

(Aus dem Pathologisch-anatomischen und pathohistologischen Institut der Kgl. ung. Franz Joseph-Universität in Szeged [Direktor: Prof. Dr. *Josef Baló*].)

## Über den Fermentgehalt der menschlichen Bauchspeicheldrüse.

Von

**Josef Baló und Ladislaus Lovas.**

(Eingegangen am 12. September 1932.)

### Einleitung.

Über den Zusammenhang zwischen dem Lipasegehalt der einzelnen Organe und dem Fettstoffwechsel stehen uns nur einige zerstreute Daten zur Verfügung. *Bach* und *Lovas*<sup>1</sup> wiesen nach, daß der Lipasegehalt der Schweinebauchspeicheldrüse mit dem Ernährungszustand der Schweine in Zusammenhang steht, insofern der Lipasegehalt bei fetten Schweinen größer ist: er übersteigt mehrfach den bei mageren Schweinen vorliegenden Pankreaslipasegehalt. *Abderhalden* und *Rona*<sup>2</sup> fütterten Hunde mit fettreicher Nahrung, wodurch sie eine Vermehrung der Serumlipase erreichen konnten. Nach *Caros*<sup>3</sup> Untersuchungen ist die lipolytische Wirkung des Serums bei gutgenährten Menschen größer als bei mageren. Diese Beobachtung wurde durch die Serumlipasebestimmungen von *Bach* und *Lusztig*<sup>4</sup> an Leichen bestätigt. Die letztgenannten Verfasser wiesen die verschiedene Wirkung der einzelnen Krankheiten auf den Lipasegehalt des Blutserums nach. Von Bedeutung scheint die Feststellung zu sein, daß bei tuberkulösen oder bei anderen Kachexien die lipolytische Fähigkeit des Serums in hohem Grade herabgesetzt ist; oft sinkt sie sogar auf  $\frac{1}{50}$  des Normalwertes.

Die Bauchspeicheldrüse ist eines der wichtigsten fermentbildenden Organe des menschlichen Körpers. Es schien lohnend zu untersuchen, durch welche krankhaften Einflüsse seine Fermentbildung beeinflusst werden kann. Zu diesem Zweck verarbeiteten wir das Pankreas von 70 an verschiedenen Krankheiten verstorbenen Menschen. In den ersten 20 Fällen prüften wir den Lipase- und Trypsingehalt, während wir in den übrigen 50 Fällen auch den Diastasegehalt bestimmten.

### Untersuchungsverfahren.

Wir verarbeiteten die Leichenbauchspeicheldrüse nach *Willstätter* und *Waldschmidt-Leitz* zu mehliger Konsistenz und bereiteten daraus

— unter Zusatz der 16fachen Menge eines 87%igen Glycerins — einen sog. Rohauszug, den wir nach 10facher Verdünnung mit destilliertem Wasser zu den Fermentbestimmungen verwendeten.

Die lipolytische Fähigkeit bestimmten wir mit Hilfe der stalagmometrischen Methode von *Rona-Michaelis*<sup>5</sup> und drückten sie durch die Geschwindigkeitskonstante der Gleichung der monomolekulären Reaktion  $\left(K = \frac{1}{t} \log \frac{a}{a-x}\right)$  aus.

Zur Trypsinbestimmung wandten wir *Fulds* Verfahren an, da dieses neben seiner Einfachheit unserem Zweck entsprechend, ziemlich genaue Ergebnisse hatte. Nach diesem Verfahren drückten wir die tryptische Fähigkeit des Pankreasextraktes in Einheiten aus. Es sei erwähnt, daß wir auch bei Anwendung der titrimetrischen Methode von *Willstätter* und *Waldschmidt-Leitz* mit den vorerwähnten völlig übereinstimmende Ergebnisse gewannen. Das titrimetrische Verfahren ergibt natürlich genauere Werte, da wir jedoch nicht geringfügige, sondern ausgesprochene Unterschiede benötigten, wandten wir wegen seiner Einfachheit *Fulds* Caseinverdauungsverfahren an. Nach unseren Erfahrungen wurde die Trypsinverdauung durch die Vorbehandlung mit Enterokinase nicht beeinflußt, da unser Rohextrakt nicht inaktives Trypsinogen, sondern bereits aktives Trypsin enthielt. *Heidenhain* beobachtete 1875 als erster die spontane Aktivierung des Trypsinogens in der Bauchspeicheldrüse bzw. in ihrem Auszug. Diese spontane Aktivierung wurde von *Waldschmidt-Leitz*<sup>6</sup> geklärt, der den Nachweis erbrachte, daß in der Bauchspeicheldrüse nach kurzem Stehen (24–48 Stunden) eine mit der Enterokinase in jeder Hinsicht, d. h. in bezug auf Art und Menge völlig übereinstimmende Kinase entsteht. Diese spontane Aktivierung tritt auch bei getrocknetem Pankreaspulver ein.

Zur Diastasebestimmung wandten wir die Stärkeverdauungsmethode von *Wohlgemuth* an und drückten die Diastasemenge in Einheiten aus.

### Untersuchungsergebnisse.

Da uns keine ähnlichen Untersuchungen bekannt waren, bestimmten wir, zur Gewinnung normaler Mittelwerte, den Fermentgehalt der Bauchspeicheldrüse von mehreren plötzlich verstorbenen Menschen.

Nr.	Diagnose	Gewicht in kg	Länge in cm	Lipase	Trypsin	Diastase
8	Gehirnblutung	58	152	0,03124	64	—
49	Gehirnblutung	77	148	0,02075	32	30
54	Gehirnblutung	82	153	0,01655	32	80
64	Chronisches Magengeschwür	75	183	0,01996	64	40
	Akute Verblutung					
65	Kaiserschnitt	88	164	0,01861	32	40
69	Gehirnblutung	64	152	0,01455	32	40

Nach den angeführten 6 Fällen schwankt der Lipasegehalt der Bauchspeicheldrüse bei dieser Bestimmungsmethode zwischen 0,01500 und 0,03000. Die Trypsinwerte bewegen sich zwischen 32–64, die Diastasewerte zwischen 40–80 Einheiten.

Von den 70 verarbeiteten Fällen waren im Pankreas zweimal zerstreute Fettnekrosen zu finden.

Nr.	Diagnose	Gewicht in kg	Länge in cm	Lipase	Trypsin	Diastase
39	Angina pectoris	68	153	0,03182	32	60
61	Antrotomie	64	164	0,04835	32	40

Unter sämtlichen Fällen waren in diesen beiden die höchsten Lipasewerte vorhanden. Dies dürfte darauf hinweisen, daß der erhöhte Lipasegehalt des Pankreas zu Fettnekrosen veranlagt. Diese Annahme wird durch die Untersuchungen von *Kup*<sup>7</sup> bestätigt, der die Bauchspeicheldrüsen von 110 gemästeten „Mangalicaschweinen“ untersuchte und darunter 46mal zerstreute Nekrosen fand, während er bei 61 mageren Schweinen in keinem einzigen Fall ähnliche Pankreasnekrosen beobachten konnte. Nehmen wir die bereits früher erwähnte Feststellung von *Bach* und *Lovas* hinzu, wonach der Lipasegehalt des Schweinepankreas dem Ernährungszustand der Schweine entspricht, so scheint zwischen dem Lipasegehalt der Bauchspeicheldrüse und deren Fettnekrosen ein unzweifelhafter Zusammenhang zu bestehen.

Die folgende Gruppe enthält die Angaben über das Pankreas an akut verlaufenden septischen Krankheiten Verstorbener.

Nr.	Diagnose	Gewicht in kg	Länge in cm	Lipase	Trypsin	Diastase
5	Phlegmone cruris, Pyämie	58	158	0,00989	2	—
10	Empyema thoracis	48	147	0,00892	1	—
17	Hernia incarcerata	84	150	0,00951	1	—
18	Peritonitis biliosa	41	155	0,01219	2	—
19	Peritonitis purulenta	41	154	0,00425	1	—
21	Peritonitis purulenta	80	160	0,01402	2	40
23	Endometritis ichorosa	48	150	0,03060	64	160
38	Tonsillitis phlegmonosa	52	165	0,00820	Ø	20
33	Pericarditis purulenta	54	163	0,01313	8	20
40	Sepsis puerperalis	50	156	0,01419	6	20
42	Pneumonia crouposa	58	178	0,01894	0	10
43	Pneumonia crouposa	66	167	0,01264	4	40
44	Pneumonia crouposa	54	165	0,00788	2	20
47	Peritonitis purulenta	87	163	0,02186	8	80
48	Sepsis puerperalis	65	150	0,01024	0	5
60	Diabetes, Sepsis	69	170	0,01357	2	30
62	Peritonitis ichorosa	51	165	0,02573	1	80

In dieser Gruppe weichen die Lipase- und Diastasewerte — wie ersichtlich — von den Normalwerten nicht wesentlich ab, doch war die tryptische Wirkung der Bauchspeicheldrüse in der Mehrzahl der Fälle in bedeutendem Maße herabgesetzt. Da in diesen Fällen die tryptische Wirkung der Pankreasextrakte trotz der Vorbehandlung mit Entero-kinase nicht zunahm, war es anzunehmen, daß die Schädlichkeit, als deren Folgeerscheinung die tryptische Wirkung abnimmt, unmittelbar auf das Trypsinogen einwirkt. Die Umstände, durch welche die Trypsinogenproduktion ungünstig beeinflußt wird, kennen wir nicht. Vielleicht

sind es die Spaltpilze selbst bzw. ihre Gifte, oder es handelt sich dabei vielleicht um einen durch die septische Erkrankung verursachten Zellzerfall.

Wir verarbeiteten das Pankreas von 20 an Tuberkulose verstorbenen Individuen:

Nr.	Diagnose	Gewicht in kg	Länge in cm	Lipase	Trypsin	Diastase
2	Tuberculosis pulmonum	49	172	0,00191	1	—
6	Tuberculosis pulmonum	33	158	0,00147	1	—
9	Tuberculosis pulmonum	36	166	0,00217	1	—
13	Tuberculosis pulmonum	25	145	0,00168	0	—
25	Tuberculosis pulmonum	31	150	0,00471	4	10
27	Tuberculosis pulmonum	37	160	0,00548	4	20
30	Tuberculosis pulmonum	38	160	0,00373	4	20
31	Tuberculosis pulmonum sub- miliaris	53	157	0,00539	24	30
32	Tuberculosis pulmonum	43	147	0,00370	2	20
34	Tuberculosis miliaris, Menin- gitis basilaris	36	165	0,01490	32	20
37	Tuberculosis pulmonum, Ver- blutung infolge von Magen- geschwür	34	162	0,01274	32	20
46	Tuberculosis pulmonum et laryng.	41	160	0,00518	8	20
51	Tuberculosis pulmonum	35	150	0,00350	4	5
53	Tuberculosis pulmonum	57	162	0,00242	4	5
55	Tuberculosis pulmonum et intest.	25	156	0,00420	4	5
57	Tuberculosis pulmonum	51	160	0,00485	1	5
58	Tuberculosis pulmonum	52	165	0,00146	2	20
66	Tuberculosis pulmonum	40	155	0,00504	8	10
67	Tuberculosis pulmonum	29	152	0,00347	8	10
68	Tuberculosis pulmonum	49	165	0,00489	8	10

Aus der Tabelle ergibt sich, daß, mit Ausnahme von 3 akuten Fällen, von denen 2 Miliartuberkulose darstellten, alle 3 Fermente stark vermindert waren. Demnach ist also eine allgemeine, zumindest auf die Bauchspeicheldrüse einwirkende Fermentvergiftung anzunehmen. *Sieber*<sup>8</sup> fand in den Organen mit Tuberkulose infizierter Tiere verminderte lipolytische Fähigkeit. *Kanócz*<sup>9</sup> infizierte Meerschweinchen mit Tuberkulose, wonach er in der Lunge der Tiere eine hochgradige Verminderung der fettsplattenden Fähigkeit beobachtete. *Happold* und *Taylor*<sup>10</sup> untersuchten die lipolytische Fähigkeit der Organe mit Tuberkulose infizierter Meerschweinchen, wobei sie fanden, daß die lipolytische Fähigkeit der Niere mit fortschreitender Erkrankung abnahm; im allgemeinen sank auch der Lipasegehalt der Leber. Demgegenüber war die lipolytische Aktivität der Lunge erhöht.

Aus den Gewichts- und Längenmaßen der Tabelle geht hervor, daß das Pankreas in diesen Fällen von sehr mageren Leichen herrührt. Aus

den Untersuchungen von *Bach* und *Lovas* ergibt sich, daß die fettspaltende und synthetisierende Wirkung der Bauchspeicheldrüse um so geringer ist, je magerer das Schwein war.

Der Serumlipasegehalt an kachektischen Krankheiten Verstorbener ist sehr niedrig, zuweilen kaum nachweisbar. Auch in Tierversuchen kann man Kachexie hervorrufen. So fanden z. B. *Bach*, *Lovas* und *Neufeld* <sup>11</sup> bei Kaninchen nach dauernder Thyroxinvergiftung, daß die Tiere nach einer gewissen Zeit etwa 50% ihres Körpergewichtes einbüßten und an schwerer Kachexie eingingen. Bei den Kaninchen war bereits nach der ersten Thyroxineinspritzung ein hochgradiger Abfall der Serumlipase zu beobachten, der nach den weiteren Einspritzungen noch zunahm. In diesen Fällen war also die Kachexie mit Sicherheit nicht primär, denn das Absinken der Serumlipase trat ja früher ein.

Nach *Jacoby* <sup>12</sup> bilden sich die Fermente in den Zellen und gelangen von dort in den Saftumlauf. Aus diesem Grunde ist der Fermentabfall in den Säften des Körpers nur auf die Zellveränderung zurückzuführen. Die verschiedenen Giftwirkungen scheinen eine derartige Veränderung der Zellen herbeizuführen, als deren Folgeerscheinung die Zelle kein Ferment bilden kann. Letzten Endes muß man somit in der Entstehung der kachektischen Zustände dem Fehlen der Fermentbildung eine Rolle zuschreiben.

Nicht nur die Kachexie Tuberkulöser und die Vergiftung mit Thyroxin gehen mit Fermentvergiftung einher; auch in den Bauchspeicheldrüsen der an anderen zur Kachexie führenden Krankheiten Verstorbenen ist der Fermentgehalt — in der Regel dem Grad der Kachexie entsprechend — stark herabgesetzt.

Nr.	Diagnose	Gewicht in kg	Länge in cm	Lipase	Trypsin	Diastase
4	Carcinoma ventriculi	28	152	0,00522	16	—
12	Carcinoma laryngis	40	161	0,00587	4	—
14	Carcinoma coli	52	177	0,00317	8	—
22	Sarcoma metast. pulm.	45	165	0,00890	32	20
26	Carcinoma ventriculi	45	160	0,00401	8	10
29	Morbus Addisoni	46	164	0,00321	4	10
35	Morbus Addisoni	46	157	0,00210	0	5
45	Morbus Basedowi	48	154	0,00194	0	5

In die letzte Gruppe haben wir jene Fälle eingereiht, die zu keiner der obigen Kategorien gerechnet werden können. In diesen Fällen war eine mehr oder minder große Verminderung des Fermentgehaltes zu finden.

*Klein* und *Nonnenbruch* <sup>13</sup> beobachteten im Blut von urämischen Kranken die Verminderung der lipolytischen, glykolytischen und diastatischen Fermentwirkung. In einem unserer urämischen Fälle war der Lipasegehalt der Bauchspeicheldrüse ziemlich gering. Wir arbeiteten das Pankreas von 4 an Anaemia perniciosa verstorbenen

Nr.	Diagnose	Gewicht in kg	Länge in cm	Lipase	Trypsin	Diastase
1	Urämie	53	150	0,00695	32	—
3	Diabetes mellitus	68	152	0,00556	16	—
7	Myodegeneratio cordis	76	168	0,00648	16	—
11	Anaemia perniciosa	51	163	0,01688	64	—
15	Anaemia perniciosa	54	157	0,00775	16	—
16	Endocarditis chronica	82	154	0,01648	32	—
20	Diabetes mellitus	55	160	0,00725	32	—
24	Urämie	43	160	0,00640	16	20
28	Strumektomie	56	166	0,02200	64	80
36	Diabetes mellitus	46	161	0,00860	64	20
41	Cirrhosis hepatis	66	168	0,01270	8	20
50	Anaemia perniciosa	32	152	0,01480	16	40
52	Influenza	96	167	0,01819	12	20
56	Urämie	40	152	0,00185	4	5
59	Myelitis e compressione	48	137	0,01379	16	60
63	Aortitis luica	56	163	0,01745	32	40
70	Anaemia perniciosa	60	146	0,01224	16	20

Personen, doch zeigte sich dabei in bezug auf den Fermentgehalt keine bedeutende Abweichung von der Norm. Nach *Simon*<sup>14</sup> erscheint im Blutserum der an Anaemia perniciosa Leidenden atoxylresistente Lipase, weswegen er annimmt, daß sich gewisse Fälle von perniziöser Anämie auf eine Erkrankung der Bauchspeicheldrüse zurückführen lassen. Auf Grund unserer Untersuchungen wird die Achylia gastrica anscheinend nicht von Achylia pancreatica begleitet; der Fermentgehalt des Pankreas bewegt sich innerhalb normaler Grenzen.

Sämtliche Feststellungen über die lipolytische Wirkung des Blutserums von Tuberkulösen oder von Kachektischen galten auch vom Fermentgehalt der Bauchspeicheldrüse. *Clauberg*<sup>15</sup> fand in der Fettleber von tuberkulösen Kranken lipolytische Insuffizienz. Das Absinken des Ferments scheint nicht nur im Blutserum, sondern auch in Leber, Bauchspeicheldrüse, d. h. in allen lipasehaltigen Organen der kachektischen Tuberkulösen einzutreten. Die Serumlipase stammt aus der Lipase der Organe. Nach *Falkenheim* und *György*<sup>16</sup> wird die Lipase durch die Gifte des Tuberkelbacillus inaktiviert. Die Gifte des Tuberkelbacillus üben vermutlich auf die Lipasebildung von Leber, Bauchspeicheldrüse und wahrscheinlich auch auf die anderen Organe eine lähmende Wirkung aus.

Unseren obigen Untersuchungen ist vom pathologischen Standpunkt eine Bedeutung beizumessen, denn dadurch konnten wir die Ergebnisse der an den bei der Sektion entfernten Organen makroskopisch angestellten, histologischen, ja selbst chemischen Untersuchungen durch die Angaben der biologischen Prüfungen ergänzen. Dies ist aus dem Grunde von Belang, weil in den Fällen, wo in einem Organ wesentliche Abweichungen von der Norm weder histologisch noch chemisch nachweisbar sind, die Verschiedenheit des Fermentgehaltes in der Charakterisierung der Organe noch weitere Möglichkeiten bietet. Geradeso wie sich die

Bauchspeicheldrüse bei gleichem geweblichen Bau nur durch die Verschiedenheit des Fermentgehaltes unterscheiden läßt, ist es anzunehmen, daß dies auch bei anderen Organen der Fall ist.

### Zusammenfassung.

Die Bauchspeicheldrüse von 70 an verschiedenen Krankheiten verstorbenen Personen wurde hinsichtlich des Fermentgehaltes verarbeitet. In 20 Fällen wurde nur der Lipase- und Trypsingehalt, in den übrigen 50 Fällen auch der Diastasegehalt bestimmt.

Die Menge der Pankreasfermente zeigt einen Parallelismus; hoher Lipasegehalt geht mit hohem Trypsin- und Diastasegehalt einher und im allgemeinen sind auch bei einer etwaigen Verminderung alle 3 Fermente beteiligt. Eine Ausnahme bildet die Bauchspeicheldrüse der an septischen Krankheiten Verstorbenen, wo die tryptische Wirkung in der Mehrzahl der Fälle sehr stark herabgesetzt war, während die Lipase- und Diastase-mengen fast normal blieben.

In der Bauchspeicheldrüse der an verschiedenen, zur Kachexie führenden Krankheiten Verstorbenen war eine bedeutende Verminderung aller 3 Fermente zu beobachten. Diese Verminderung war im Pankreas jener Tuberkulösen am ausgesprochensten, deren Krankheit chronisch verlief und zur Kachexie führte.

Vermehrte Pankreaslipase beobachteten wir in 2 Fällen von Fettnekrose. Hoher Lipasegehalt der Bauchspeicheldrüse scheint eine Veranlagung zu Pankreasfettnekrosen abzugeben.

### Schrifttum.

- <sup>1</sup> *Bach u. Lovas*: Biochem. Z. **245**, 345 (1932). — <sup>2</sup> *Abderhalden u. Rona*: Z. physik. Chem. **75**, 30 (1911). — <sup>3</sup> *Caro*: Z. klin. Med. **78**, 286 (1913). — <sup>4</sup> *Bach u. Lusztyg*: Virchows Arch. **280**, 325 (1931). — <sup>5</sup> *Rona*: Fermentmethoden. Berlin 1926. — <sup>6</sup> *Waldschmidt-Leitz*: Z. physik. Chem. **132**, 181 (1924). — *Waldschmidt-Leitz u. Harteneck*: Z. physik. Chem. **149**, 221 (1925). — <sup>7</sup> *Kup*: Beitr. path. Anat. **83**, 642 (1930). — <sup>8</sup> *Sieber*: Biochem. Z. **32**, 108 (1911). — <sup>9</sup> *Kanócz*: Orv. Hetil. (ung.) **72**, 357 (1928). — <sup>10</sup> *Happold and Taylor*: Brit. J. exper. Path. **12**, 272 (1931). — <sup>11</sup> *Bach, Lovas u. Neufeld*: Arch. f. exper. Path. **165**, 614 (1932). — <sup>12</sup> *Jacoby*: Klin. Wschr. **1**, 184 (1922). — <sup>13</sup> *Klein u. Nonnenbruch*: Z. exper. Med. **68**, 222 (1929). — <sup>14</sup> *Simon*: Klin. Wschr. **4**, 2295 (1925). — <sup>15</sup> *Clauberg*: Virchows Arch. **253**, 452 (1924). — <sup>16</sup> *Falkenheim u. György*: Beitr. Klin. Tbk. **53**, 250 (1922).