

Zur Frage der Pankreaslactase.

(Untersuchungen an menschlichen Neugeborenen und Säuglingen.)

Von

J. Ibrahim und L. Kaumheimer.

(Aus dem Gisela-Kinderspital in München.)

(Der Redaktion zugegangen am 27. August 1909.)

Die Frage, ob im Pankreas nach reichlicher Ernährung mit Milch oder Milchzucker ein Milchzucker spaltendes Ferment auftritt, beansprucht ein besonderes Interesse. Denn für die von Pawlow angenommene Anpassungsfähigkeit der Verdauungsorgane an die ihnen zugeführte Nahrung wäre das Auftreten einer Lactase in dem sonst lactasefreien Organ ein außerordentlich illustratives Beispiel.

Weinland, dessen Studien über das Auftreten der Lactase in der Dünndarmschleimhaut milchgefütterter Tiere¹⁾ die wichtigste, auch heute allgemein anerkannte Stütze für das erwähnte Zweckmäßigkeitprinzip darstellen, hat auch als erster das Pankreas auf seinen Lactasegehalt im obigen Sinne untersucht.²⁾ Aus seinen Versuchen schien sich in der Tat zu ergeben, daß bei Hunden die Bauchspeicheldrüse, die sich anderen Forschern (Fischer und Niebel,³⁾ Portier⁴⁾ als lactasefrei erwiesen hatte, eine geringe Menge Milchzucker spaltenden Fermentes enthält, und daß es gelingt, durch Fütterung mit

¹⁾ E. Weinland, Ztschr. f. Biol., Bd. XXXVIII, S. 16, 1899.

²⁾ E. Weinland, Ztschr. f. Biol., Bd. XXXVIII, S. 607, 1899 u. Bd. XXXX, S. 386, 1900.

³⁾ E. Fischer u. W. Niebel, Sitzungsber. d. Akad. d. Wissensch. Berlin, Jg. 1896, S. 73.

⁴⁾ Portier, Compt. rend. soc. biol., Jg. 1898, S. 387.

Milch oder Milchzucker diese Fermentproduktion spezifisch zu steigern.

Zum gleichen Resultat gelangte Bainbridge,¹⁾ der auch den Pankreassaft milchgefütterter Hunde untersuchte und eine genauere Methodik zum Nachweise der erfolgten Spaltung des Milchzuckers anwandte.

Bierry²⁾ dagegen berichtet völlig negative Ergebnisse und Plimmer,³⁾ der für seine Untersuchungen eine sehr exakte Methode ersann, die gestattet, auch sehr geringe Lactasewirkungen mit Sicherheit nachzuweisen oder auszuschließen, kommt zu dem Schluß, daß weder im Pankreasextrakt noch im Pankreassaft (Sekretinsaft) milchgefütterter Hunde eine Lactase enthalten ist. In jüngster Zeit wurden von Wohlgemuth⁴⁾ die Bauchspeicheldrüsen von vier mit Milch- und Milchzucker gefütterten und von drei mit Fleisch ernährten Hunden auf der Höhe der Verdauungstätigkeit mit der etwas modifizierten Plimmerschen Methode untersucht. Auch dieser Forscher kommt zu negativen Ergebnissen.

Alle bisherigen Beobachtungen betreffen Hunde (eine auch das Schwein).⁵⁾ Das menschliche Pankreas wurde auf Lactase noch nicht untersucht. Es schien aber die Nachprüfung dieser Fragen am Menschen schon deswegen nicht überflüssig, weil gerade für die Lactase des Dünndarmes bekannt ist, daß sie durchaus nicht bei allen Tieren gleichen Gesetzen folgt. Zudem war zu vermuten, daß eine Anpassung gerade beim Menschen mit der lang dauernden Säuglingsperiode, in der die besonders milchzuckerreiche Frauenmilch die einzige Nahrung bildet, am sichersten in Erscheinung treten müßte.

Nachdem es dem einen von uns¹⁾ in orientierenden Vorversuchen mit der alten Methode der Osazondarstellung nicht

¹⁾ F. A. Bainbridge, Journ. of Physiol., Bd. XXXI, S. 98, 1904.

²⁾ Bierry, Compt. rend. soc. biol., Bd. LVIII, S. 700 u. 701, 1905.

³⁾ A. Plimmer, Journ. of Physiol., Bd. XXXIV, S. 93, 1906.

⁴⁾ J. Wohlgemuth, Charité-Annalen, Bd. XXXII, S. 306, 1908.

⁵⁾ A. Plimmer, Journ. of Physiol., Bd. XXXV, S. 30, 1906.

⁶⁾ J. Ibrahim, Verh. d. Gesellsch. f. Kinderheilk., Cöln, Jg. 1908.

gelingen war, bei mehreren menschlichen Neugeborenen und Säuglingen im Pankreas eine Lactase aufzufinden, wiederholten wir diese Untersuchungen nochmals mit der Plimmerschen Methode, zunächst an drei reifen Neugeborenen.

Wir verfahren folgendermaßen: Die möglichst bald nach dem Tod den Kindern entnommene Drüse wurde mit Messer und Schere zerkleinert, mit Quarzsand im Mörser zu feinem Brei zerrieben und mit 60—100g destilliertem Wasser und Zusatz von 2 ccm Toluol bei Zimmertemperatur extrahiert (11—24^h). Der Extrakt wurde dann durch Gaze koliert und zwei genau gleiche Mengen abpipettiert; die eine wurde 15 bis 20 Minuten im Wasserbad gekocht; die gekochte und die ungekochte Portion wurden zu genau den gleichen (pipettierten) Mengen einer 5% igen Milchzuckerlösung zugesetzt, je 2 ccm Toluol zugefügt und gut verkorkt mehrere Tage im Brutschrank bei 38° gehalten. Hierauf wurden beide Proben zur Eiweißausfällung mit je 5 ccm Patain-Dufauxschem Reagens versetzt und nach ca. 12 Stunden filtriert. Von den Filtraten wurden gleiche Mengen mit der Pipette entnommen und gleiche Mengen 10% ige Natronlauge eben bis zur neutralen Reaktion aus der Bürette zugegeben. Der Quecksilberniederschlag wurde durch Filtrieren entfernt, wiederum aus der gekochten und ungekochten Portion gleiche Mengen mit der Pipette entnommen und in diesen durch Schwefelwasserstoff der letzte Rest des Quecksilbers ausgefällt. Schließlich wurde zur Entfernung des überschüssigen Schwefelwasserstoffs Kupfersulfatlösung zugegeben, bis die Flüssigkeit schwach bläulich gefärbt erschien, und in Maßkolben die beiden Portionen auf je 250 ccm aufgefüllt und filtriert.

Von den Filtraten dienten je 20 ccm zur Allihnschen Zuckerbestimmung. Das Kupferoxydul wurde nach bekanntem Verfahren in Asbeströhrchen gesammelt, mit Wasser, Alkohol und Äther gewaschen bei 110° getrocknet, im Wasserstoffstrom reduziert und als Kupfer gewogen. Stets wurden zwei Parallelbestimmungen ausgeführt.

Da bei diesem Verfahren von der gekochten und ungekochten Portion stets genau gleiche Mengen in genau gleicher

Weise behandelt werden, gibt sich eine fermentative Spaltung des Milchzuckers durch eine erhebliche Zunahme des reduzierten Kupfers in der ungekochten Portion zu erkennen.

Versuch I.

Neugeborenes Kind von 4000 g Gewicht und 56 cm Länge. Temporalumfang 37 cm.

Geb. 2. III. 09 um 3^h p. m.; gestorben um 3^{1/2} h p. m.; in Eis konserviert von 1/2 8^h p. m. an; sezirt am 3. III. um 7^h p. m.

Pankreas mit 100 ccm Wasser + 2 ccm Toluol 12^{1/2} h extrahiert. Je 25 ccm gekochter und ungekochter Extrakt kommen mit je 50 ccm 5% iger Milchzuckerlösung + 2 ccm Toluol 83^h in den Brutschrank bei 38°.

Beide Proben wie oben beschrieben enteiweißt, auf 250 ccm aufgefüllt und in je 20 ccm die Allihnsche Zuckerbestimmung ausgeführt (je 2 Bestimmungen).

1. Ungekochter Extrakt:

20 ccm liefern a) 180,2) = 181,05 mg Kupfer = 92,6 mg Zucker,
 b) 181,9) berechnet für Glukose

2. Gekochter Extrakt:

20 ccm liefern a) 181,0) = 179,75 mg Kupfer = 92,1 mg Zucker,
 b) 178,5) berechnet für Glukose
 Differenz = 0,5 mg Zucker.

Versuch II.

Neugeborenes Kind von 3150 g Gewicht, 52 cm Länge und 34 cm Temporalumfang.

Geb. 4. III. 09 um 1/4 1^h a. m., gestorben um 3/4 1^h a. m.; auf Eis gelegt um 3^h p. m.; sezirt um 4^h p. m.

Pankreas mit 60 ccm Wasser + 2 ccm Toluol 24^h extrahiert. Je 20 ccm gekochter und ungekochter Extrakt mit je 50 ccm 5% iger Milchzuckerlösung + 2 ccm Toluol 91^{1/2} h in den Brutschrank.

Weitere Behandlung wie oben.

1. Ungekochter Extrakt:

20 ccm liefern a) 197,3) = 194,9 mg Kupfer = 100,0 mg Zucker,
 b) 192,5) berechnet für Glukose

2. Gekochter Extrakt:

20 ccm liefern a) 202,9) = 201,35 mg Kupfer = 103,2 mg Zucker,
 b) 199,8) berechnet für Glukose
 Differenz = 3,2 mg Zucker.

Versuch III.

Neugeborenes Kind von 4000 g Gewicht, 55 cm Länge und 38 cm Temporalumfang.

Asphyktisch geboren und gleich gestorben am 21. III. 09 um 2^h p. m.; in Eis gelegt am 22. III. um 10^h a. m.; sezirt 3^h p. m.

Pankreas mit 80 ccm Wasser + 2 ccm Toluol 26^h extrahiert. Je 25 ccm ungekochter und gekochter Extrakt mit je 50 ccm 5%iger Milchzuckerlösung + 2 ccm Toluol für 91^{1/2} h in den Brutschrank.

Weitere Behandlung wie oben.

1. Ungekochter Extrakt:

20 ccm liefern a) 116,8) = 117,7 mg Kupfer = 60,1 mg Zucker,
b) 118,6) berechnet für Glukose

2. Gekochter Extrakt:

20 ccm liefern a) 115,7) = 116,3 mg Kupfer = 59,1 mg Zucker,
b) 116,9) berechnet für Glukose
Differenz = 1,0 mg Zucker.

Die Differenzen zwischen den gekochten und ungekochten Extrakten sind so gering, daß sie in das Bereich der Fehlergrenzen fallen, jedenfalls nicht auf eine stattgehabte Inversion schließen lassen. Das geht schon daraus hervor, daß in zwei Fällen der ungekochte, in einem Fall aber der gekochte Extrakt eine größere Reduktion bewirkte.

Wir geben zum Vergleich die positiven Resultate wieder, die wir bei der Untersuchung der (lactasehaltigen) Dünndarmschleimhaut des gleichen Neugeborenen erhielten, dessen Pankreas im Versuch I verarbeitet worden war. Es kam genau das gleiche Verfahren zur Anwendung.

Versuch IV.

Der Dünndarm des Kindes, dessen Pankreas für Versuch I diente, wird in mehrere Stücke zerschnitten, durch manuelles Ausstreifen möglichst vollständig entleert und mit der Schere aufgeschnitten. Die Schleimhaut wird mit einem stumpfen Skalpell abgeschabt, mit Quarzsand im Mörser fein verrieben und mit 200 ccm destilliertem Wasser + 4 ccm Toluol bei Zimmertemperatur 12^{1/2} Stunden extrahiert.

Je 50 ccm ungekochten und gekochten Extrakts kommen mit je 100 ccm 5%iger Milchzuckerlösung + 3 ccm Toluol 92^h in den Brutschrank.

Weitere Verarbeitung wie oben.

1. Ungekochter Extrakt:

20 ccm liefern a) 481,4)
b) 479,7) = 480,55 mg Kupfer

2. Gekochter Extrakt:

$$20 \text{ ccm liefern } \left. \begin{array}{l} \text{a) } 386,6 \\ \text{b) } 394,1 \end{array} \right\} = 390,35 \text{ mg Kupfer}$$

Differenz = 90,2 mg Kupfer = 45,9 mg Zucker, berechnet für Glukose.

Wir glauben nach dem Ergebnis der mitgeteilten Versuche zu dem Schlusse berechtigt zu sein, daß das Pankreas des neugeborenen Menschen keine Lactase enthält.

Um so gespannter durften wir den Untersuchungen an milchgenährten Säuglingen entgegensehen.

Es galt hier vor allem, eine Fehlerquelle zu vermeiden. Weitaus die meisten Säuglinge, die zur Sektion kommen, sterben an Verdauungskrankheiten bzw. Ernährungsstörungen, oder auch wenn sie an anderen, z. B. infektiösen Krankheiten sterben, ist meist der Verdauungstraktus erheblich in Mitleidenschaft gezogen. Negativen Resultaten, die auf Grund solchen Materials erhoben werden, käme in der von uns behandelten Frage keinerlei Beweiskraft zu. Wir waren daher darauf bedacht, nur solche Kinder zu untersuchen, bei denen durch die klinische Beobachtung und die anatomische Untersuchung (die hier bekanntlich viel weniger Aufschlüsse zu geben vermag) ein normales Verhalten der Verdauungsorgane mit Sicherheit angenommen werden durfte.

Es sind im Laufe des letzten halben Jahres nur drei derartige Fälle in unserem Spital zur Obduktion gekommen. Bei allen dreien waren wir in der Lage, die Sektion so bald nach dem Tode auszuführen, daß die Resultate wohl verwertbar sein dürften.

Versuch V.

Xaver W., 1 Jahr alt, wegen Keuchhustens und Bronchitis ins Spital aufgenommen. Gewicht 7060 g, Länge 69 cm; mit Kuhmilch und Brei ernährt, daneben in der letzten Zeit Fleischsuppe; während des fünftägigen Spitalaufenthaltes erhält es nur Vollmilch, hat täglich ein bis zwei gut verdaute Milchstühle. Am dritten Tag entwickelt sich im Anschluß an einen Senfwickel ein hyperpyretischer Zustand (41,2°) mit Cyanose und Herzschwäche. In der folgenden Nacht erfolgten mehrere Krampfanfälle; erhielt und trank noch mehrmals Milch; am 29. III. 09 erfolgte der Tod durch Herzschwäche, unmittelbar im Anschluß an einen Krampfanfall. Die Temperatur betrug 2 h vor dem Tod 40,1°. Die Sektion

erfolgte 12 $\frac{1}{2}$ h nach dem Tod und ergab außer einer diffusen Bronchitis und vereinzelt bronchopneumonischen Herden normale Organbefunde.

Das Pankreas wurde in üblicher Weise mit 80 ccm Wasser + 2 ccm Toluol 16 Stunden bei Zimmertemperatur extrahiert.

Je 25 ccm ungekochten und gekochten Extraktes kamen mit je 50 ccm 5%iger Milchzuckerlösung + 2 ccm Toluol für 75 h in den Brutschrank.

Weitere Behandlung wie immer.

1. Ungekochter Extrakt:

20 ccm liefern a) 126,8) = 125,05 mg Kupfer = 63,7 mg Zucker,
b) 123,3) berechnet für Glukose

2. Gekochter Extrakt:

20 ccm liefern a) 129,5) = 129,1 mg Kupfer = 65,7 mg Zucker,
b) 128,7) berechnet für Glukose
Differenz = 2,0 mg Zucker.

Versuch VI.

Otto H., 11 Monate alt. 7 Monate von der Mutter gestillt, hat sich in dieser Zeit zu einem übermäßig fetten Kind entwickelt, wog mit 7 Mon. 10 kg. Seit der Entwöhnung langsamere Zunahme und häufiger leichte Bronchitiden. Am 7. III. 09 schwerer Krampfanfall; keine Zeichen von Tetanie. — Ende Mai Masernprodrome. Es kommen keine typischen Masern zum Ausbruch: am 28. V. 09 moribund ins Spital aufgenommen, hoch fiebernd. Gewicht 10570 g. Ernährung bis zum Exitus mit Milch oder Milchverdünnungen. Der Tod erfolgte 3 Stunden nach der Aufnahme ins Spital. Sektion (6 Stunden nach dem Tod) ergab als einzigen pathologischen Organbefund einen kleinen bronchopneumonischen Herd im rechten Unterlappen.

Pankreas mit 80 ccm Wasser + 2 ccm Toluol 23 h extrahiert. Je 30 ccm ungekochten und gekochten Extraktes mit je 60 ccm 5%iger Milchzuckerlösung + 2 ccm Toluol 111 h in den Brutschrank.

Weitere Behandlung wie üblich.

1. Ungekochter Extrakt:

20 ccm liefern a) 198,4) = 198,4 mg Kupfer = 101,5 mg Zucker,
b) 198,4) berechnet für Glukose

2. Gekochter Extrakt:

20 ccm liefern a) 197,7) = 197,05 mg Kupfer = 101,0 mg Zucker,
b) 196,4) berechnet für Glukose
Differenz = 0,5 mg Zucker.

Versuch VII.

Felix E. 3 $\frac{1}{2}$ Mon. alt, 3060 g schwer, 54 cm lang; Kind gesunder Eltern, einen Monat zu früh geboren, 3 Monate von der Mutter gestillt,

dann auf Gerstenschleim abgestellt. Wegen häufigeren Erbrechens dem Spital am 26. VII. 09 zugeführt; erhält hier zunächst Frauenmilch, nach drei Tagen fünfmal täglich 100 g gelabte unverdünnte Kuhmilch; die Verdauung ist ungestört, die Stühle tadellos, die Gewichtszunahme beträgt bis zum 1. VIII. 09 450 g (= 75 g täglich); Pat. lacht und ist munter. Temperatur bewegt sich mit geringen Schwankungen um 36,9. — Am 2. VIII. 5^h a. m. wird das Kind plötzlich sehr blaß, dann blau und stirbt innerhalb weniger Minuten. — Sektion 6 1/2 h nach dem Tod ergibt folgenden Befund: Thymus und Milz von normaler Größe. Herz ohne Befund. Lungen überall lufthaltig; einige subpleurale Ekchymosen. Starke Schwellung der mesenterialen Lymphdrüsen. Trachea eng, Stimmbänder in Cadaverstellung. Gehirn ohne pathologischen Befund.

Pankreas mit 80 ccm Wasser + 2 ccm Toluol 25^h extrahiert. Je 35 ccm ungekochten und gekochten Extraktes mit je 70 ccm 5%iger Milchzuckerlösung + 2 ccm Toluol 125^h im Brutschrank.

Weitere Behandlung wie immer.

1. Ungekochter Extrakt:

20 ccm liefern a) 244,5 } = 243,65 mg Kupfer = 126,0 mg Zucker,
 b) 242,8 } berechnet für Glukose

2. Gekochter Extrakt:

20 ccm liefern a) 243,0 } = 241,8 mg Kupfer = 125,0 mg Zucker,
 b) 240,6 } berechnet für Glukose
 Differenz = 1,0 mg Zucker.

Wie die Betrachtung der obigen Versuche ergibt, haben wir also auch bei den älteren milchgefütterten Säuglingen nur negative Resultate zu verzeichnen. Im ersten Fall handelte es sich um ein einjähriges Kind, das an Hyperpyrexie und Eklampsie im Verlauf eines Keuchhustens rasch gestorben war; das zweite Kind stand im 11. Monat und war einer jener pastösen übermäßig fett entwickelten Säuglinge, die Infektionskrankheiten gegenüber sehr wenig widerstandsfähig zu sein pflegen. Es erlag einer solchen Infektion (vermutlich Masern), noch ehe die Krankheit voll zum Ausbruch gekommen war. Während bei diesen beiden Kindern febrile Erkrankungen zum Tod geführt hatten, stellt der dritte Fall einen jener ungeklärten plötzlichen Todesfälle im Säuglingsalter dar. Die Sektion ergab keine sehr überzeugenden Anhaltspunkte für das Bestehen einer lymphatischen Konstitution. Die Möglichkeit eines Stimmritzenkrampfes als Todesursache ist eher zu er-

wägen. Etwas beeinträchtigt wird der Wert des sonst sehr geeigneten Falles nur durch die Tatsache, daß die Milchfütterung bei dem Kind eine Zeitlang unterbrochen worden war; doch hatte es die letzten 8 Tage vor dem Tode ausschließlich Milch erhalten und hatte sie offenbar sehr gut verdaut und ausgenützt.

Wir glauben aus unseren Versuchen den Schluß ableiten zu dürfen, daß

1. das Pankreas des neugeborenen Kindes keine Lactase enthält,
 2. auch im Verlauf der Säuglingsperiode beim Menschen keine Lactase im Pankreas zur Entwicklung kommt.
-