

XIX.

Beiträge zur Lehre von der Pankreasverdauung.

(Aus dem chemischen Laboratorium des pathologischen Institutes in Berlin.)

Von Dr. Giovanni Weiss aus Padua.

Durch Corvisart's und Kühne's¹⁾ Arbeiten wurde bewiesen, dass das Pankreas ein Ferment enthält, welches fähig ist, Eiweiss zu verdauen, und namentlich durch Letzteren schien die ganze Frage über das eiweissverdauende Pankreasferment erledigt.

Indessen hat Heidenhain²⁾ durch eine in vorigem Jahre erschienene Arbeit unsere Anschauungen über den Vorgang der Pankreasverdauung wesentlich erweitert und modificirt.

Heidenhain hat uns zuerst die Eigenthümlichkeit gezeigt, welche die Sodalösung besitzt, die Pankreasverdauung in sehr beträchtlicher Weise zu beschleunigen, ohne dass die Producte der Verdauung in Vergleich mit denen der rein wässrigen Pankreatinslösung dadurch verändert werden. Dasselbe hat er für Kochsalzlösung nachgewiesen, nur mit dem Unterschiede, dass dieses Salz nicht so stark wie das kohlen saure Natron wirkt. Ich habe noch einige andere Salze in dieser Hinsicht untersucht und zwar kohlen saures Kali, kohlen saures Ammoniak, Chlorammonium, schwefel saures Natron und Kalisal peter. Zu den Versuchen dienten die gewöhnlichen Reagensgläschen, jedes derselben enthielt:

destillirtes Wasser . . .	10,0 Grm.
Salzlösung (10%) . . .	0,3 „
wirksamen Pankreasauszug	0,5 „

Das zu verdauende Material bestand, wie gewöhnlich, aus einigen Fibrinflocken. Stets wurden Controlversuche ohne Salzzusatz gemacht. Die Gläschen wurden in ein grosses Wasserbad gesetzt, dessen Temperatur 40° C. betrug. Nach 10 Minuten war

¹⁾ Dieses Archiv Bd. XXXIX. S. 130.

²⁾ Pflüger's Archiv Bd. X. 557.

in der Regel in der mit Sodalösung versetzten Probe die Auflösung des Fibrins bis auf unbedeutende Reste vollendet, und auch in den mit den anderen Salzlösungen versetzten Proben weiter vorgeschritten als in der Controlprobe. Nur die Salpeterlösung zeigte sich weniger wirksam; auch nach 25 Minuten war ein bedeutender Theil des Fibrins noch ungelöst, während in den mit anderen Salzen versetzten Proben die Auflösung vollständig erfolgt war. Ausserdem verlief die Auflösung in der mit Salpeter versetzten Lösung in ähnlicher Weise wie bei der Probe ohne Salzzusatz, d. h. das Fibrin zertheilte sich ohne Quellung in kleine Theilchen, welche den Boden des Glases erreichten.

Alle Salzlösungen aber, die Kalisalpeterlösung nicht ausgeschlossen, beschleunigen in beträchtlicher Weise die Pankreatineinwirkung auf das Fibrin: durchschnittlich war auch in der mit Salpeter versetzten Lösung die Auflösung des Fibrins in längstens 40 Minuten vollendet, zu einer Zeit, wo die salzfreie Lösung noch erhebliche Mengen ungelöstes Fibrin enthielt.

Diese Versuche bestätigen zunächst die Angaben Heidenhain's in Betreff der Sodalösung und zeigen, dass auch andere Salze dieselbe Eigenschaft besitzen, obwohl nicht in demselben Grade; sie zeigen ferner, dass diese Eigenschaft am wenigsten dem Kalisalpeter zukommt.

Anders haben sich die Versuche gestaltet, welche das Zymogen von Heidenhain betreffen. Derselbe giebt an, dass die Zellen des lebenden Pankreas kein freies Albuminatferment enthalten, dagegen einen Körper, aus welchem sich dasselbe unter gewissen Bedingungen bildet. Er fand nemlich das Glycerinextract der Drüse bei 16 Hunden, wenn dieselben sofort nach dem Tode des Thieres mit Glycerin zerrieben wurden, auch bei Zusatz von kohlensaurem Natron unwirksam; stark wirksam dagegen, wenn die Drüse vor dem Verreiben 24 Stunden gelegen hatte.

Unsere Versuche stimmen nicht ganz mit den Angaben Heidenhain's überein: während verschiedene für den Zweck getödtete Hunde ein Pankreas lieferten, dessen Verhalten vollständig mit dem von ihm Gesagten übereinstimmte, konnte in anderen Fällen keinerlei Unterschied zwischen dem frisch bereiteten Extract (I) und dem nach 24 stündigem Liegen aus der Drüse hergestellten Extract (II) constatirt werden.

Die dazu gebrauchten Hunde — im Ganzen 22 — lassen sich in 3 Gruppen eintheilen.

A. 11 Hunde zum Versuch (wie Heidenhain angiebt) besonders gefüttert und durch Entblutung getödtet.

Von diesen stimmten zwei mit Heidenhain's Beobachtungen überein, bei einem war das Pankreas vollständig unwirksam, und bei acht Thieren die beiden Auszüge stark wirksam, ohne irgend einen auch geringen Unterschied zwischen Extract I und II.

B. Die zweite Gruppe betrifft 9 Hunde, welche nicht besonders gefüttert wurden. Auch hier war das Resultat verschieden.

Bei fünf Hunden zeigten sich die beiden Auszüge unwirksam — vier von denselben hatten gut gefressen, der fünfte nicht (3 wurden durch Entblutung, 1 durch Chloroform, 1 durch Quecksilber getödtet).

Zwei zeigten die beiden Auszüge gleich wirksam — alle beide hatten gut gefressen und wurden durch Blausäure getödtet.

Zwei stimmten mit Heidenhain's Angaben überein — einer war gesund, hatte vorher gut gefressen und wurde durch Entblutung getödtet, der andere war in Folge von experimentellen Eingriffen an den Tibiae sehr krank, abgemagert, mit leerem Magen und ausgedehnter Fettmetamorphose der Nieren. Tod durch Blausäure.

Es ist bei diesen letzten Fällen auffallend, dass ein Pankreas einem Hunde gehörte, welcher vermuthlich seit lange nicht gefressen hatte und bei welchem deshalb die angegebenen Verhältnisse zwischen Verdauung und Fermentbildung nicht zutreffend erscheinen.

Dasselbe gilt in noch höherem Maasse von den 2 Hunden, welche die dritte Gruppe bilden.

C. Sie wurden, behufs anderer Versuche nach mehrtägiger Entbehrung jeder Nahrung, getödtet und trotzdem waren die beiden Pankreasauszüge wirksam.

Auch ohne die 3. und die 2. Gruppe in Betracht zu ziehen, waren die bei der 1. Gruppe so von Heidenhain's Ansichten abweichenden Erfolge genügend, um unsere Aufmerksamkeit auf sie zu lenken. Da die häufige Wiederholung dieser Beobachtungen Fehler in den Versuchen ausschliesst, so mussten wir uns fragen, ob die Existenz des Zymogens vorausgesetzt, die Bedingungen für die Spaltung desselben vielleicht etwas andere seien, als Heidenhain

angiebt. Es lag nahe daran zu denken, dass in dem Glycerinauszug Säuerung stattfindet und diese Säure die Spaltung bewirke. In der That zeigten sich in einigen darauf untersuchten Fällen die Auszüge schwach sauer, während in anderen dagegen die Reaction eher alkalisch, wie sauer war. Um den Einfluss der entstehenden Säure ganz sicher auszuschliessen, machten wir das Glycerin vorher stark alkalisch; die damit bereiteten Auszüge waren alkalisch und doch beide wirksam.

Nach unseren Versuchen muss man annehmen, entweder dass die frische Drüse kein Zymogen, sondern schon gebildetes Pankreatin enthält, wie man vor Heidenhain's Versuchen glaubte, oder dass das Zymogen in der That existirt, aber dass es zuweilen unter noch unbekannten Einflüssen sich rasch in Pankreatin umwandelt.

Zu Gunsten der ersten Hypothese sprechen Fälle, bei welchen kein Unterschied in der Wirksamkeit zwischen den 2 Auszügen wahrnehmbar wurde. Für die zweite dagegen stehen die anderen Fälle, bei welchen der frische Auszug unwirksam, der andere wirksam war. Und obwohl solche Fälle bei meinen Versuchen nicht zahlreich waren, bin ich doch geneigt, die Existenz eines Zymogen anzunehmen; denn es ist schwer, auf andere Weise zu erklären wie die Hälfte einer Drüse, nur weil sie in frischem Zustande präparirt wurde, sich zuweilen unwirksam zeigt, während die andere Hälfte nach 24stündigem Liegen stark wirksam wird, und diese Meinung wird durch die folgende Beobachtung bestärkt. Bei einem von Prof. Salkowski gemachten Versuche zeigte sich der frische Auszug nach 3tägigem Stehen unwirksam, während derselbe nach 5 Tagen wieder untersucht, stark wirksam war; in diesem Falle ist die Abwesenheit eines gebildeten Fermentes bei dem ersten Versuche als erwiesen anzunehmen und wenn bei dem zweiten Versuche das Pankreatin vorhanden war, so kann sich dasselbe nur durch Umwandlung einer anderen präexistirenden Substanz gebildet haben.

Die Schlüsse, welche man aus den obigen Beobachtungen ziehen kann, sind folgende: a) Die Präexistenz des Zymogen von Heidenhain in Pankreas ist höchst wahrscheinlich. b) Die Abspaltung von Pankreatin aus demselben kann ausser unter den von Heidenhain angegebenen Verhältnissen auch unter anderen bis jetzt nicht näher bekannten erfolgen.

Einige Versuche stellte ich über die Wirksamkeit der Pankreas-

drüse bei Menschen. Die Krankheiten, welche den Tod der betreffenden Personen verursacht hatten, waren sehr mannichfaltig. Ich erwähne unter anderen: Peritonitis, Lungenphthisis, Typhus, Diphtheritis, Brechdurchfall, Gehirnerweichung — die Obduktionen wurden gewöhnlich 48 Stunden nach dem Tode und auch später gemacht; verschiedene Pankreasdrüsen waren faul, andere nicht. Alle wurden sorgfältig zerrieben und mit Glycerin extrahirt; alle diese Auszüge zeigten sich unwirksam, so dass diese Versuche nach 12 negativen Erfolgen nicht weiter fortgesetzt wurden. Sowohl die Krankheitszustände wie die verspätete Obduktion liefern keinen Anhalt, um das zu erklären, denn Hunde, welche an Krankheiten zu Grunde gegangen sind, besaßen ein wirksames Pankreas, und auch bei Thieren, die nach dem Tode 48 Stunden und mehr mit uneröffneter Bauchhöhle liegen blieben, zeigte sich die dann herausgenommene Drüse öfters wirksam, selbst in einem Falle, in dem sie grüngefärbt war, und stark faul roch.

Bessere Resultate gaben die Experimente, welche gemacht wurden, um die Bildung des Indols im lebenden Organismus etwas näher kennen zu lernen. —

Die Producte der Pankreasverdauung sind bekanntlich ihrem grössten Theile nach von Kühne¹⁾ festgestellt, nemlich: Peptone, Leucin und Tyrosin; bei lange fortgesetzter Verdauung nimmt nach Kühne die Menge dieser ab — und es treten neben anderen unbekannten Producten flüchtige fette Säuren auf. Ausser diesen Körpern fand Kühne noch einen mit Brom sich violett färbenden Körper, und constatirte den eigenthümlich fäcalen Geruch des Pankreasgemisches bei längerer Digestion. Kühne bezog später diesen Geruch auf das inzwischen von Bayer entdeckte Indol, wie aus der Arbeit von Radziejewski²⁾ hervorgeht, der Indol durch die Reaction mit salpetriger Säure im Darminhalt nachwies. Der bestimmte Nachweis des Indols im Pankreasverdauungsgemisch wurde von Nencki³⁾ geführt, durch Darstellung in Substanz und Analyse. Die Reihe der Spaltungsproducte des Eiweiss erfuhr dann eine Erweiterung durch Radziejewski und E. Salkowski, welche

¹⁾ Dieses Archiv Bd. XXXIX. S. 130.

²⁾ Archiv für Anat. und Physiol. 1870. S. 37.

³⁾ Ber. der deutsch. chem. G. 1875. S. 336 u. 722.

Asparaginsäure¹⁾ in dem Verdauungsgemisch fanden; endlich beschrieben Hüfner²⁾ und Kunkel³⁾ ziemlich gleichzeitig das Auftreten von Gasen. Das weitere Schicksal der durch die Spaltung entstehenden Producte ist nur theilweise bekannt. Vom Leucin scheint es festzustehen, dass es im Organismus zu Harnstoff wird. Das Gleiche ist von Schultzen und Nencki⁴⁾ auch für das Tyrosin behauptet, doch erscheint nach ihren Versuchen die Harnstoffbildung sehr geringfügig und konnte von Küssner⁵⁾ nicht bestätigt werden. Die Asparaginsäure soll nach Knieriem⁶⁾ gleichfalls Harnstoff geben. — Das Indol ist von Bayer durch Reduction aus Indigo dargestellt. Jaffe stellte die Vermuthung auf, dass das im Darmkanal gebildete Indol die Quelle für das Indican des Harns sei⁷⁾. Er konnte diese Vermuthung bald durch Einspritzung von Indol unter die Haut, und durch Unterbindung des Dünndarms bestätigen; in beiden Fällen stieg die Indicanausscheidung ausserordentlich; der Versuch der Indoleinspritzung wurde mit gleichem Erfolge von Masson⁸⁾ wiederholt. Die Angabe von Nencki, dass Leim bei der Pankreasverdauung kein Indol liefere oder nur Spuren, schien uns die Möglichkeit zu bieten, diese Anschauung über die Entstehung des Indicans noch weiter zu stützen. Man konnte erwarten, dass ein mit Gelatine gefütterter Hund nur wenig Indican ausscheide bei reichlicher Ausscheidung von Harnstoff, während sonst eine grosse Indicanausscheidung beim Fleischfresser stets mit einer grossen Harnstoffausscheidung zusammenfällt, da der Zerfall des Eiweiss in dem Organismus die einzige Quelle des Indicans ist (bei Pflanzenfressern besteht die Möglichkeit, dass auch andere Muttersubstanzen des Indigos präformirt mit der Nahrung eingeführt werden). Der Hund, der zu dem Versuch diente, circa 20 bis 22 Kilo schwer, erhielt zunächst 5 Tage lang keine Nahrung,

1) Ber. der deutsch. chem. G. 1874. S. 1050.

2) Journ. f. pr. Chem. No. 5. Bd. X. S. 1.

3) Verhandl. der Würzburg. med.-physik. G. Bd. VIII. S. 134.

4) Zeitschrift f. Biol. Bd. VIII. S. 124.

5) Inaugural-Dissert. Königsberg 1874.

6) Zeitschr. f. Biol. Bd. X. S. 263.

7) Pflüger's Arch. Bd. III. S. 448.

8) Medicin. Centralblatt 1872 S. 2 u. 481.

9) Arch. de Physiolog. normale et pathol. 1874. No. 6.

dann an den 3 darauf folgenden Tagen je 150 Grm. Gelatine, dann an 3 darauf folgenden Tagen 600 Grm. gut ausgepresstes feuchtes Blutfibrin. Die Gelatine wurde in 400 Grm. Wasser in der Wärme gelöst mit etwas Kochsalz gemischt und nach dem Erkalten in kleinen Würfeln geschnitten. Der Hund frass dieselben gierig. Ebenso das Fibrin, das mit Wasser gekocht wurde. An allen Tagen wurde Harnstoff und Indigo bestimmt, und zwar letzterer theils nach Jaffe, theils nach einem abgekürzten Verfahren, das auf der directen Ausfällung von Indigoblau aus dem Harn beruht (vgl. über dasselbe die vorstehende Mittheilung von E. Salkowski). Die dabei erhaltenen Zahlen sind in folgender Tabelle enthalten. Dieselben sind für Indigo abgerundet angegeben und stellen nur approximative Werthe dar.

Datum:	Fütterung:	Harnstoff:	Indigo:
1.	Hunger	14,65	nicht bestimmt
2.	do.	12,28	6 Milligr.
3.	do.	10,35	5,5 „
4.	do.	10,33	4,9 „
5.	do.	10,11	6,0 „
6.	150 Gr. Leim	52,10	Spuren
7.	do.	44,49	3 Milligr.
8.	do.	53,32	1,7 „
9.	600 Fibrin	42,56	17,5 „
10.	do.	38,9	15,9 „
11.	do.	50,6	16,5 „

Bei der darauf folgenden Fütterung mit 600 Grm. Fleisch war die Indigoausscheidung sehr beträchtlich; ist jedoch nicht bestimmt. Der Versuch hat also in der That den vermutheten Erfolg gehabt; eine sehr geringe ja minimale Indigoausscheidung bei sehr grosser Harnstoffausscheidung. Eine besondere Bemerkung verdient noch die Entstehung des Indicans beim Hunger, die auch von Jaffe bereits constatirt ist. Bei völlig leerem Darmkanal kann von einer Verdauung nicht die Rede sein, weil das zu verdauende Substrat fehlt. Das Indol muss in diesem Falle also offenbar in den Geweben des Körpers gebildet sein; es müssen in den Geweben Prozesse ablaufen, durch welche Eiweiss in derselben Richtung gespalten wird, wie durch das Pankreasferment. Diese Annahme ist auch durch früher bereits gemachte Beobachtungen gestützt. Radziejewski

fand in den mit allen Vorsichtsmaassregeln unter Vermeidung jeder fäulnissartigen Zersetzung untersuchten Geweben regelmässig Leucin, während allerdings Tyrosin fehlte. Dass er an den Geweben des frisch getödteten Thieres keinen Indolgeruch wahrnahm, ist kein unbedingtes Hinderniss gegen diese Annahme — es handelt sich jedenfalls nur um minimale Mengen, die durch den Blutstrom fortgeschafft sein können. In der That hat auch Hüfner aus frischen Geweben ein Ferment isolirt, das Fibrin so gut verdaute wie Pankreasferment. In einigen Versuchen, die wir anstellten, konnte das Ferment allerdings nicht erhalten werden, doch sind daran vielleicht die nicht ganz genauen Angaben von Hüfner schuld. — Ebenso hat Hoppe beobachtet, dass in Hydrocelenflüssigkeit lange Zeit bei 40° in zugeschlossenem Rohr aufbewahrt, das Eiweiss sich in derselben Richtung zersetzt, wie bei der Pankreasverdauung ohne Auftreten von Bakterien. Nach 32 Tagen zeigte die Flüssigkeit:

1,36	p. M. Eiweiss
0,76	„ unlösliches Eiweiss
2,82	„ Aetherextract
8,80	„ Alkoholextract
37,91	„ Wasserextract und darin 7,12 Leucin u. Tyrosin.

Die ursprüngliche Flüssigkeit enthält dagegen 42,25 Eiweiss und nur 12,21 Wasserextract und keine Peptone. Soweit ist also keine Schwierigkeit vorhanden. Nun wird aber von verschiedenen Seiten die Bildung von Indol aus Eiweiss bei der Pankreasverdauung als eine Begleiterscheinung aufgefasst, welche nicht dem Pankreasferment als solchem zukommt, sondern den Fäulnissorganismen, welche sich in der That ganz besonders leicht und massenhaft in solchen Verdauungsgemischen etabliren. Hüfner¹⁾ digerirte Fibrin mit Pankreasferment unter allen Cautelen gegen das Eindringen von Bakterien; das Fibrin löste sich auf unter Bildung von Leucin und Tyrosin, ohne dass die auch nach Beendigung des Versuches bakterienfreie Flüssigkeit den geringsten Fäulnissgeruch zeigte. Auch Kühne²⁾ und von Nencki³⁾ sprachen sich in neuester Zeit mit Entschiedenheit dafür aus, dass das Indol nicht unter dem Einfluss des Pankreasfermentes, sondern der in dem Gemische auftretenden

¹⁾ Journ. f. pract. Chemie Bd. 10. S. 1.

²⁾ Ber. d. deutsch. Chem. J. 1875. S. 202.

³⁾ Ebendas. S. 722.

Bakterien entsteht. Ersterer konnte, wie Hüfner, Fibrin wochenlang mit Pankreasferment digeriren, ohne dass Indol entstand, sofern nur die Entwicklung von Bakterien verhindert wurde, wogegen es sich bildete, sobald sich Bakterien entwickelten, die Flüssigkeit faulte.

Nencki weist darauf hin, dass die Pankreasverdauungsgemische stets Vibrionen und Bakterien enthielten. Für die Bildung des Indols im Darmkanal würde sich aus der Nothwendigkeit der Betheiligung kleinster Organismen keine Schwierigkeit ergeben; denn im Darmkanal finden sich bekanntlich stets Fäulnissorganismen. Welche Vorstellung sollen wir uns aber von der Bildung des Indols in den Geweben machen? Die Anschauung, dass auch unter normalen Verhältnissen die Zersetzung von Eiweiss in den Geweben einem organisirten Ferment zuzuschreiben sei, hat — das lässt sich nicht leugnen — a priori nur geringe Wahrscheinlichkeit für sich, wenn es auch nicht an Thatsachen fehlt, die auf diese Möglichkeit hinweisen. Billroth und Tiegel¹⁾ sind übereinstimmend zu dem Schluss gelangt, dass die Gewebe des lebenden Thieres sehr häufig, das Pankreas aber fast regelmässig Keime enthalten, die sich unter günstigen Bedingungen zu ausgebildeten Bakterien entwickeln. Durch eine vor Kurzem im Laboratorium von Hoppe-Seyler ausgeführte Untersuchung ist der Nachweis geführt, dass bei dieser Zersetzung unter den Producten auch Indol auftritt. In unmittelbar dem Thier entnommenen Geweben sind diese Keime indessen sicher nicht wahrgenommen, und ob sie bei der Indolbildung in den Geweben betheiligt sind, ist noch sehr fraglich. Mit Rücksicht auf das überwiegende Vorkommen der Keime im Pankreas liegt es nahe, anzunehmen, dass die Indolbildung beim Hunger auf einer Zersetzung von Pankreasgewebe durch die in ihm präformirten Keime zurückzuführen ist.

Herrn Prof. Salkowski sage ich für die fortgesetzte freundliche Unterstützung bei Abfassung dieser Arbeit meinen verbindlichsten Dank.

¹⁾ Dieses Archiv Bd. LX. S. 453.