

## Die Wirkung synthetischer Gallensäuren auf die pankreatische Fettspealtung.

Von

R. Magnus.

(Aus dem pharmakologischen Institut in Heidelberg.)

(Der Redaktion zugegangen am 26. Juni 1906.)

Anschließend an den von mir früher in dieser Zeitschrift veröffentlichten Befund,<sup>1)</sup> daß die esterspaltende Wirkung des Rindslebersaftes durch das Zusammenwirken zweier trennbarer Bestandteile bewirkt wird, einer Lipase und eines kochbeständigen «Cofermentes», habe ich mich schon seit längerer Zeit mit der Untersuchung eines ähnlichen Falles, der Verstärkung der fettspealtenden Wirkung des Pankreassaftes durch die Galle, beschäftigt.

Ebenso wie schon vorher Rachford<sup>2)</sup> konnte auch ich feststellen, daß die verstärkende Wirkung auch von den gallensauren Salzen ausgeübt wird. Schwierig zu entscheiden war aber die Frage, ob die wirkungsverstärkende Substanz, welche die gleichen Eigenschaften wie das früher untersuchte Lebercoferment hatte (Kochbeständigkeit, Alkohollöslichkeit, Ätherunlöslichkeit), mit den gallensauren Alkalien identisch sei oder diesen nur in kleiner Menge als Verunreinigung anhafte, was gerade bei einem derartigen «Coferment» durchaus im Bereich der Möglichkeit lag.

Versuche, reinste Gallensäuren nach Tengström<sup>3)</sup> durch Aussalzen zu gewinnen und dann deren aktivierende Wirkung auf die Pankreaslipase zu prüfen, führten zu keinem eindeutigen Ergebnis.

---

<sup>1)</sup> Diese Zeitschrift, Bd. XLII, S. 149, 1904.

<sup>2)</sup> Journ. physiol., Bd. XII, S. 72, 1891.

<sup>3)</sup> Diese Zeitschrift, Bd. XL, S. 210, 1904.

Als nun im hiesigen chemischen Laboratorium von Geh. Rat Curtius durch Bondi und Müller<sup>1)</sup> die Synthese der Glykocholsäure und Taurocholsäure ausgeführt worden war, ergab sich dadurch die Möglichkeit, die Frage zu entscheiden.

Inzwischen sind auch von anderer Seite wichtige hierhergehörige Befunde veröffentlicht worden. Zunächst teilte Loevenhart auf der letzten Versammlung der American physiological Society mit, daß er meine Versuche über die Leberlipase bestätigen könne, und daß die Zugabe von Gallensalzen dieselbe Wirkung wie das «Coferment» habe. Weiter haben kürzlich v. Fürth und Schütz<sup>2)</sup> in einer vorläufigen Mitteilung angegeben, daß die fördernde Wirkung auf die Pankreaslipase nicht nur vom glykocholsauren Natron, sondern auch vom cholsauren Natron ausgeübt wird. Besonders der letztere Befund spricht schon mit großer Wahrscheinlichkeit gegen eine zufällige Beimengung.

Durch die Liebenswürdigkeit der Herren Dr. Bondi und Dr. Müller gelangte ich in den Besitz der von ihnen synthetisch dargestellten Gallensäuren. Ihre Natronsalze verstärken die Wirkung der Pankreaslipase in kräftigster Weise.

Zu den Versuchen benutzte ich je 5 ccm neutralen, nach der Vorschrift von Hammarsten<sup>3)</sup> gereinigten Olivenöls. Dieses wurde mit  $\frac{1}{2}$  ccm Pankreassaft versetzt, der aus der Pawlowschen Fistel eines von Herrn Dr. Plenge im physiologischen Institut operierten und freundlichst zur Verfügung gestellten Hundes stammte. Die Einzelproben wurden gut durchgeschüttelt und für 5—10 Minuten in ein Wasserbad von Körpertemperatur versenkt. Danach wurde die gebildete Fettsäure mit Barytlauge (1 ccm = 0,61 ccm  $\frac{n}{10}$ -Säure) und Phenolphthalein titriert.

Die synthetische Glykocholsäure und Taurocholsäure wurden in der theoretischen Menge  $\frac{n}{10}$ -NaOH gelöst und reagierten danach ganz schwach gegen Lackmus alkalisch. Ich benutzte 2,5% ige Lösungen der Natronsalze.

Weder gekochter Pankreassaft noch die gallensauren Salze selber bewirkten eine Spür von Fettspaltung. Durch geringe Mengen Säure oder Alkali wurde die fettspaltende Wirkung des Pankreassaftes nicht deutlich verstärkt.

1) Diese Zeitschrift, Bd. XLVII, S. 499, 1906.

2) Zentralbl. f. Physiolog., Bd. XX, S. 47, 1906.

3) Lehrb. f. physiol. Chemie, 1904, S. 326.

$\frac{1}{10}$  ccm der 2,5 %igen Lösung taurocholsauren und glykocholsauren Natrons bewirkte nun jedesmal eine starke Vermehrung der Fettsplaltung. <sup>1)</sup> Zwei Versuche mögen als Beispiel dienen:

## Versuch 4.

Zehn Minuten bei 40°			Zur Neutralisation gebr. ccm Ba(OH) <sub>2</sub>
1 5 ccm Öl	0,5 ccm Pankreassaft	0,1 ccm Wasser	6
2 5 » »	0,5 » »	0,1 » Natrium glykocholic. 2,5 %	11

## Versuch 13.

Zehn Minuten bei 37°			Zur Neutralisation gebr. ccm Ba(OH) <sub>2</sub>
1 5 ccm Öl	0,5 ccm Pankreassaft	0,1 ccm Wasser	2,5
2 5 » »	0,5 » »	0,1 » Natrium taurocholic. 2,5 %	6

Während so 2,5 mg der beiden Salze die Fettsplaltung sehr kräftig verstärkten, war mit 0,25 mg von glykocholsaurem Natron eine geringere, aber deutliche, mit 0,025 mg keine sichtbare Wirkung unter den gleichen Versuchsbedingungen zu erzielen.

Bei der synthetischen Darstellung der beiden Gallensäuren, welche von der Cholalsäure ausgehend über den Äthylester, das Hydrazid und das Acid dieser Säure ausgeführt wird, werden so zahlreiche und eingreifende Prozeduren (langes Kochen mit Säuren und Laugen, Behandeln mit Hydrazinhydrat, Natriumnitrit usw.) vorgenommen, daß es ganz ausgeschlossen erscheint, daß dabei eine in kleinen Mengen wirksame Substanz intakt bleibt und in nahezu unveränderter Menge durch alle diese Prozesse hindurchgeht.

<sup>1)</sup> Auch 0,1 ccm Hundegalle aus der Gallenblase verstärken die Fettsplaltung unter den Versuchsbedingungen auf das deutlichste.

Die verstärkende Wirkung der Galle auf die Fettsplaltung durch Pankreassaft beruht daher auf ihrem Gehalt an gallensauren Alkalien. Der Organismus arbeitet hier mit ähnlichen Mitteln wie die chemische Technik, welche die Fette jetzt ebenfalls durch Fermente spaltet und diese durch kleine Mengen  $MnSO_4$  aktiviert.<sup>1)</sup> Auch die Pankreaslipase wird durch geringe Mengen  $MnSO_4$  (0,01 — 0,001 g bei den angegebenen Versuchsbedingungen) in sehr beträchtlichem Maße aktiviert.

Die Gallensalze sind aber jedenfalls keine allgemeinen Aktivatoren für alle Arten der fermentativen Fettsplaltung, da sie weder die Wirkung der Lipase des Darmsaftes<sup>2)</sup> noch des Magens<sup>3)</sup> verstärken.

---

<sup>1)</sup> Vgl. Hoyer, Seifensiederzeitung 1905, Nr. 32, u. Chem. Zentralbl., 1905, Bd. II, S. 582.

<sup>2)</sup> Boldireff, Zentralbl. f. Physiol., Bd. XVIII, S. 460, 1904.

<sup>3)</sup> Laqueur, Hofmeisters Beiträge, Bd. VIII, S. 281, 1906.