

Verbindungen der aromatischen Reihe als Erreger der Gallensekretion.

Von

M. Petrowa.

(Aus der therapeutischen Hospitalklinik des medizinischen Institutes für Frauen [Prof. G. Smirnow] und aus dem physiologischen Laboratorium der Militär-Medizinischen Akademie (Prof. J. Pawlow) St. Petersburg.)

(Der Redaktion zugegangen am 5. August 1911.)

In letzter Zeit sind eine Menge verschiedenartiger Mittel als Chologoga empfohlen worden, über ihre Wirkungen jedoch sind die Meinungen sehr geteilt. So herrschen bezüglich des Natrium benzoicum, dessen Einfluß auf die Gallenabsonderung wir therapeutischer Zwecke wegen kontrollieren wollten, verschiedene Ansichten. Einige Autoren wie z. B. Prevost und Binet¹⁾, wie auch Bains²⁾, welche besonders sorgfältig gallentreibende Mittel studiert haben, sprechen ihm eine bedeutende gallentreibende Wirkung zu. Im Gegensatz zu ihnen sah Mayo Robson³⁾ von Natrium benzoicum keinen Einfluß auf die Galiensekretion.

Um die Wirkung verschiedener Stoffe auf die Gallenabsonderung zu untersuchen, stellten wir Versuche an 2 Hunden an. Beide Hunde hatten eine Gallenblasen- und eine Magen fistel mit Unterbindung des Ductus choledochus. Die Hunde wurden zum letztenmal nicht weniger als 20 Stunden vor dem Versuch gefüttert. Der Magen wurde vorher durch die Magen fistel ausgespült, dann wurde die Gallenabsonderung im Laufe von einigen Stunden beobachtet und jetzt erst das zu untersuchende Mittel durch die Magen fistel eingeführt. Dank der Magen fistel waren wir imstande, stets die Reaktion und den Säuregehalt des Mageninhalts zu kontrollieren, was von großer Wichtigkeit ist, da die Säure auch anregend auf die Gallensekretion wirkt.

Oft wurde während der ersten Stunde der Beobachtungszeit eine größere Gallensekretion konstatiert, als in den folgenden, hauptsächlich wohl darum, weil im Magen noch irgendwelche Speisereste vorhanden waren, wie z. B. Knochen, deswegen halten wir die Magenausspülung für unbedingt notwendig. Hauptsächlich untersuchten wir lösliche Stoffe; schwerlösliche wie Thymol, Menthol und Guajacolum purum erwärmten wir in 200 ccm destillierten Wassers, beim Abkühlen erhielten wir dann eine Masse sehr feiner, in Wasser suspendierter Partikelchen oder Tröpfchen; Versuche mit pulverförmigen unlöslichen Stoffen gelangen nicht, da das Pulver gewöhnlich sich in der Nähe der Magensonde absetzte und dort ruhig mehrere Stunden liegen blieb. Mit Natrium benzoicum wurden 4 Versuche angestellt, in allen Fällen erhielten wir eine bedeutende Steigerung der Gallensekretion (siehe Tab. 1), wobei das Maximum der Sekretion nicht an eine bestimmte Stunde gebunden war. Anfänglich war die Galle, besonders bei den ersten Versuchen, dickflüssig, zähe, von dunkler Farbe, reich an Schleim mit Beimengung von Eiter, unter der Einwirkung des eingeführten Natrium benzoicum wurde sie allmählich dünnflüssiger und nahm eine bedeutend hellere Farbe an, sodaß man schon mit dem bloßen Auge an den verschiedenen Farben und der Konsistenz bestimmen konnte, welche Portion vor der Einführung und welche nach derselben gesammelt war.

Da wir vom Natrium benzoicum bemerkenswerte Resultate im Sinne einer Erhöhung der Gallensekretion beobachteten, entschlossen wir uns, auch den Einfluß anderer aromatischer Verbindungen auf die Gallensekretion zu prüfen, umsomehr als die Salicylsäure schon lange und von vielen Autoren als stark gallentreibendes Mittel empfohlen wurde. Versuche mit Natrium salicylicum stellten wir jedoch nicht an, da es schon vielfach untersucht wurde und fast alle Autoren seine stark gallentreibende Wirkung anerkennen, und einzelne Forscher, wie Paton und Balfur⁴⁾ es für das einzige Cholagogen halten. Rosenberg⁵⁾, Stadelmann⁶⁾, Ruteford⁷⁾, Troitzki⁸⁾, Winogradow⁹⁾, Lewaschew¹⁰⁾, Ellenberger¹¹⁾ und Baum¹²⁾ erkennen auch diese Eigenschaft des Natrium sali-

cylicum an, und nur Nessin (13) gelangte auf Grundlage von 2 Versuchen zu einem negativen Resultat.

Einige Forscher wie Prevost, Binet und Bains sind der Ansicht, daß Salol auch die Gallensekretion steigert, während andere wie Pfaff und Balch¹⁴⁾ diese Wirkung verneinen.

Tabelle 1.

| Name des Hundes | Nora | Nora | Zigan | Nora |
|--|---------------|------|-------|------|
| Eingeführte Menge von Natrium benzoicum in g | 4,0 | 1,0 | 1,0 | 2,0 |
| Eingeführte Flüssigkeitsmenge in ccm | 200 | 100 | 100 | 100 |
| Abgesonderte Gallenmenge in g während der Beobachtungszeit vor der Einführung | 1. Stunde 5,8 | 2,5 | 5,0 | 7,0 |
| | 2. » 6,3 | 2,0 | 4,4 | 4,8 |
| | 3. » 5,6 | 2,0 | 5,3 | 6,4 |
| Einführung von Natrium benzoicum. | | | | |
| Abgesonderte Gallenmenge in g während der Beobachtungszeit nach der Einführung | 4. Stunde 7,2 | 4,2 | 6,8 | 12,0 |
| | 5. » 8,7 | 2,3 | 7,2 | 10,0 |
| | 6. » 9,2 | 7,4 | 8,0 | 9,0 |
| | 7. » 9,3 | 4,0 | 5,2 | 13,2 |
| | 8. » 11,2 | 7,0 | 6,5 | 10,8 |

Wir untersuchten den Einfluß von Phenol in einer Menge von einem Gramm in 300 ccm destilliertem Wasser, wobei ein Teil verloren ging, und konnten eine bedeutende Erhöhung der Gallenabsonderung konstatieren.

4. Versuche wurden mit Guajacolum purum angestellt, eine Vergrößerung der Gallensekretion wurde in allen 4 Fällen in den ersten 2 Stunden beobachtet (siehe Tab. 2).

Das lösliche Guajacolpräparat Thiocol (Kalium sulfoguajacolicum) vergrößerte im Gegensatz zu dem Guajacol nicht die abgesonderte Gallenmenge, sondern verringerte sie sogar (siehe Tab. 3).

Eine bedeutende andauernde Vermehrung der Gallensekretion und eine starke Verdünnung der Galle während der fünf Stunden der Beobachtungszeit sahen wir vom Thymol (siehe Tab. 4). Menthol wurde in 4 Fällen einer Prüfung unterzogen.

Tabelle 2.

| Name des Hundes | Zigan | Nora | Zigan | Nora | Zigan | |
|--|-----------|---------------------|---------------------|----------------------|-------|-----|
| Menge des eingeführten Mittels in g | 1.0 | 1,5 | 1,5 | 2,0 | 2,0 | |
| Eingeführte Flüssigkeitsmenge in ccm | 300 | 100 | 100 | 100 | 100 | |
| Abgesonderte Gallenmenge in g während der Beobachtungszeit vor der Einführung | 1. Stunde | 6,6 | 4,5 | 4,0 | 11,8 | 5,2 |
| | 2. „ | 6.0 | Versuch eingestellt | 4,2 | 9,5 | 4,4 |
| | 3. „ | 5,7 | Versuch eingestellt | | 3,8 | 4,6 |
| Einführung von | Phenol | | Guajacolum purum | | | |
| Abgesonderte Gallenmenge in g während der Beobachtungszeit nach der Einführung | 4. Stunde | 10,3 | 8,9 | 17,2 | 13,8 | 9,2 |
| | 5. „ | 8,4 | 7,4 | 9,4 | 14,0 | 7,2 |
| | 6. „ | 8,5 | 4,0 | 6,0 | 5,4 | 4,0 |
| | 7. „ | Versuch eingestellt | 4,5 | Versuch eingestellt | 4,6 | 4,5 |
| | 8. „ | | | Versuch eingestellt. | | |

Tabelle 3.

| Name des Hundes | | Nora | Zigan | Nora |
|--|-----------|------|---------------------|------|
| Eingeführte Menge von Thiocol in g | | 2,0 | 3,0 | 3,0 |
| Eingeführte Flüssigkeitsmenge in ccm | | 150 | 100 | 100 |
| Abgesonderte Gallenmenge in g während der Beobachtungszeit vor der Einführung | 1. Stunde | 7,0 | 16,5 | 8,0 |
| | 2. „ | 5,4 | 4,6 | 4,8 |
| | 3. „ | 6,2 | 12,2 | 4,4 |
| Einführung von Thiocol. | | | | |
| Abgesonderte Gallenmenge in g während der Beobachtungszeit nach der Einführung | 4. Stunde | 6,0 | 7,2 | 4,6 |
| | 5. „ | 5,6 | 7,8 | 4,3 |
| | 6. „ | 5,4 | 7,5 | 4,8 |
| | 7. „ | 6,0 | 7,7 | 3,5 |
| | 8. „ | 5,8 | Versuch eingestellt | |

Ungeachtet dessen, daß ein bedeutender Teil verloren ging — es setzte sich auf dem Trichter und in der Sonde ab —, sodaß nur ein kleiner Teil in den Magen gelangte, so war das Resultat doch im Sinne einer beträchtlichen Steigerung der Gallensekretion ein positives (siehe Tab. 5).

Tabelle 4.

| Name des Hundes | Nora | Zigan | Nora | Zigan | |
|--|-----------|---------------------|------|-------|------|
| Eingeführte Menge von Thymol in g | 2,0 | 2,0 | 2,0 | 2,0 | |
| Eingeführte Flüssigkeitsmenge in ccm | 300 | 300 | 100 | 100 | |
| Abgesonderte Gallenmenge in g während der Beobachtungszeit vor der Einführung | 1. Stunde | 4,0 | 7,8 | 4,0 | 10,0 |
| | 2. » | 4,2 | 8,2 | 2,6 | 7,5 |
| | 3. » | 2,1 | 7,7 | 3,1 | 10,0 |
| Einführung von Thymol. | | | | | |
| Abgesonderte Gallenmenge in g während der Beobachtungszeit nach der Einführung | 4. Stunde | 10,7 | 11,3 | 9,0 | 15,0 |
| | 5. » | 11,4 | 14,0 | 12,6 | 14,0 |
| | 6. » | 8,3 | 11,8 | 9,2 | 13,5 |
| | 7. » | 9,0 | 9,5 | 8,7 | 13,9 |
| | 8. » | Versuch eingestellt | | 9,2 | 13,4 |

Tabelle 5.

| Name des Hundes | Nora | Zigan | Nora | |
|---|-----------|-------|------|------|
| Eingeführte Menge von Menthol in g . | 0,5 | 0,5 | 1,0 | |
| Eingeführte Flüssigkeitsmenge in ccm . | 200 | 200 | 200 | |
| Abgesonderte Gallenmenge in g während der Beobachtungs- zeit vor der Einführung | 1. Stunde | 5,0 | 5,0 | 11,5 |
| | 2. » | 1,2 | 3,8 | 6,5 |
| | 3. » | 1,7 | 5,8 | 10,0 |
| Einführung von Menthol. | | | | |
| Abgesonderte Gallenmenge in g während der Beobachtungs- zeit nach der Einführung | 4. Stunde | 2,5 | 7,4 | 14,5 |
| | 5. » | 4,4 | 7,6 | 13,0 |
| | 6. » | 5,8 | 4,2 | 9,0 |
| | 7. » | 9,2 | 6,0 | 12,0 |
| | 8. » | 8,6 | 8,2 | 13,0 |

Neben anderen Stoffen der aromatischen Reihe wurden für unsere therapeutischen Zwecke einige Salze organischer Säuren, wie das Natrium citricum, Cremor Tartari und auch Milchzucker untersucht. Das Ergebnis der Versuche war eher eine Verminderung der Gallensekretion (siehe Tab. 6).

Tabelle 6.

| Name des Hundes | Nora | Zigan | Nora | Nora | |
|---|---|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| Eingeführte Menge des Mittels in g | 3,0 | 2,0 | 10,0 | 20,0 | |
| Eingeführte Flüssigkeitsmenge in ccm | 150 | 100 | 300 | 300 | |
| Abgesonderte Gallenmenge in g | 1. Stunde 2. „ 3. „ | 3,0 2,8 3,2 | 5,5 5,0 3,8 | 4,0 5,1 4,3 | 6,6 5,6 5,8 |
| während der Beobachtungszeit | | | | | |
| vor der Einführung | | | | | |
| Einführung von | Natrium citricum | | Cremor Tartari | Sacch. lact. | |
| Abgesonderte Gallenmenge in g | 4. Stunde 5. „ 6. „ 7. „ 8. „ | 3,1 2,7 2,8 3,3 3,0 | 6,5 4,0 4,8 4,8 4,1 | 4,2 5,5 5,0 4,8 4,2 | 5,6 3,9 4,6 5,0 5,0 |
| während der Beobachtungszeit | | | | | |
| nach der Einführung | | | | | |
| | | | | | |

Um die Wirkung des eingeführten Wassers auf die Gallensekretion bei der Untersuchung der verschiedenen Stoffe auszuschalten, wurden 3 Versuche mit reinem Wasser, das in Mengen von 100, 200 und 300 ccm eingeführt wurde, angestellt. Das Resultat ergab keine Steigerung der Gallensekretion. Zu demselben Schlusse gelangte auch Weinberg bei seinen Versuchen.

Auf Grund unserer Versuche sehen wir daher, daß eine ganze Reihe von aromatischen Verbindungen, wie Natrium benzoicum, Natrium salicylicum, Thymol, Phenol, Guajacol und Menthol, eine starke Steigerung der Gallensekretion hervorrufen, nur Thiocol (Kalium sulfogujacolicum) macht eine Ausnahme.

Man muß bedenken, daß fast alle Stoffe, welche die Gallensekretion vergrößern, aus dem Organismus in Form von Verbindungen mit Ätherschwefelsäure ausgeschieden werden; Thiocol ist aber gerade eine ähnliche Verbindung. Es ist daher erklärlich, daß in diesem Falle in der Leber keine weitere Paarung mit Schwefelsäure stattfindet. Dieses ist wohl als Grund für das Fehlen einer Steigerung der Gallensekretion anzusehen.

Wir kommen daher zum Schluß, daß hauptsächlich diejenigen Verbindungen der aromatischen Reihe, welche im Organismus sich mit Schwefelsäure paaren und als Ätherschwefelsäure aus dem Organismus ausgeschieden werden, eine deutliche Steigerung der Gallensekretion hervorrufen. Zum Schlusse halte ich es für meine Pflicht, Herrn Prof. J. P. Pawlow für die liebenswürdige Erlaubnis, in seinem Laboratorium zu arbeiten, wie auch Herrn W. W. Sawitsch für die bereitwillige Anleitung bei meiner Arbeit meinen besten Dank auch an dieser Stelle auszusprechen.

Literatur.

1. Prevost und Binet, zit. nach Nothnagel, XVIII.
2. Bains, British med. Journal, 1898.
3. Mayo Robson, Proceed. of Royal Soc., Bd. 47, 1890.
4. Paton und Balfur, Laboratory Reports issued by the Royal College of Physicians Edinburgh, Bd. 3, 1891, S. 191.
5. Rosenberg, Pflügers Archiv, Bd. 44.
6. Stadelmann, Verh. d. Berl. Med. Ges., Bd. 28. 2, S. 46.
7. Rutherford und Vignol, British Med. Journal, 1875—1877.
8. Troitzki, Über die therapeutische Bedeutung des Olivenöls bei der Gallensteinkrankheit. Diss. 1894.
9. Winogradow, Archiv für Anatomie und Physiologie, 1908, S. 313.
10. Lewaschew, Noch zur Frage über den Einfluß der Alkalien auf die Zusammensetzung der Galle. Teschner, Klin. Gazeta, 1883.
11. und 12. Ellenberger und Baum, Archiv für wissenschaftliche und praktische Tierheilkunde, 1887, Bd. 13.
13. Nessin, Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß von Alkalien auf die Sekretion und die Zusammensetzung der Galle, 1889. Dissertation Medic. Obosnenije, 1891, Nr. 9.
14. Pfaff und Balch, Journal of exper. Med., New York, Bd. 2, 1897.