

Zur Physiologie des Pankreas.

Von

• **Otto Cohnheim und Ph. Klee** (Tübingen).

(Aus dem Laboratorium von O. Cohnheim, Heidelberg.)

(Der Redaktion zugegangen am 1. April 1912.)

Die entscheidenden Aufklärungen hat die Lehre von der Sekretion der Verdauungssäfte durch die Versuche von Pawlow an Hunden mit kleinem Magen, mit Magen fisteln, mit Pankreas fisteln und Choledochus fisteln erfahren. Mit diesen Methoden konnte Pawlow feststellen, welches die wirksamsten Reize waren, auf diese Weise konnte er als erster die reinen Verdauungssäfte untersuchen, die zeitlichen Verhältnisse der Sekretion konnten aufgeklärt werden, und es war möglich, verschiedene Nahrungsmittel in bezug auf die relative Reizstärke und Sekretmenge miteinander zu vergleichen. Allmählich regte sich aber das Bedürfnis, auch etwas über die absolute Menge der abgesonderten Säfte zu erfahren. Für den Magensaft ist das durch die Methode der Duodenalfistel möglich geworden, die gestattete, den gesamten Mageninhalt, Magensaft und Nahrungsmittel, in dem Maße, wie er sich entleerte, quantitativ aufzufangen und gleichzeitig das Entleerte abwärts einzuspritzen, sodaß auf diese Weise alle auf den Magen wirkenden Reize erhalten blieben.¹⁾ Durch etwas andere Lagerung der Duodenalfistel ließ es sich auch erreichen, nicht die Menge des Magensaftes zu bestimmen, sondern die Gesamtmenge aller drei Sekrete.²⁾

¹⁾ L. Tobler, Diese Zeitschrift, Bd. 45, S. 185, 1905. — O. Cohnheim, Münch. med. Wochenschr., 1907, S. 2581. — O. Cohnheim und G. L. Dreyfuss, ibidem, 1908, S. 2484. — Dieselben, Diese Zeitschrift, Bd. 58, S. 50, 1908. — F. Best und O. Cohnheim, Münch. med. Wochenschrift, 1911, Nr. 51.

²⁾ F. Best, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 104, S. 94, 1911.

Wir stellten uns die Aufgabe, die absolute Menge des Pankreassaftes zu bestimmen, die auf bestimmte Reize und auch auf verschiedene Nahrungsmittel ergossen wurde. Die Pankreassaftreaktion hat man bisher entweder im akuten Versuche studiert; dabei hatte man aber mit der Schwierigkeit zu kämpfen, daß man entweder nervöse Hemmungen oder Giftwirkungen der angewandten Narkotika mit in Kauf nehmen mußte. Auch bekommt man bei diesen Versuchen immer nur einen Teil des Pankreassaftes, da das Pankreas ja zwei Ausführungsgänge hat. Zweitens ist die Sekretion des Pankreas an Hunden mit Pawlowschen Pankreasfisteln studiert worden. Aber auch hier ist erstens die Schwierigkeit vorhanden, daß nur einer der Gänge nach außen geleitet wird und man nicht ohne weiteres weiß, wie groß der Anteil gerade dieses Ganges ist. Die zweite Schwierigkeit liegt darin, daß man keine isolierten Reize anwenden kann. Wenn man z. B. an einen Hund mit Pankreasfistel eine bestimmte Menge Fett verfüttert, so bekommt man eine bestimmte Menge Pankreassaft. Ob aber das Fett diesen Pankreassaft hervorruft, oder ob das Fett lediglich Magensaftsekretion bewirkt, und der Magensaft bei seinem Eintritt ins Doudenum die Pankreassekretion hervorruft, das läßt sich an der Pankreasfistel nicht entscheiden. Endlich kommen der Pankreasfistel noch gewisse technische Nachteile zu, da das ständige Herauslaufen des Pankreassaftes die Gesundheit der Hunde schädigt. Diese letztere Schwierigkeit scheint durch eine Änderung der Technik allerdings überwunden zu sein, der Übelstand aber bleibt bestehen, daß man keine absoluten Zahlen bekommt und die Reize nicht voneinander trennen kann. Wir haben uns daher zur Gewinnung des Pankreassaftes der Duodenalfistel¹⁾ bedient und den Pankreassaft dadurch gewonnen, daß wir bei den nüchternen Tieren, also bei leerem Magen und leerem Darm die zu untersuchenden Stoffe in die Duodenalfistel einspritzten. Dann lief der Pankreassaft, der auf diese Stoffe abgesondert wurde, zu der Kanüle heraus und man kann ohne weiteres die Mengen bestimmen. Doch gilt das nur

¹⁾ O. Cohnheim, Münchener med. Wochenschr., 1907, S. 2581. — Zeitschrift f. biol. Technik, Bd. 1, 1908.

dann, wenn es sich um Stoffe handelt, die nur Pankreassekretion hervorrufen und keinen Erguß von Galle. In der Regel bekommt man keinen reinen Pankreassaft, sondern man bekommt ein Gemenge von Pankreassaft und Galle. Infolgedessen haben wir bei mehreren Hunden folgende Operation ausgeführt. Es wurde bei den Tieren der Ductus choledochus doppelt unterbunden und durchschnitten, es wurde sodann eine Anastomose zwischen der Gallenblase und einer Jejunumschlinge hergestellt und dann in derselben Sitzung eine Duodenalfistel angelegt. Auf diese Weise gelangt die Galle in den Dünndarm, wenn auch etwas zu tief, und der Hund hat außerhalb der Versuche normale Verdauung. Die Galle läuft aber nicht ins Duodenum und man erhält bei Einspritzungen ins Duodenum aus der Kanüle reinen Pankreassaft, diesen aber vollständig in der Menge, in der er abgesondert wird. Es standen uns zwei Hunde zur Verfügung, die die Operation überlebten. Der eine starb am 6. Tage, als uns infolge einer Epidemie unsere sämtlichen Versuchstiere zugrunde gingen, sodaß wir nur erst wenige Versuche an ihm gemacht haben, er ist in den Tabellen weiterhin mit J bezeichnet. Der andere lebt heute noch, 2 Monate nach der Operation, in bestem Wohlbefinden. Er ist in den Tabellen mit H bezeichnet. Außerdem haben wir noch an mehreren Hunden experimentiert, die eine gewöhnliche Duodenalfistel hatten und die in den Tabellen mit A—G bezeichnet sind. Die Hunde A, B und D erlagen, nachdem wenige Versuche mit ihnen gemacht worden waren, einer Pneumonie. Doch war zur Zeit, als die Versuche gemacht wurden, noch nichts Krankhaftes an den Tieren wahrzunehmen. Die anderen Hunde, C, E, F, G, befinden sich heute noch im besten Wohlbefinden im Laboratorium.

I. Versuche mit bestimmten Stoffen.

Die Flüssigkeiten wurden den Tieren bei leerem Magen ins Duodenum eingespritzt. Da es sich meist um kleine Mengen handelte, fanden wir keine wesentlichen Schwierigkeiten. Nur bei etwas größeren Mengen Salzsäure mußte der Einlauf langsam erfolgen, sonst lief etwas von der eingespritzten Salzsäure

aus der Fistel zurück und mischte sich dem Pankreassaft bei, wodurch die Versuche natürlich unbrauchbar geworden wären.

Zunächst kam Salzsäure verschiedener Konzentration zur Anwendung, von der man ja seit Pawlow und Bayliss und Starling weiß, daß sie der wirksamste Erreger der Pankreassekretion ist. Sodann haben wir der Salzsäure so viel Witte-Pepton zugesetzt, daß die Kongoreaktion verschwunden war, wir haben also dieselbe Menge Salzsäure eingespritzt, aber als «gebundene Salzsäure». Weiterhin haben wir Mageninhalt eines Hundes, der eine Acidität (Phenolphthalein) von 97 hatte, eingespritzt und damit ein Gemisch von Salzsäure und Witte-Pepton von gleicher Acidität verglichen, beide zeigten keine Kongoreaktion. Ferner haben wir Lösungen von Witte-Pepton geprüft, da es durch Pawlow¹⁾ bekannt ist, daß Pepton, d. h. richtige Albumosen ein Erreger des Gallenergusses sind. Sodann haben wir Olivenöl und ölsaures Natron, Seife, Sapo medicatus, zu 5% in Wasser gelöst, eingespritzt. Nach Pawlow sollen Öl und Seife beide Erreger der Pankreas- und der Gallensekretion sein. Endlich wurde Fleischextrakt geprüft, den wir dadurch herstellten, daß wir Fleisch mit Wasser auskochten und die Bouillon mit Soda versetzten, bis sie auf Lackmus schwach alkalisch war, da sonst eine Säurewirkung hätte ins Spiel kommen können. Die Versuche an den Hunden mit abgeleiteter Galle sind in der folgenden Tabelle I zusammengestellt.

In der folgenden Tabelle II sind die Versuche zusammengefaßt, bei denen sich Pankreassaft und Galle entleeren konnten.

Es ergibt sich also auch nach dieser Methode, daß Salzsäure der stärkste Erreger der Pankreassaftsekretion ist. Gebundene Salzsäure wirkt erheblich schwächer, obwohl die titrierbare Acidität unverändert ist; es kommt also, wie zu erwarten war, auf die wirkliche Acidität an. Mageninhalt wirkt nicht anders als ein Gemisch von Salzsäure und Albumosen von gleicher Acidität. Es sind also im Magensaft keine weiteren Erreger der Pankreassekretion vorhanden. Ferner ruft Wasser eine schwache Sekretion von Pankreassaft hervor, wie das auch

¹⁾ Literatur O. Cohnheim, München. mediz. Wochenschr., 1902, S. 2173. — J. P. Pawlow, Nagels Handbuch, B. 2, S. 728 ff.

Tabelle I.

	Eingespritzt %	Menge ccm	Zeit Min.	Pankreassaft ccm	
Hund H	HCl 0,25	50	—	40	
„ H	„ 0,25	50	—	23	Unmittelbar hinterher.
„ H	„ 0,25	50	—	26	Dazwischen Soda.
„ J	„ 0,3	36	15	23	Ebenfalls II. Versuch.
„ H	„ 0,25 + 6% Pepton	55	—	18,5	
„ J	3% Pepton	45	15	einige Tropfen	
„ H	HCl + Pepton Acidität 97	50	25	13	
„ H	Mageninhalt Acidität 97	50	25	13	
„ H	Wasser	40	10	4	
„ H	Öl	40	40	3	
„ J	„	40	30	5	
„ H	Seife 5%	75	60	28	
„ H	Bouillon	100	15	7	

schon Pawlow beobachtet hat. Witte-Pepton bewirkt keine stärkere Absonderung als reines Wasser. Auffallend war, daß Öl in allen Versuchen nur eine sehr geringe Sekretion des Pankreas hervorruft. Sie scheint nicht stärker zu sein, als die auf Wasser. Die gegenteilige, übrigens sehr kurz gehaltene Angabe von Pawlow¹⁾ hängt vielleicht mit der Versuchsanordnung zusammen. Ein sehr starker Erreger der Pankreassekretion ist dagegen die Seife. Es besteht also die eigentümliche Beziehung, daß das Öl, das zu seiner Verdauung des Pankreassaftes bedarf, selbst keine Sekretion macht, daß dagegen die Seife, die im Darne aus dem Öl entsteht, Pankreassaft hervorruft. Man sieht also, wie die Sekretion des Pankreassaftes darauf eingestellt ist, daß die Nahrung erst in den Magen kommt und dann erst, wenn die Verdauung eingeleitet ist und der Magen die erregende Salzsäure sezerniert hat, auf das Pankreas einwirkt (siehe unten). Wenn wir mehrere Einspritzungen von

¹⁾ Nagels Handbuch, Bd. 2, S. 736.

Tabelle II.

	Eingespritzt %	Menge ccm	Zeit Min.	Sekret
Hund A	HCl 0,22	16	35	3 ccm Pankreassaft?
» A	» 0,22	10	22	8 » » ?
» A	» 0,22	20	15	19 » »
» A	» 0,22	20	15	16,5 » »
» B	» 0,22	20	—	Pankreassaft und Galle
» A	3% Pepton	20	6	Viel Galle
» A	3% »	20	7	» »
» A	3% »	10	15	3 ccm Galle
» A	HCl 0,22 + Pepton	16	15	5 » Pankreassaft und Galle
» A	» 0,22 + »	16	15	10 » » » »
» A	» 0,22 + »	10	15	9 » » » »
» A	Öl	16	20	Einige Tropfen Pankreassaft
» B	»	16	15	8 ccm Galle (und Pankreassaft?)
» B	»	10	20	13 » » (» » ?)
» D	»	20	20	10 » » (» » ?)
» C	»	50	25	36 » » und Pankreassaft
» A	Öl mit Pankreas- saft und Galle	20	15	2 » Pankreassaft
» A	do.	10	15	1 » »
» C	Bouillon	100	16	10 » » und Galle
» C	Wasser	100	16	12 » » » »

Salzsäure hintereinander machten, so war die Sekretion des Pankreassaftes auf die zweite Einspritzung hin kleiner als auf die erste. Es ist das schon von de Zilwa¹⁾ beschrieben worden. De Zilwa gibt aber an, daß man die Sekretion wieder auf die alte Höhe bringen könne, wenn man zwischen den Einspritzungen Alkali dem Körper zuführte. Wir haben Pankreassaft, in einem Falle auch Sodalösung in den Darm eingespritzt, aber trotzdem die Sekretionsverminderung gesehen. Ob die Drüse oder der Sekretinvorrat der Darmwand erschöpft sind, läßt sich aus unseren Versuchen nicht entnehmen.

¹⁾ L. A. E. de Zilwa, Journ. of Phys., Bd. 31, S. 230, 1904.

An den Hunden mit gewöhnlicher Duodenalfistel konnten wir nun auch die Sekretion der Galle beobachten, oder wie man richtiger sagen muß, den Erguß von Galle in den Darm. Infolge des seitenständigen Reservoirs der Gallenblase ist bei der Galle Absonderung und Einfließen in den Darm ja keineswegs dasselbe, und Pawlow hat bei seinen Hunden mit Cholechusfistel deutliche Unterschiede zwischen beiden festgestellt. Die Folge der Existenz der Gallenblase ist nun aber weiterhin, daß bei unserer Methodik die Versuche über die Galle schlecht untereinander übereinstimmen. Es stellte sich in noch viel höherem Maße, als bei dem Pankreas eine rasche Abnahme des Gallenergusses heraus, und bei scheinbar gleicher Versuchsanordnung wurde das eine Mal viel Galle entleert, das andere Mal gar keine, oder nur vereinzelt Tropfen. Wir nehmen an, daß das von dem Füllungszustande der Gallenblase abhängt. Hat der Hund lange gehungert, und ist die Gallenblase voll, so kommt es leicht zu einer reichlichen Entleerung, ist die Blase entleert, so kann die Entleerung ganz ausbleiben. Auf die Galle wirken zunächst stark Öl und Seife, wie das bekannt ist. Ebenso ist es bekannt, daß Albumosen Galle fließen lassen. Auf Einspritzung einer 3%igen Lösung von Witte-Pepton kam es immer zu einem starken Erguß von Galle, und diese Galle sah in den meisten Fällen auffallend dunkel aus und war stark schleimhaltig. Die Sekretion setzte außerordentlich prompt ein, in der Regel 40—50 Sekunden nach der Einspritzung. Die Sekretion auf Öl erfolgte meist später. Wir halten es für sicher, daß das Witte-Pepton, jedenfalls zunächst¹⁾ die Muskeln der Gallenblase und der Gallengänge in Bewegung setzt. Wie uns zahlreiche hier nicht weiter aufgeführte Versuche gelehrt haben, ist beim nüchternen Hund außerdem Salzsäure ein Erreger der Gallenabsonderung, und auch auf Wasser kommen immer einige Tropfen Galle. Wenn eine Zeitlang Galle ausgeflossen ist, so treiben Wasser und Salzsäure gewöhnlich keine Galle mehr, und man kann sich auch bei einem Hunde mit gewöhnlicher Duodenalfistel gallenfreien Pankreassaft verschaffen, indem man mehrmals

¹⁾ L. Asher u. G. Barbera, Zeitschr. f. Biol., Bd. 32, S. 154 (1897).
L. Asher u. P. Böhm, *ibid.*, Bd. 51, S. 409 (1909).

hintereinander verdünnte Salzsäure einlaufen läßt. Auf die späteren Einspritzungen hin bekommt man gewöhnlich keine Galle mehr.

Weiterhin konnten wir die frühere Beobachtung von Cohnheim¹⁾ bestätigen, daß auf den Freßreiz hin immer Pankreassaft und Galle abgesondert werden, also eine psychische Sekretion analog der psychischen Sekretion des Magens. Es sind durchschnittlich 4—5 ccm Pankreassaft und Galle, die bei jedem Fressen entleert werden und durchschnittlich 1—2 Minuten nach dem Fressen, d. h. ehe Mageninhalt in den Darm übertritt. Wir suchen die Bedeutung dieser psychischen Sekretion des Pankreassaftes und der Galle in dem Abfangen von Flüssigkeiten, die rasch durch den Magen hindurchlaufen, ehe die Magensaftabsonderung zu einem Pylorusschluß führen kann. Bei Milch ist das Durchlaufen einiger Schüsse durch den Magen meist gut zu beobachten, bevor es zur Gerinnung der Milch kommt, und wir möchten in diesem Zusammenhang daran erinnern, daß das Milchfett an sich keine Pankreassekretion bewirkt (siehe oben). Ist die Spaltung des Fettes aber einmal eingeleitet, so läßt die gebildete Seife neuen Pankreassaft strömen.

Fleischextrakt, der ein so mächtiger Erreger der Magensaftsekretion ist, wirkt auf Pankreassaft und Galle nicht anders als reines Wasser ein, die Wirkung des Fleisches auf die Pankreassekretion kommt also nur auf dem Umwege über den Magen zustande.

Die Zusammensetzung des Pankreassaftes, der sich auf die verschiedenen Arten des Reizes ergießt, ist nach Pawlow merklich verschieden. Wir haben keine Untersuchungen darüber angestellt, doch wird unser Hund H von anderer Seite dazu verwendet werden.

Um die Art der Reize aufzuklären, die auf das Pankreas und die Leber wirken, haben wir uns noch des Novocains bedient. Best und Cohnheim²⁾ haben gefunden, daß man durch Einspritzung von 3—4 ccm einer 1%igen Lösung von Novocain in den Dünndarm die Bewegungsreflexe vom Dünndarm auf

¹⁾ O. Cohnheim, Münch. med. Wochenschr., 1907, S. 2581.

²⁾ F. Best u. O. Cohnheim, Diese Zeitschrift, Bd. 69, S. 113 (1910).

den Magen und auf die höher gelegenen Teile des Dünndarms für eine halbe Stunde aufheben kann. Salzsäure und Öl bewirken dann keinen Pylorusschluß und keine Aufhebung der Bewegung der höheren Darmteile. Es war denkbar, daß das Novocain auch Reflexe unterdrückte, die vom Darm auf das Pankreas wirkten, während eine Hormonwirkung natürlich unbeeinflusst geblieben wäre. Wir haben infolgedessen den Hunden $3\frac{1}{2}$ ccm einer 1 %igen Novocainlösung eingespritzt und einige Minuten später Salzsäure, Witte-Pepton, Seife und Öl und haben die Entleerung mit dem verglichen, was wir ohne die Novocaineinspritzung auf dieselben Reize sahen. Die Versuche sind in Tabelle III zusammengefaßt.

Tabelle III.

Hund	Eingespritzt %	Menge ccm	Zeit Min.		Sekret
H (ohne Galle)	HCl 0,25	50	30	Nov.	20 ccm Pankreassaft
H (» »)	» 0,25	50	25	kein Nov.	26 » »
C	Witte-Pepton	—	25	Nov.	Viel Galle
G	»	—	—	»	» »
G	»	—	—	»	» »
C	Seife 5	50	25	kein Nov.	36 ccm Galle und Pankreassaft
C	» 5	50	15	Nov.	13 ccm Pankreassaft
E	» 5	50	—	»	Viel Pankreassaft
C	» 5	50	—	»	» »
C	» 5	50	—	»	Pankreassaft und Galle
E	Öl	20	—	»	Viel Galle

Es zeigt sich, daß die Absonderung des Pankreassaftes auf Salzsäurereiz, wie zu erwarten war, nicht aufgehoben wird, sie wird aber merklich herabgesetzt. Fleig¹⁾ hat seinerzeit angegeben, daß es neben der Sekretinwirkung noch eine nervöse Verbindung zwischen Darm und Pankreas gäbe. Unsere Versuche könnten vielleicht als eine Bestätigung dieser Annahme angesehen werden, doch ist es natürlich möglich, daß das Novo-

¹⁾ C. Fleig, Arch. génér. de Médic., 80^e Année, 1903, Bd. 1, S. 1473.

cain auch in anderer Weise wirkt. Nicht beeinflusst werden durch das Novocain die Einwirkung von Wasser und von Seife auf das Pankreas und die Einwirkung von Witte-Pepton und Öl auf die Galle. Die Erregung der Gallensekretion durch Seife wurde durch Novocain mehrere Male unterdrückt. Ein andermal konnte sie aber beobachtet werden.

Es ist schon oben auseinandergesetzt worden, weshalb sich die Gallenwerte sehr verschieden verhalten. Der eine Versuch, bei dem die Einspritzung von Galle trotz vorhergehender Novocaineinführung die Gallensekretion nicht hemmte, ist daher wohl beweisender.

II. Die Sekretion vom Pankreassaft und Galle auf verschiedene Nahrungsmittel.

Hierbei mußte das Einzuspritzende erst gewonnen werden, indem das betreffende Nahrungsmittel an Hunde mit Duodenalfistel verfüttert und aus der Duodenalfistel, also teilweise verdaut und mit Magensaft untermengt, aufgefangen wurde. Diesen Mageninhalt spritzten wir dann dem Hunde, der Pankreassaft liefern sollte, in die Kanüle ein.

Dabei waren aber noch eine Reihe von besonderen Vorkehrungen zu treffen. Was zunächst die Gewinnung des Mageninhaltes angeht, so ist früher gezeigt worden, daß man nur dann richtige Werte erhält, wenn man durch Einspritzen des Mageninhaltes in den Darm die Reflexe erhält, die vom Dünndarm her auf den Magen wirken. Wir haben zu diesem Zwecke bei den meisten Versuchen 2 Hunde aufgestellt, die das Gleiche zu fressen bekamen. Bei dem einen wurde der Mageninhalt einfach aufgefangen, bei dem anderen aber wurde von Zeit zu Zeit dasjenige, was sich bei dem ersten Hunde entleert hatte, durch die Duodenalkanüle abwärts eingespritzt. Cohnheim und Dreyfuss haben einmal einen Hund beschrieben, bei dem man ausschließlich Mageninhalt aus der Kanüle auffangen konnte. Es ist uns nicht wieder gelungen, einen solchen Hund zu gewinnen. Wir sind infolgedessen so vorgegangen, daß wir, nicht wie normal, häufig kleine Mengen des Mageninhaltes von Hund I dem Hund II einspritzten, sondern von Zeit zu Zeit eine größere

Quantität. Durch diese Einspritzung wurde die Magenentleerung für längere Zeit aufgehoben und es entleerte sich Pankreassaft und Galle aus der Kanüle. Nach einiger Zeit wurden diese dann eingespritzt und der Pylorus dadurch geöffnet, sodaß der Mageninhalt wieder ausfloß. Bisweilen dauerte die Sekretion von Pankreassaft und Galle etwas länger an als der Pylorus-schluß, und in diesem Falle kamen kleine Mengen der alkalischen Sekrete in den Mageninhalt. Doch hat es sich immer nur um einige Tropfen, oder höchstens einige Kubikzentimeter gehandelt, die sich dem Mageninhalt von 400—1200 ccm beismischten. Die Resultate können dadurch nicht nennenswert beeinflußt werden, doch soll der Schönheitsfehler erwähnt sein.

In einigen Versuchen haben wir die Gewinnung des Einzuspritzenden etwas vereinfacht, indem wir nicht 3 Hunde aufstellten, sondern nur 2, der erste Hund erhielt zu fressen und die Magenentleerung wurde dadurch reguliert, daß von Zeit zu Zeit in die Duodenalfistel etwas Salzsäure eingespritzt wurde. Es ist früher von Cohnheim und Dreyfuss¹⁾ gezeigt worden, daß es einige Stoffe gibt, bei denen man ohne Einspritzung nicht allzu falsche Werte für die Magenverdauung erhält. Es sind das Fleisch in groben Stücken, und das Probefrühstück. Denn bei diesen Stoffen kann sich der Pylorus auch ohne Einspritzung nicht beliebig öffnen, weil er sich auf den mechanischen Reiz der festen Körper schließt. Bei breiigen Stoffen hingegen ist eine genaue Einspritzung absolut notwendig, da man sonst ganz unmögliche Werte für die Magenverdauung bekommt.

Bei Fleisch und Probefrühstück, bei denen die Einspritzung demnach ohnehin weniger wichtig war, haben wir statt des Mageninhaltes daher Salzsäure genommen. Durch die Art der Einspritzung, selten und in großen Pausen, wird die Zeit der Magenentleerung bisweilen übermäßig verlängert, die Menge des abgesonderten Magensaftes aber, auf den es uns hier ankam, nicht beeinflußt. Bei der Einspritzung des Mageninhaltes von Hund II in Hund III waren ebenfalls einige Vorkehrungen zu treffen. Zunächst mußte natürlich der Magen leer sein, da man

¹⁾ O. Cohnheim und G. L. Dreyfuss, Diese Zeitschrift, Bd. 58, S. 50, 1908.

ja sonst Mageninhalt zwischen den Pankreassaft bekommen hätte. Wir wollen betonen, daß die Erzielung der Nüchternheit bei Hunden einige Schwierigkeiten macht, wenn man Wert darauf legt, daß die Tiere außerhalb der Versuche gut gefüttert werden und nicht eingesperrt sind. Sodann aber hat Best¹⁾ gefunden, daß die Bewegungen des Darmes in Abhängigkeit von den Bewegungen des Magens stehen. Wenn man bei stillstehendem Magen Flüssigkeiten in die Duodenalkanüle einzuführen versucht, so werden diese Flüssigkeiten viel langsamer im Dünndarm forttransportiert, als wenn der Magen sich bewegt, bisweilen macht es erhebliche Schwierigkeiten, überhaupt größere Quantitäten von Flüssigkeit in den Dünndarm einlaufen zu lassen, solange der Magen stillsteht. Wie Cannon und Lieb²⁾ kürzlich beobachtet haben, erleidet die Muskulatur des Magens bei jedem Schluckakt einen Tonusfall, sodaß der Magen auf diese Weise empfangsbereit wird. Wahrscheinlich kommt es auch bei Bewegungen des Magens zu einer solchen gesteigerten Aufnahmefähigkeit des Darmes, jedenfalls aber ist die Einwirkung auf die Bewegungen deutlich, die dem Flüssigkeitstransport dienen. Wir sind infolgedessen so vorgegangen, daß wir die nüchternen Hunde etwas stark verdünnte Milch saufen ließen (reines Wasser saufen Hunde nicht, außer wenn sie durstig sind, und durstig dürfen sie nicht sein, da sonst die Sekretion gering ist). Diese verdünnte Milch läuft rasch aus dem Magen heraus, und unmittelbar nachdem sich der Magen entleert hatte, begannen wir mit den Einspritzungen. In der Regel war es dann leicht, den Tieren die gesamte Menge, die sich aus dem Magen des anderen Hundes entleert hatte, einzuspritzen (Fall unter III).

Aus dem Magen entleert sich bei Fleisch und Milch fast reine Flüssigkeit, die sich durch ein Drahtnetz leicht von der geringen Menge von ungelöstem Festem abfiltrieren läßt. Bei den pflanzlichen Nahrungsmitteln entleert sich aus dem Magen ein dickerer oder dünnerer Brei, der mehr oder weniger feste

¹⁾ F. Best, Die Arbeit ist im Druck.

²⁾ W. B. Cannon und C. W. Lieb, Americ. Journ. of Physiol., Bd. 29, S. 267 (1911).

Bestandteile enthält. Er wurde durch ein Drahtnetz, soweit möglich, durchgerieben, nur die Flüssigkeit konnte zur Einspritzung verwendet werden, die Menge des Festen, das sich nicht durch das Drahtnetz durchreiben ließ, ist in den Versuchen angegeben.

Tabelle IV.

1. Hund E frißt 60 g Brot und 400 ccm Wasser. Entleerung 68 Min. Hund G frißt 450 g und erhält das von Hund E Entleerte eingespritzt. Dauer 117 Min. Hund C erhält das von Hund G eingespritzt, er entleert 74 ccm Pankreassaft und Galle.
2. Hund D frißt 45 g Brot und 190 ccm Wasser, erhält Salzsäure eingespritzt. Entleerung 130 Min. Hund G dient zur Einspritzung. 72 ccm Pankreassaft und Galle.
3. Probefrühstück. Hund C 50 g Brot, 400 ccm Wasser. Einspritzung von Salzsäure. Dauer 110 Min. Aufgefangen 630 ccm, 40 g Festes. 220 ccm Magensaft eingespritzt in Hund G. Entleert 69 ccm Pankreassaft und Galle.
4. Probemahlzeit. 350 g Schleimsuppe, 250 g Kartoffelbrei, 1 Beefsteak von 150 g Fleisch und 20 g Butter. Hund E ohne Einspritzung. Dauer 54 Min. Hund F mit Einspritzung des von Hund E Entleerten. Dauer 345 Min. Hund C zur Einspritzung. 292 ccm Pankreassaft und Galle.
5. Fleisch in Stücken. Hund F frißt 97 g. Einspritzung von Salzsäure, Entleerung von 305 ccm. Dauer 120 Min. Am nächsten Tage Einspritzung in denselben Hund 174 ccm Pankreassaft und Galle.
6. Fleisch in Stücken. Hund C ohne Einspritzung frißt 120 g. Dauer 195 Min. Entleerung von 410 ccm. Hund F frißt 100 g, erhält die 410 ccm eingespritzt. Dauer 225 Min. Hund C zur Einspritzung. 181 ccm Pankreassaft und Galle.
7. Fleisch in Stücken mit Butter gebraten. Hund C frißt 100 g Fleisch mit 20 g Butter gebraten, Einspritzung von Salzsäure. Dauer 270 Min. Hund F zur Einspritzung. 186 ccm Pankreassaft und Galle.
8. 100 g Fleisch in Stücken mit 20 g Butter gebraten (Gewicht nach Braten 100 g). Hund F frißt es. Dauer 105 Min. Hund C frißt dasselbe. Einspritzung von Hund F. Entleerung

von 454 ccm, 15 g Festes und Eintrocknetes. Also 369 ccm Magensaft. Dies Hund H eingespritzt. 134 ccm Pankreassaft.

9. 200 ccm Milch. Hund E ohne Einspritzung. Dauer 46 Min. Hund C mit Einspritzung des von Hund E Entleerten. Dauer 150 Min. Hund C zur Einspritzung. 131 ccm Pankreassaft und Galle.

10. Weißbrot. Hund E frißt 200 g, Einspritzung von Salzsäure. Dauer 180 Min. Hund C zur Einspritzung. 290 ccm Pankreassaft und Galle.

11. Hafergrütze. Hund E erhält 150 g Haferflocken mit 1000 ccm Wasser gekocht + 10 ccm menschlichen Speichel. Es sind nach dem Kochen 870 g, keine Einspritzung, 980 g aufgefangen. Dauer 30 Min. Hund F erhält dasselbe mit 30 g Butter versetzt und bekommt das von Hund E Entleerte eingespritzt. Dauer 250 Min. 1020 g gefressen, 1240 g entleert. 2 weitere Hunde erhalten das Entleerte eingespritzt und liefern zusammen 140 ccm Pankreassaft und Galle.

12. Genau wie 11, nur diente als Hund II ein Hund, bei dem sich im Laufe der Zeit vielleicht im Zusammenhang mit einer Magenfistel, die er neben der Duodenalfistel hatte, eine starke Herabsetzung der Magensaftsekretion ausgebildet hatte. Hund III entleerte nur 59 ccm Pankreassaft und Galle.

Die Versuche zeigen, daß die Sekretion von Pankreassaft und Galle auf die gleichen Nahrungsmittel eine sehr gleichmäßige ist. Die Mengen sind sehr groß und sie stehen in deutlicher Abhängigkeit von der Menge der Magensaftsekretion. Besonders groß sind die Mengen daher bei Fleisch, Beefsteak und der Probemahlzeit. Aber auch Brot liefert sehr bedeutende Mengen von Pankreassaft und Galle. Interessant ist, wie die Störung der Magensaftsekretion (Versuch 12) sofort eine beträchtliche Herabsetzung der Pankreassekretion herbeiführt. — Für die Summe der Sekrete hat Best ähnliche Zahlen gefunden wie wir.

III. Versuche mit Brot und Mehl.

Best hat beobachtet, daß Brot und Mehlbrei sich keineswegs gleich verhalten. Quantitative Versuche über die Pankreas-

safsekretion hat er nicht ausgeführt, aber soweit sich durch den bloßen Anblick etwas entscheiden ließ, ergab sich, daß die Sekretion der alkalischen Sekrete bei Mehl und auch bei backfertigem Teig viel niedriger war, als bei Brot. Wir beschlossen, die Pankreassafreaktion bei Mehl besonders deshalb zu untersuchen, weil es uns als möglich erschien, daß sich hier interessante Beziehungen zwischen der äußeren und der inneren Sekretion des Pankreas ergeben würden. Es besteht unter den klinischen Beobachtern anscheinend Einmütigkeit, daß die Haferkur von v. Noorden ein sehr gutes Mittel bei der Behandlung vieler Diabetiker ist. Nicht nur kommt es während der Kur, trotz der reichlichen Kohlenhydratzufuhr im Hafer, zu einem starken Rückgang, ja selbst zu einem vollen Aufhören der Zuckerausscheidung, sondern diese günstige Wirkung einiger Hafertage dauert längere Zeit an. Eine Erklärung für diese Erfolge der Haferkur kann bis heute nicht gegeben werden. Es ist daran gedacht worden, daß der Hafer besondere Stoffe, Fermente oder Aktivatoren enthielte, die für die Zuckerverbrennung im Organismus von Wichtigkeit wären. Klotz¹⁾ schreibt neuerdings den Darmbakterien die Hauptrolle bei der günstigen Wirkung des Hafermehls zu. Diese Ansicht von Klotz widerspricht den Beobachtungen von Best, der fand, daß Mehlbrei, wenigstens bei Zusatz von Butter, im Dünndarm vollständig resorbiert wird. Eine stärkere Bakterienwirkung kann aber wohl erst im Dickdarm angenommen werden. Jedenfalls ist die Wirkung des Hafermehls vorhanden, aber durchaus nicht aufgeklärt, und wir hielten es für richtig, die Verdauung des Hafermehls und des Weizenmehls einmal zu untersuchen. Wir versuchten zunächst mit der gleichen Technik auszukommen, wie bei den unter II genannten Versuchen, stießen dabei aber auf die Schwierigkeit, daß der dicke Brei, der sich bei der Verfütterung von Weizenmehl und besonders von Hafermehl aus der Duodenalfistel entleerte, sich nicht vollständig in den Dünndarm einspritzen ließ. Wenn eine gewisse Menge eingelaufen war, so lief etwas zurück und mischte sich

¹⁾ Klotz, Münchener med. Wochenschrift, 1911. Dasselbst Literatur.

dem ausfließenden Pankreassaft bei. Es scheint, als ob der dicke, mit relativ wenig Magensaft vermischte Brei, im Dünndarm sehr langsam forttransportiert wird. Nun hätten wir die Einspritzung über einen sehr langen Zeitraum ausdehnen können, aber wir wußten von früheren Versuchen, daß es unzulässig ist, die Hunde länger als 3—4 Stunden in den Hosen stehen zu lassen, dann werden die Tiere müde und man bekommt unberechenbare psychische Hemmungen. Andererseits hätten wir mehrere Hunde nebeneinander zur Einspritzung aufstellen können, aber es war nach den Erfahrungen über die Einspritzung von mehreren Portionen von Salzsäure hintereinander nicht ohne weiteres zu erwarten, daß man damit richtige Werte erhielt. Für die Galle war das sogar ausgeschlossen. Endlich hätten wir kleine Mengen verfüttern können. Aber auch damit hätten wir keine richtigen Werte bekommen, denn auf eine kleine Menge entleert sich relativ mehr Magensaft und nach dem oben Angeführten infolgedessen auch Pankreassaft. Es ist nicht so, daß auf die doppelte Menge einfach auch doppelt so viel Magensaft abgesondert wird. Ein derartiges Verhältnis kann man bei Fleisch und einigermaßen auch noch bei Brot beobachten, bei denen die chemisch bedingte Sekretion des Magensaftes neben dem Appetitsaft eine bedeutende Rolle spielt. Einen Beleg dafür gibt ein Vergleich unserer Zahlen mit denen von Best. Bei Mehlbrei scheint das nach unseren Versuchen aber nicht der Fall zu sein, hier ist fast nur der Freibreiz Erreger der Magensaftsekretion und der ist bei verschiedenen Mengen nicht etwa proportional der Menge. Wir haben in einem Versuche 105 g Hafermehl mit 500 ccm Wasser verkocht und erhielten daraufhin eine Sekretion von 124 ccm Magensaft. In einem zweiten Versuche haben wir genau die Hälfte genommen und erhielten kaum weniger Magensaft, 104 ccm. Bei einem Versuche ohne Einspritzung, bei dem der Mehlbrei also nur kurz im Magen verweilte, erhielten wir auf 528 g Brei 82 g Magensaft, auf 265 g auch 69 g, also einen ganz geringen Unterschied. Je kleiner die verfütterte Menge ist, desto mehr verwischen sich die Unterschiede zwischen den Nahrungsmitteln. Wir durften also mit den absoluten Mengen

nicht zu tief herunter gehen, und haben uns nun so geholfen, daß wir eine größere Menge verfütterten und von dem Entleerten nur einen Teil zur Einspritzung benutzten. In dem ersten Brotversuche erhielten wir 290 ccm Mageninhalte, von diesen wurden 30 ccm für Titrationsen verbraucht und je 130 ccm dem Hunde H, der nur Pankreassaft lieferte, und einem anderen Hunde, der Pankreassaft und Galle lieferte, eingespritzt. Dieses Verhältnis legten wir dann auch den Breiversuchen zugrunde, und spritzten von dem Aufgefangenen jedesmal $13/29$ ccm ein. Daß dies Verfahren richtig war, zeigt ein Vergleich zwischen den Brotversuchen, Tabelle IV, Nr. 10 und Tabelle V, Nr. 2. Bei dem Versuche IV, 10 wurden 290 ccm Pankreassaft und Galle erhalten, das sind auf 150 g Brot 217 ccm. Bei V, 2 wurden für 150 g 211 ccm erhalten.

Verfüttert wurde immer die gleiche Menge Trockensubstanz. Es entsprechen sich 150 g Brot und 105 g Mehl. Diese Relation wurde uns von dem Bäcker angegeben, von dem wir das Brot bezogen, und entspricht der Angabe bei König. Als Brot benutzten wir ein Brot aus feinem Weizenmehl, das von den hiesigen Bäckern unter dem Namen «Kaviarbrod» verkauft wird. Es wurde in Scheiben geschnitten und 10 g Butter und 10 g menschlicher Speichel hinzugefügt, das letztere, um die Verzuckerung der Stärke im Magen, die beim Hunde ja fehlen muß, nachzunehmen. Mit dem Brot verglichen wir das Weizenmehl, das zur Herstellung dieses Brotes diente, ferner gekochte und zerquetschte Kartoffeln und Hafermehl. Wir haben sowohl Haferflocken (Hohenlohe) wie Hafermehl (Knorr) verwendet. Von den Kartoffeln wurden 370 g mit 10 g Butter und 10 g Speichel verfüttert, von jedem der Mehlararten wurden 105 g mit 500 ccm Wasser zu einem Brei gekocht, bei Weizenmehl und Hafermehl wurden 5 Min., bei Haferflocken 15 Min. im Sieden gehalten. Nach dem Abkühlen wurden 10 g Butter und 10 g Speichel hinzugefügt. Es war sehr schön zu sehen, wie auf die Hinzufügung des Speichels in 1—2 Min. eine deutliche Verflüssigung des vorher dicken Breies stattfand. Die Butter wurde zu allen Versuchen hinzugegeben, weil die Hunde den Mehlbrei ohne Butter nicht fressen. Die Resultate sind in Tabelle V zusammengefaßt.

Tabelle V.

1. Brot. Einspritzung von Salzsäure. Aufgefangen 390 g. 240 g Magensaft. Dauer 165 Min. Acidität 85 Kongo +. Einspritzung von je 130 ccm. 71 ccm Pankreassaft und Galle. Dabei aber sehr wenig Galle. Pankreassaft-Einspritzung mißglückte.

2. Brot. Hund C ohne Einspritzung. Hund E mit Einspritzung des von Hund C entleerten. 340 Min. 420 ccm. 43 g Festes. 233 Magensaft. Acidität 86 Kongo +. Pankreassaft und Galle 95 ccm. Pankreassaft 66 ccm. Viel Galle.

3. Brot. Der Versuch war ganz entsprechend, doch kam es beim Einspritzen in die letzten Hunde zu etwas Rücklauf, sodaß die Zahlen nicht völlig genau sind. Dauer der Magenentleerung bei Hund 2 270 Min. Pankreassaft und Galle 70 bis 75 ccm. Wenig Galle. Pankreassaft 60—65 ccm.

4. Weizenmehl. Hund C 514 gefressen. 680 entleert, 166 Magensaft. 2. Hund mit Einspritzung des von Hund C. 706 entleert. 192 ccm Magensaft. Dauer 240 Min. Je 250 ccm werden eingespritzt. 23 ccm Pankreassaft. 25 ccm Pankreassaft und Galle, nur wenig Galle.

5. Haferflocken. 1. Hund C. 2. Hund E. Einspritzung von Hund C. Dauer 195 Min. 155 Magensaft, 480 ccm entleert. Acidität 51, Kongo negativ. Eingespritzt je 219 ccm. Bei dem Pankreashunde etwas Rücklauf. 13—15 ccm Pankreassaft, 46 ccm Galle. Viel Galle.

6. Hafermehl. 1. Hund C 26 Min. 82 Magensaft. 2. Hund E. Dauer 244 Min. 124 Magensaft. 605 ccm Acidität 64. Kongo negativ. Eingespritzt je 271 ccm. Pankreassaft und Galle 44 ccm. Viel Galle. Pankreassaft 13 ccm.

7. Hafermehl. 1. Hund C. 2. Hund F. Einspritzung der von Hund C aufgefangenen. 188 Min. Aufgefangen 580 ccm. Ganz wenig Festes. Kongo negativ. Zur Einspritzung in Hund H 260 ccm. H lieferte 12 ccm Pankreassaft.

8. Kartoffeln. 1. Hund C 530 ccm. 233 g Festes, 373 Magensaft. Dauer 125 Min. 2. Hund F 560 Flüssigkeit, 252 g Festes. 422 Magensaft. Acidität 78. Kongo +. 238 Min. 251 ccm eingespritzt. 63 ccm Pankreassaft und Galle. 137 ccm einge-

spritzt bei Hund H 25 ccm Pankreassaft, auf 251 ccm berechnet sind das 46 ccm.

In Tabelle IV sind die Ergebnisse dieser letzten Versuche zusammengestellt, wobei die Mengen von Pankreassaft und Pankreassaft und Galle auf die Gesamtmenge umgerechnet sind. Es ist noch der oben unter Tabelle IV, Nr. 10 erwähnte Brotversuch hinzugefügt.

Tabelle VI.

	Magensaft ccm	Pankreassaft und Galle ccm	Pankreassaft ccm
Brot	240	158	—
„	—	158	136
„	233	211	150
„	—	217	—
Kartoffeln	422	138	102
Weizenmehl	192	56	50
Hafermehl	124	98	29
„	—	—	27
Haferflocken	155	102	31

Das Resultat dieser Versuche ist sehr überraschend. Es zeigt nämlich, daß sich auf Brot sehr viel Pankreassaft ergießt, auf das Mehl indessen, aus dem das Brot gebacken ist, nur äußerst wenig, und noch weniger auf Hafermehl. Zum Teil liegt diese geringe Absonderung des Pankreassaftes an der geringen Menge Magensaft,¹⁾ indessen nicht ausschließlich. Auch der Fettgehalt des Hafermehles kann schwerlich der Grund sein, da die Hinzufügung von Butter zu Brot gár keinen Unterschied macht und da bei diesen Versuchen immer gleichmäßig Butter hinzugefügt wurde. Vielleicht spielt die Konsistenz eine Rolle. Der Brei entleert sich schnell aus dem Magen, viel schneller als das Brot. Ohne Einspritzung würde man mit Mehlbrei ebensowenig experimentieren können wie mit der Probemahlzeit. Vielleicht ist die schleimige Kon-

¹⁾ Hafermehl ist auf Lackmus und Phenolphthalein sauer, die Aciditäten kommen also nur zum Teil auf Salzsäure.

sistenz von Bedeutung, die so wirkt, wie wir dies von den Mucilaginoso annehmen. Sie verhindert, daß Reste die Schleimhaut treffen.

Auffallend ist die starke Sekretion aller Verdauungssäfte bei Kartoffeln. Es sei an Rubnersche Versuche erinnert, nach denen sich Kartoffeln als auffallend günstig für den Stickstoffversuch erweisen. Wie dem aber auch sei, jedenfalls ergibt sich aus unseren Versuchen, daß diejenigen Stoffe, die bei der Behandlung des Diabetes von Nutzen sind, eine ganz auffallend geringe Pankreassekretion machen. Bei dem Diabetes spielt der Ausfall der inneren Sekretion des Pankreas eine Rolle. Man hat sich im allgemeinen wohl vorgestellt, daß die beiden Funktionen des Pankreas recht unabhängig voneinander wären. Unsere Versuche drängen einem die Annahme auf, daß zwischen äußerer und innerer Sekretion des Pankreas doch ein Zusammenhang besteht, denn die Haferkur, die sich beim Diabetes als nützlich erweist, ist eine Kur, bei der das Pankreas als Drüse in hohem Maße geschont wird, eine Schondiät in bezug auf die äußere Sekretion des Pankreas. Es liegt sehr nahe, anzunehmen, daß diese Schonung des Pankreas als Drüse dem Pankreas als Hormonerzeuger zugute kommt. Experimentell läßt sich unsere Annahme am Tiere nicht gut prüfen, da wir bis jetzt nur das Pankreas extirpieren, es aber nicht krank machen können. Vielleicht läßt sich aber an Patienten beobachten, ob es auch neben der Haferkur noch andere für Diabetiker zweckmäßige Diätformen gibt, bei denen das Pankreas als Drüse geschont wird. Ist unsere Annahme richtig, so erscheinen einige Maßnahmen, die praktisch erprobt sind, in anderer Beleuchtung als bisher, z. B. die günstige Wirkung der Alkalizufuhr. Auch die Schädlichkeit der Fleischnahrung und die Schädlichkeit von Milch, die man bisher hauptsächlich auf die Zusammensetzung von deren Eiweißkörpern zurückgeführt hat, erscheinen hier in anderer Beleuchtung.

Weiterhin erklärt die geringe Sekretmenge und das lange Verweilen des Haferschleims im Darm die günstige Wirkung bei Erkrankungen des Magens und Darms.

Zusammenfassung.

Für die Sekretion des Pankreas ergeben sich folgende Zahlen:

	Pankreassaft ccm	Pankreassaft und Galle ccm	Magensaft ccm
50 ccm HCl 0,25%	40	—	—
50 „ HCl + Pepton	18,5	—	—
75 „ Seife 5%	28	—	—
Probefrühstück	—	72	—
Probemahlzeit	—	292	—
100 g Fleisch roh	—	181	—
100 „ Beefsteak	134	186	369
200 ccm Milch	—	131	—
200 g Weißbrot	—	290	—
150 „ „ + Butter	143	176	238
Kartoffeln	102	138	422
Weizenmehl	50	56	192
Hafermehl	29	100	140

Hafermehl, das bei Diabetes sich praktisch bewährt hat, ist ein äußerst geringer Erreger der Pankreassekretion.