer Osazonniederschlag in der Hitze, der dann ganz atypische Kugel- bzw. Stechapfelformen unter dem Mikroskop aufwies. Solche Resultate wurden nicht als positive bezeichnet. Von Schmelzpunktbestimmungen wurde Abstand genommen: denn bei ausgiebiger Spaltung war das Resultat ein durchaus eindeutiges: bei den zweifelhaften Fällen aber war die Menge des gebildeten heißwasserunlöslichen Osazons so gering, daß sie bei der gelegentlich versuchten Trennung von dem massenhaft gebildeten Lactosazon bzw. beim Versuch des Umkrystallisierens verloren ging. Auch die Anwesenheit des mit dem Dextrosazon gleichzeitig ausfallenden Galaktosazons läßt, wie schon Plimmer<sup>1)</sup> hervorhebt, die Schmelzpunktidentifizierung für Versuche dieser Art ungeeignet erscheinen.

Die Prüfung auf Maltase geschah genau in der gleichen Weise: nur wurden zu jedem Versuch je 50 ccm einer 4%igen Maltoselösung (Kahlbaum) benützt. Die Resultate waren hier (mit einer einzigen Ausnahme) stets eindeutig.

Zum Invertinnachweis dienten je 20—50 ccm einer 6%igen Rohrzuckerlösung, die mit den Darmextrakten versetzt und unter Toluolzusatz im Brutschrank gehalten wurden. Die Spaltung des Rohrzuckers wurde durch den positiven Ausfall der Trommerschen Probe erkannt.

Die Resultate meiner Untersuchungen habe ich in der nebenstehenden Tabelle zusammengefaßt. Wo sich keine besonderen Angaben finden, wurde der frische Organbrei mit den Zuckerlösungen angesetzt. Auf eine Aufzählung der Kontrollversuche wurde verzichtet, da sie stets negativ ausfielen.

Die Untersuchungen brachten ein recht überraschendes Ergebnis. A priori wäre man geneigt, anzunehmen, daß die Lactase, die zur Verwertung der physiologischen Nahrung des Neugeborenen, der Muttermilch, unentbehrlich ist, auch das erste nachweisbare Doppelzuckerferment beim Embryo wäre; es ist aber gerade das Gegenteil der Fall. Die Lactase fehlt bei kleinen Embryonen, die über Maltase und Invertin verfügen.

<sup>1)</sup> A. Plimmer, Journ. of Physiol., 1906, Bd. XXXIV, S. 102.

Nr.	Ausgangs- material	Kör- per- länge in cm	Kör- per- ge- wicht in g	Tem- peral- um- fang in cm	Wie viel Stunden nach dem Tod seziert?	Untersuchungs- objekt	Datum des Versuchs	Invertin	Maltase	Lactase	Bemerkungen	
								Ver- suchs- dauer in Std.	Ver- suchs- dauer in Std.	Ver- suchs- dauer in Std.		
1.	Embryo aus dem 2. Monat	2,5	—	—	14	der ganze Embryo zerrieben	4. IX. 08	26	0	—		
2.	Embryo aus dem 4. Monat (Anfang)	12,5	34	—	ca. 16	Darm mit Inhalt	14. I. 10	—	—	—		
3.	Embryo aus dem 4. Monat (Ende)	20	150	14	11 1/2	Darm	18. VIII. 08	22	+	—	O-azone mikroskopisch nicht identifizierbar.	
						Darminhalt	„	14	+	—		
4.	Embryo aus dem 5. Monat	25	270	16	8 1/2	Darm	13. X. 09	14	+	—		
						Darminhalt	„	14	+	—		
5.	Embryo aus dem 5. Monat	27	370	—	32	Darm	8. X. 09	15	+	—	12 Stunden nach dem Tod auf Eis gelegt.	
						Darminhalt	„	15	+	—		
6.	Embryo aus dem 6. Monat	27	390	—	31 1/2	Dünndarm	6. VIII. 08	23	+	23 1/2	3 Stunden nach dem Tod auf Eis gelegt.	
						Dünndarminhalt	„	23	+	23 1/2	0	
7.	Embryo aus dem 6. Monat	30	400	18	14 1/2	Dünndarm	23. VII. 08	23 1/2	+	23 1/2	0	
						Dünndarminhalt	„	23 1/2	+	23	0	
8.	Embryo aus dem 6. Monat	30	750	—	1/4	„	8. IX. 09	22	+	42	—	hatte 17 Std. gelebt.
9.	Embryo aus dem 6. Monat	31	550	—	4	„	3. IV. 09	16	+	36	—	
10.	Embryo aus dem 6. Monat	31	800	—	15	Dünndarm	22. VIII. 08	19 1/2	+	22 1/2	22	0
						Dünndarminhalt	„	19 1/2	+	22 1/2	23	0
11.	Embryo aus dem 7. Monat	35	590	—	13	„	10. VI. 09	15	+	60	(8)	?

O-azone bei d. Lactase-  
probe mikroskopisch  
nicht sicher  
identifizierbar.

Fortsetzung.

Nr.	Ausgangs- material	Kör- per- länge in cm	Kör- per- ge- wicht in g	Tem- poral- umfang in cm	Wie viel Stunden nach dem Tod sezirt?	Untersuchungs- objekt	Datum des Versuchs	Invertin Ver- suchs- sul- tat in Std.	Maltase Ver- suchs- sul- tat in Std.	Lactase Ver- suchs- sul- tat in Std.	Bemerkungen
12.	Embryo aus dem 7. Monat	36	820	21	13 <sup>1</sup> / <sub>4</sub>	Oberer Dünndarm Inhalt des oberen Dünndarms Unterer Dünndarm Inhalt des unteren Dünndarms Inhalt des Dickdarms	19. VII. 08 , , , , ,	24 24 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> 24 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> 23 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> 23 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	24 24 24 24 —	17 17 17 <sup>1</sup> / <sub>4</sub> — —	12 Std. extrahiert 12 „ 12 „ 12 „ 7 Std. nach dem Tod auf Eis gelegt.
13.	Embryo aus dem 8. Monat	40	700	27	14 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	Dünndarminhalt	28. VI. 09	13	84	—	5 Tage extrahiert.
14.	Frühgeburt aus dem 8. Monat	—	1300	—	—	Dünndarmschleim- haut Dünndarmschleimh.	4. VIII. 09 8.	— —	— 42	— —	9 „ 12 „
15.	Frühgeburt aus dem 8. Monat	42	1700	29	10	Dünndarmschleimh.	28. VI. 08	—	20	23 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	2 Std. gelebt; 3 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> Std. nach dem Tod auf Eis gelegt.
16.	Frühgeburt aus dem 8. Monat	43	1600	30	23	Duodenalinhalt	4. VII. 09	18 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	—	—	9 Tage extrahiert.
17.	Frühgeburt aus dem 9. Monat	46	2130	29	2 <sup>3</sup> / <sub>4</sub>	Schleimhaut des oberen Dünndarms Schl. d. unter. Dünnd.	28. VI. 08 ,	— —	24 —	24 —	9 „ 9 „
18.	Frühgeburt aus dem 9. Monat	47	2050	31	10	Inhalt des unteren Dünndarms	12. VIII. 08	—	—	24	?
19.	Frühgeburt aus dem 9. Monat	48	2320	33	1 <sup>3</sup> / <sub>4</sub>	Schleimhaut des oberen Dünndarms Schl. d. unter. Dünnd. Dünndarmschleim- haut	28. VI. 08 ,	— —	— 24	— 24	Atypische Osazone.
20.	Frühgeburt im 9. Monat	—	2450	—	—		30. III. 09	13	36	—	

Nr.	Ausgangsmaterial	Körperlänge in cm	Körpergewicht in g	Temperaturumfang in cm	Wie viel Stunden nach dem Fodeseziert?	Untersuchungsobjekt	Datum des Versuchs	Invertin		Maltase		Lactase		Bemerkungen
								Verdauerdauer in Std.	Reaktivität	Verdauerdauer in Std.	Reaktivität	Verdauerdauer in Std.	Reaktivität	
21.	Neugeborenes	49	2770	33	11	Schleimhaut des oberen Dünndarms	3. VII. 08	20	+	24	+	24	+	Die Invertinproben nach 2 Tagen Extraktion am 5. VII., die Maltaseproben nach 4 Tagen Extraktion am 7. VII. angesetzt.
						Inhalt d. oberen Dünndarms		20	+	24	+	24	+	
						Schleimh. d. unteren		20	+	24	+	48	+	
						Inhalt des		20	+	24	+	24	+	
						» » Dickdarms		20	+	24	+	24	?	
22.	Neugeborenes	50	2650	32	ca. 24	d. oberen Duodenums	8. VII. 09	9	+	—	—	—	—	Atypische Osazone.
23.	»	53	2800	34	3 1/2	Schleimhaut des	7. IX. 08	—	—	23 1/2	+	—	—	
						» d. oberen Dünndarms		—	—	—	—	20 1/2	+	
						» » mittleren		—	—	—	—	20 1/2	?	
						» » unteren		—	—	—	—	20 1/2	?	
						Inhalt » oberen		—	—	—	—	20 1/2	+	
						Inhalt des Dickdarms		—	—	—	—	20 1/2	0	
24.	Neugeborenes	54	3300	35	13 1/2	Schleimhaut des oberen Dünndarms	11. VII. 08	19	+	22	+	21	+	1 Tag extrahiert. Maltaseproben am 13. VII. nach 3 tägiger Extraktion angesetzt.
						» » mittleren		19 1/2	+	24 1/2	+	21	+	
						» » unteren		—	—	24	+	21	+	
						Inhalt » oberen		18 1/2	+	24	+	21	+	
						» » unteren		20	+	—	—	21	+	
25.	Neugeborenes	56	4550	38	23	» » oberen Duodenums	23. VII. 09	18	+	25	+	—	—	7 Std. nach dem Tod auf Eis gelegt.



Der kleinste Embryo, bei dem Lactase vorhanden zu sein schien (Nr. 11), stammte aus dem 7. Monat, war 35 cm lang und 590 g schwer; doch war das Resultat fraglich, da sich nur sehr geringe Mengen atypischer Osazone in der Hitze ausgeschieden hatten, obwohl die Versuchsdauer 60 Stunden betragen hatte. Völlig negativ fielen aber die Versuche bei zwei älteren Föten aus dem 7. und 8. Monat aus (42 bzw. 46 cm). Hier war nicht der frische Organbrei zum Versuch verwandt worden, sondern Extrakte, die 12 bzw. 9 Tage gestanden hatten. Die Maltaseproben mit diesen Extrakten fielen positiv aus; gleichwohl muß zugegeben werden, daß hier eine Fehlerquelle vorliegen könnte.<sup>1)</sup> — Bei einem Fötus aus dem 9. Monat (Nr. 19) von 48 cm Länge blieb die Probe wieder fraglich, während sie bei einem etwas jüngeren Fötus (Nr. 18) von 47 cm Länge sicher positiv ausgefallen war.

Bei allen drei Neugeborenen war Lactase deutlich nachzuweisen.

Es scheint aus diesen Untersuchungen hervorzugehen, daß die Lactase eines der letzten Verdauungsfermente ist, die beim menschlichen Embryo auftreten, vielleicht sogar das letzte. Mit der Plimmerschen Feststellung, daß die Lactase bei der Ratte erst am Tag vor der Geburt gefunden wird, vorher aber fehlt, stimmte diese Beobachtung gut überein.

Über die Verteilung der Lactase in den einzelnen Dünndarmabschnitten läßt sich auf Grund meiner Versuche nur sagen, daß die Probe in der Regel im ersten Drittel oder der oberen Hälfte stärker positiv ausfiel; sie war z. B. im Fall Nr. 23 im oberen Drittel deutlich positiv, während sie im mittleren und unteren Abschnitt fraglich blieb. Diese Befunde stehen im Gegensatz zu der einen Beobachtung von Orbán,<sup>2)</sup> der die Lactase im oberen Dünndarm vermißte, während sie im mittleren und unteren Dünndarm vorhanden war. Sie stimmen da-

<sup>1)</sup> Wejnland (l. c. S. 43) gibt an, daß die Darmlactase erheblich länger wirksam bleibt. Er hat beobachtet, daß ein mit Chloroformwasser hergestellter Extrakt der Dünndarmschleimhaut vom Kalb seine Wirksamkeit vom 14. I. bis 10. III. behalten hatte.

<sup>2)</sup> R. Orbán, l. c. S. 442.

gegen gut zu den Befunden von Pautz und Vogel<sup>1)</sup> und Weinland<sup>2)</sup> am neugeborenen Kinde. Aus den Tabellen dieser Autoren ergibt sich auch eine stärkere bzw. ausschließliche Wirkung der Schleimhaut des oberen Dünndarms. Bei den Kindern, in deren Darmschleimhaut Lactase gefunden wurde, war sie auch im Darminhalt vorhanden; meist fiel sogar hier die Probe noch stärker aus. Die Lactase im Meconium ist wohl mit Sicherheit als ein Sekret der Darmschleimhaut aufzufassen und ebenso wie das hier enthaltene Invertin ein Beweis dafür, daß die Verdauungsorgane des Fötus bereits sezernieren. Im Dickdarminhalt war die Lactase übrigens spärlicher vorhanden oder fehlte ganz; auch Schoenberner<sup>3)</sup> konnte die gleiche Beobachtung machen.

Die Maltase konnte schon in erheblich früheren Perioden des Embryonallebens in der Darmschleimhaut und im Darminhalt aufgefunden werden. Der jüngste Embryo, bei dem sie sich mit Sicherheit nachweisen ließ (Nr. 6), stammte aus dem 6. Monat, war 27 cm lang und 390 g schwer; doch war das Resultat auch noch bei dem viel kleineren Embryo (Nr. 3) aus dem 4. Monat (20 cm, 150 g) mit großer Wahrscheinlichkeit als positiv anzusprechen. Die im kochenden Wasser unlöslichen Osazone waren nur in ihrer Krystallform nicht ganz typisch für Glukosazon gewesen. Jedenfalls kann wohl als erwiesen gelten, daß die Maltase sich schon sehr früh einstellt, erheblich früher als die Lactase.

Das Invertin endlich fand sich nicht nur in sämtlichen Embryonen, bei denen die Lactase- und Maltaseproben positiv ausfielen, sondern auch noch bei einem erheblich kleineren Embryo aus dem Anfang des 4. Monats von 12,5 cm Länge und 34 g Gewicht. Eine Maltaseprobe war bei diesem Embryo unterblieben, da ja schon bei dem erheblich größeren Embryo (Nr. 3) von 20 cm Länge die Probe fraglich geblieben war. Die Invertinprobe fiel schon nach 12 Stunden kräftig positiv aus. Außer dem Invertin wäre bei diesem Fötus nach meinen

<sup>1)</sup> W. Pautz und J. Vogel, l. c. S. 307.

<sup>2)</sup> E. Weinland, l. c.

<sup>3)</sup> R. Schoenberner, l. c. S. 19.

früheren Untersuchungen nur eventuell noch ein diastatisches Ferment in der Parotis zu erwarten gewesen. Es wurde auch eine solche Probe mit 2% Stärkemehllösung angesetzt; sie war nach 20<sup>h</sup> negativ; nach 36<sup>h</sup> schien eben eine Spur von Reduktion bei der Trommerschen Probe vorhanden zu sein.

Es scheint also die Cohnheimsche Feststellung auch für den menschlichen Embryo zuzutreffen, daß das Invertin das erste nachweisbare Verdauungsferment ist. — Wie aus Nr. 1 der Tabelle ersichtlich ist, hatte ich Gelegenheit, auch einen ganz kleinen Embryo von 2,5 cm Länge zu untersuchen; er wurde in toto mit Quarzsand zerrieben und auf Invertin, Maltase und Diastase untersucht. Es blieben aber sämtliche Proben (nach 26<sup>h</sup>) negativ.

Über die Verteilung der Maltase und des Invertins in den einzelnen Darmabschnitten vermag ich nichts auszusagen. In der Regel fanden sich alle Abschnitte wirksam. Nur in einem Fall (Nr. 12) fiel die Maltaseprobe mit der Schleimhaut des unteren Dünndarms negativ aus; während sie im oberen Dünndarm positiv war. In einigen Versuchen wurde geprüft, ob das Duodenum bereits Maltase und Invertin produziert. Diese Versuche fielen positiv aus. Auch Miura<sup>1)</sup> fand das Invertin bei Neugeborenen schon in der Schleimhaut des Duodenums.

Der Inhalt des Dickdarms enthielt in allen Fällen, bei denen er untersucht wurde, kräftig wirksame Maltase und Invertase, was im Gegensatz zu den geringen Lactasebefunden noch besonders erwähnt sei.

Vom teleologischen Standpunkt aus bildet das zeitliche Auftreten der drei Doppelzuckerfermente im menschlichen Fötalleben ein Rätsel. Das für die Verwertung der physiologischen Nahrung notwendige Ferment erscheint zuletzt; die Maltase könnte ja möglicherweise im Glykogenstoffwechsel eine Rolle spielen; dem Invertin aber, das zuerst und in so frühen Stadien des Embryonallebens erscheint, vermögen wir für den physiologisch ernährten Neugeborenen nach dem heutigen Stande unseres Wissens überhaupt keine Bedeutung beizumessen, da

<sup>1)</sup> K. Miura, l. c. S. 276.

uns auch nicht bekannt ist, welche Aufgabe ihm etwa im intermediären Stoffwechsel zufallen könnte. Die merkwürdige Tatsache wird sich wohl auch sicher nicht durch teleologische Spekulationen begründen lassen; auch die Wahrscheinlichkeit, dafür eine Erklärung auf phylogenetischem bzw. vergleichend physiologischem Gebiet zu finden, scheint mir nicht sehr groß zu sein.

Es liegt nahe, zu erwägen, ob aus den erhobenen Befunden sich nicht auch praktisch wichtige Folgerungen ergeben. Für kleine Frühgeburten pflegen wir als geeignetste Nahrung die Muttermilch zu wählen, die bekanntlich sehr viel (ca. 7%) Milchzucker enthält. Frühgeburten, die wir als lebensfähig betrachten, fallen aber z. T. noch in die Fötalperiode, in der ich die Lactase mit der Orbánschen Methode nicht nachweisen konnte. Aprioristische Spekulationen dürften auch hier nicht sehr angebracht sein; denn empirisch steht die Tatsache fest, daß es häufig gelingt, solche Frühgeburten mit Frauenmilch groß zu ziehen. Es wäre denkbar, daß sehr geringe Lactasemengen sich dem Nachweis durch die Orbánsche Methode entziehen. Es wäre ferner nicht nur denkbar, sondern sogar wahrscheinlich, daß das fehlende Ferment sich bei den kleinen Frühgeborenen einstellt, sobald sie mit Milch ernährt werden. Gerade für den Milchzucker ist eine solche Anpassungsfähigkeit des Organismus durch die bekannten Untersuchungen von Weinland<sup>1)</sup> erwiesen.

Das Fehlen der Lactase in der Darmschleimhaut und im Darminhalt frühgeborener Kinder müßte sich klinisch in doppelter Richtung äußern. Es ist durch Orbán,<sup>2)</sup> sowie durch Langstein und Steinitz<sup>3)</sup> gezeigt worden, daß in den Fäces der Säuglinge regelmäßig Lactase enthalten ist und durch die Orbánsche Methode nachgewiesen werden kann. Selbst bei verdauungsranken Kindern ist Langstein und Steinitz<sup>3)</sup> dieser Nachweis stets geglückt. Es wäre zu erwarten, daß in

<sup>1)</sup> E. Weinland, l. c.

<sup>2)</sup> R. Orbán, l. c.

<sup>3)</sup> L. Langstein und F. Steinitz. Hofmeisters Beiträge. 1906, Bd. VII, H. 6.

den ersten Entleerungen kleiner Frühgeburten die Lactase fehlt. (Im erstentleerten Meconium dürfte sie nach meinen obigen Befunden auch bei älteren Frühgeburten bzw. Neugeborenen öfter fehlen.)

Es ist aber ferner zu erwarten, daß im Urin kleinerer Frühgeburten, die mit Milch, speziell mit Frauenmilch ernährt werden, Milchzucker ausgeschieden wird; denn wenn auch ein Teil des Milchzuckers im Darmkanal eventuell vergoren werden mag, so müßte doch wohl ein Teil ungespalten resorbiert werden und im Urin wiedererscheinen; das wäre wenigstens in den ersten Lebenstagen zu erwarten, bis es zu einer reichlicheren Lactaseproduktion gekommen wäre.

Ich hatte Gelegenheit, mich in einem einschlägigen Fall von der Richtigkeit dieser Erwägungen zu überzeugen.

Am 9. XII. 08 wurde ein frühgeborener Knabe aus dem 8. Monat, Ludwig Gm., 1 Stunde nach der Geburt ins Spital aufgenommen. Die Länge betrug 42 cm, das Gewicht 1670 g. Er war also in dem Alter, in dem die Lactasebefunde nach den Leichenuntersuchungen negativ ausfallen konnten.

Das Kind erhielt als Nahrung lediglich abgedrückte Frauenmilch, auf 8 Mahlzeiten innerhalb 24 Stunden verteilt (am 9. XII. nur einmal 10 g) am 10. XII. 80 g, am 11. XII. 70 g, am 12. XII. 110 g.

Am 11. XII. zeigten sich die ersten Milchbröckel im Stuhl; am 13. XII. gelang es, einen goldgelben, etwas schleimdurchmengten Stuhl morgens 5 Uhr bei der Entleerung aufzufangen; er wurde sofort in eine Schale gebracht, kühlgestellt, um 6<sup>1</sup>/<sub>4</sub> Uhr mit 100 ccm Wasser versetzt, die eine Hälfte gekocht, die andere Hälfte ungekocht, mit je 3 g Milchzucker versetzt und nach Chloroformzusatz 25 Stunden in den Brutschrank (37—38°) gebracht. Die weitere Verarbeitung erfolgte wie bei allen Lactaseproben. Das Ergebnis war negativ.

Es gelang erst wieder nach ein paar Tagen, frischen Stuhl zu gewinnen. Hier fiel die Lactaseprobe positiv aus.

Läßt sich hieraus auch nicht sicher schließen, daß in den ersten Lebenstagen gar keine Lactase vorhanden war, so kann man doch wohl folgern, daß nur geringe Mengen des Ferments

sezerniert wurden, vielleicht auch, daß die Fermentmengen unter der Milchfütterung rasch zunahmen.

Der Urin des Kindes wurde in den ersten Lebenstagen mehrmals auf Zucker untersucht. Die Trommersche Probe fiel stets negativ aus: die Phenylhydrazinprobe wies jedoch mehrmals Zucker nach. In der Kälte schieden sich Osazone aus, deren mikroskopische Identifizierung nicht ganz sicher gelang. Die Menge der gebildeten Osazone war nur spärlich, so daß zwar sicher steht, daß Zucker, wahrscheinlich Milchzucker ausgeschieden wurde, daß aber doch nur der geringste Teil des in der Frauenmilch zugeführten Milchzuckers ungespalten resorbiert worden war.

Die Entwicklung des Kindes ging befriedigend vonstatten: 5 Wochen wurde es ausschließlich mit Frauenmilch ernährt und wog am Ende der 5. Woche 1760 g. Dann wurde es im Verlauf der nächsten 6 Wochen langsam auf Rahmmischungen abgestellt, und 13 Wochen alt mit einem Gewicht von 2770 g bei einer Zweidrittelmilchernährung entlassen.

Von ähnlichen Erwägungen ausgehend, hat kürzlich Nothmann<sup>1)</sup> bei einer größeren Anzahl von frühgeborenen Kindern die Entleerungen auf ihren Lactasegehalt und den Urin auf das Vorhandensein von Milchzucker geprüft. Er hat genau analoge Befunde erheben können. Bei Kindern, die bereits eine Reihe von Tagen oder Wochen gelebt hatten und mit Frauenmilch ernährt worden waren, fand sich stets Lactase im Stuhl: zweimal wurde das Ferment auch im Meconium gefunden (es ist nicht mitgeteilt, ob in den ersten Meconiumentleerungen) und zwar bei ziemlich kleinen Frühgeburten aus dem 8. Monat (42 cm Länge, 1350 bezw. 1750 g).

Dagegen vermißte Nothmann das Ferment bei zwei anderen, etwas kleineren Kindern aus dem 7. bzw. 8. Monat (35 cm und 1900 g bzw. 40 cm und 1100 g) noch am 6. bzw. 5. Lebenstage in einem Stuhl, der mit Bestimmtheit aus einer Zeit stammte, wo nicht nur Milch bereits verabfolgt war, sondern deren Reste in den Fäces bereits ausgeschieden wurden: das

<sup>1)</sup> H. Nothmann, Monatschr. f. Kinderheilk., 1909, Bd. VIII, Nr. 7.

Ferment stellte sich wie bei meinem Fall, im Verlauf der nächsten Tage ein.

Auch im Urin dieser Kinder konnte Nothmann Milchzucker mit der Osazonprobe nachweisen und zwar nicht nur in den ersten Lebenstagen, sondern auch noch nach Wochen und Monaten, sogar bei frühgeborenen Kindern, die von vornherein Lactase im Stuhl ausgeschieden hatten und sich befriedigend körperlich entwickelten. Der gleichzeitige Nachweis von Lactase im Stuhl und von Milchzuckerausscheidung im Urin, dem bei verdauungskranken Säuglingen auch Langstein und Steinitz<sup>1)</sup> begegnet sind, hat z. Z. wohl noch keine befriedigende Erklärung gefunden. Ich möchte mich an dieser Stelle mit der bloßen Erwähnung der Nothmannschen Befunde begnügen, ohne auf die Erklärungsmöglichkeiten einzugehen.

Aus der klinischen Beobachtung meines Falles und den Nothmannschen Frühgeburten läßt sich jedenfalls nicht der Schluß ableiten, daß die Lactosurie für diese Kinder irgend einen Nachteil mit sich brachte; es wäre also verkehrt, aus diesen Beobachtungen folgern zu wollen, daß die Frauenmilch keine geeignete Nahrung für diese Kinder darstellt, oder daß die Milch so beschränkt werden müsse, daß keine Lactosurie zustande kommt. Ist doch wahrscheinlich gerade die Milchdarreichung bzw. die Milchsteigerung die wirksamste Anregung zur gesteigerten Lactaseproduktion. Diese Annahme wird auch durch einige von Nothmann mitgeteilte, speziell darauf gerichtete Beobachtungen nahe gelegt.

Anders liegt die Frage nach dem zweckmäßigsten Zuckerzusatz bei künstlicher Ernährung kleiner Frühgeburten mit Kuhmilchverdünnungen. Hier glaube ich wohl, daß man aus meinen Befunden die praktische Konsequenz ziehen darf, daß in den ersten Lebenstagen oder Wochen ein Zusatz von Milchzucker weniger zweckmäßig ist als die Beigabe eines anderen Doppelzuckers; erfahrungsgemäß wirken größere Rohrzuckermengen aus anderen Gründen oft nicht günstig, dagegen scheint die Maltose in Form eines zweckmäßigen Präparates theoretisch

<sup>1)</sup> L. Langstein und F. Steinitz, l. c.

für die künstliche Ernährung dieser Kinder in der ersten Zeit der geeignetste Zusatz. Praktische günstige Erfahrungen, die ich bei der Ernährung frühgeborener Kinder z. B. mit dem Soxhletschen Nährzucker, einem Gemisch aus gleichen Teilen Dextrin und Maltose, machen konnte, lassen sich in gleichem Sinne verwerten. Ein abschließendes Urteil hierüber wäre natürlich nur auf Grund einer größeren Reihe vergleichender Ernährungsversuche zu fällen, die schon aus äußeren Gründen recht schwer ganz gleichartig gestaltet werden können. Jedenfalls dürfte zur Anregung der Lactaseproduktion der in der zugeführten Kuhmilch enthaltene Milchzucker vollauf genügen.

Zum Schluß seien noch eine Reihe von Untersuchungen kurz erwähnt, die ich angestellt habe, um zu prüfen, ob die Doppelzuckerfermente außer im Dünndarm auch noch in anderen Teilen des Verdauungstraktus beim Neugeborenen vorkommen.

Zunächst lag es nahe, die Fermente auch in der Dickdarmschleimhaut zu suchen. Ich habe eine größere Zahl positiver Befunde für Maltase oder Invertin erheben können, in anderen Fällen fielen die Proben negativ aus; Lactase habe ich nie nachweisen können. Es ist hier eine Tatsache zu berücksichtigen, die den Wert der positiven Befunde etwas in Frage stellt, nämlich der Fermentgehalt des Meconiums, das gerade an der Dickdarmschleimhaut sehr zäh anhaftet. Ich habe diese Fehlerquelle nicht genügend beachtet und werde vielleicht noch Gelegenheit finden, die Frage mit erhöhter Sorgfalt nachzuprüfen. Auch aus den Tabellen von Miura<sup>1)</sup> und von Pautz und Vogel<sup>2)</sup> kann man ersehen, daß diese Autoren wechselnde bzw. wenig verwertbare Befunde über Maltase und Invertin in der Dickdarmschleimhaut zu verzeichnen hatten.

Mehrmals habe ich die Speicheldrüsen neugeborener Kinder auf Invertin, Maltase und Lactase geprüft, stets mit negativem Befund; das verwandte Material ist vielleicht zu gering gewesen, da meist nebeneinander auf zwei oder drei Fermente gefahndet wurde. Es wäre also wenigstens in bezug

<sup>1)</sup> K. Miura, l. c. S. 276.

<sup>2)</sup> W. Pautz und J. Vogel, l. c. S. 306.



auf die Maltase noch in geeigneterer Weise nachzuprüfen, ehe man bestimmt behaupten dürfte, daß sie fehlt.

In bezug auf die Maltase ist bei der Untersuchung blutreicher Organe eine Fehlerquelle nicht außer acht zu lassen, das ist eben der Blutgehalt der Organe. Ich habe mehrmals (nicht immer) mit dem Pankreasbrei bzw. Pankreasextrakt neugeborener Kinder positive Maltaseproben erhalten, mehrmals auch mit dem Pankreasextrakt älterer Säuglinge. Ich vermag nicht sicher auszuschließen, daß der Blutgehalt der Organe an dem positiven Resultat beteiligt war. Mehrmals habe ich als Kontrollorgan gleichzeitig die Thymusdrüse untersucht, die ja erheblich blutreicher zu sein pflegt als das Pankreas. Die Befunde waren meist negativ, in einem Fall bei einem kräftigen Neugeborenen und Verwendung der ganzen Thymusdrüse zum Extrakt fiel aber die Maltaseprobe positiv aus. — Invertin und Lactase habe ich sowohl in der Thymus wie im Pankreas stets vermischt. Das Fehlen einer Pankreaslactase beim menschlichen Neugeborenen habe ich gemeinsam mit Kaumheimer<sup>1)</sup> auch noch mit der Plimmerschen<sup>2)</sup> Methode des Lactasenachweises darzutun vermocht.

Es sei auch noch erwähnt, daß ich in der Magenschleimhaut neugeborener Kinder die Doppelzuckerfermente gesucht habe, aber, wie zu erwarten war, mit negativem Erfolg. Der positive Maltasebefund von Pautz und Vogel<sup>3)</sup> ist aus den auf S. 20 angeführten Gründen nicht ganz beweisend.

Als Ergebnis der vorliegenden Untersuchungen läßt sich kurz zusammenfassend behaupten:

1. Lactase, Maltase und Invertin sind beim neugeborenen Menschen stets in der Dünndarmschleimhaut und im gesamten Darminhalt vorhanden. Im Dickdarminhalt findet sich zuweilen wenig oder keine Lactase.

2. Von den drei Fermenten tritt das Invertin im

<sup>1)</sup> J. Ibrahim und L. Kaumheimer, Diese Zeitschrift, 1909, Bd. LXII, S. 287.

<sup>2)</sup> A. Plimmer, Journ. of Physiol., 1906, Bd. XXXIV, S. 96.

<sup>3)</sup> W. Pautz und J. Vogel, l. c. S. 306.

menschlichen Embryonalleben zuerst auf. Es ist schon im Anfang des 4. Monats vorhanden und wahrscheinlich das erste Verdauungsferment, das überhaupt nachgewiesen werden kann; es fehlt noch im 2. Monat.

3. Die Maltase erscheint erheblich früher als die Lactase, ist wahrscheinlich schon am Ende des 4. Monats des Fötallebens vorhanden.

4. Die Lactase ist das letzte Doppelzuckerferment, das im Verlauf des Embryonallebens sich einstellt, wahrscheinlich das letzte Ferment, das überhaupt in der Fötalentwicklung gebildet wird. Sie scheint noch bei Frühgeburten im 8. Monat, die im allgemeinen als lebensfähig gelten, fehlen zu können bzw. nur in sehr geringen Mengen vorhanden zu sein. Bei kleinen lebenden Frühgeburten kann die Lactase in den ersten Lebenstagen auch im Stuhl vermißt werden, sie stellt sich jedoch (angeregt durch die Milchfütterung?) bald ein. — In der Schleimhaut des oberen Dünndarms scheint die Lactase reichlicher zu sein als in der des unteren Dünndarms.

5. Invertin und Lactase kommen beim Neugeborenen nur in der Darmschleimhaut vor, Maltase auch im Blut und wahrscheinlich auch gelegentlich im Pankreas.