

Über die Wirkung einiger Arzneimittel auf den gesunden Magendarmkanal.

Von
Dr. L. Klocman.

Mit zwei Tafeln.

(Der Redaktion zugegangen am 17. Juni 1912.)

Von den Untersuchungsmethoden der Verdauung im Magen und Dünndarm gibt die Röntgenuntersuchung keine quantitativen Aufschlüsse über die Menge der Sekrete, läßt höchstens durch Veränderung der Schattenqualität ihr Auftreten beobachten und besagt nichts über ihre Beschaffenheit. Mit dem «kleinen Magen» bekommt man keine absoluten Zahlen und die Magensondierung eignet sich nur zur Bestimmung der Magenacidität und der Verweildauer der Speisen im Magen. Dagegen gestattet die Verwendung von Hunden mit seitenständigen Kanülen eine genaue Beobachtung der Wirkungen pharmakologischer Präparate auf den Magendarmtraktus. Es ist dadurch nicht nur eine quantitative Bestimmung der ausgeschiedenen Sekretmengen und die Feststellung der Zeit der Ausscheidung ermöglicht, sondern es lassen sich feinere Vorgänge, wie z. B. die Art der Ausscheidung, das Verhalten der Gallen- und Pankreassekretion usw. bequem übersehen.

Magnus¹⁾ und Cohnheim und Modrakowski²⁾ haben an Hunden mit Duodenalkanüle die Wirkung des Morphiums untersucht, Cohnheim und Best³⁾ diejenige von Wismut und Baryumsulfat.

¹⁾ Münch. med. Wochenschr., 1907.

²⁾ Diese Zeitschrift, Bd. 71, S. 273, 1911.

³⁾ Münch. med. Wochenschr., Nr. 51, 1911.

Die zur vorliegenden Arbeit verwendeten Hunde wurden auf die von Cohnheim¹⁾ beschriebene Weise operiert. Zum Teil besaßen die Hunde eine Magen- und eine Duodenalkanüle, zum Teil bloß eine Dünndarmkanüle. Die ersten haben zwar manchmal den schon von Tobler²⁾ erwähnten Nachteil, daß die Motilität und, wie ich noch hinzufügen möchte, auch die Sekretion etwas gestört ist, sei es in dem Sinne, daß die Magen-sekretion an und für sich vermindert, sei es, daß sie labil und leicht beeinflußbar ist. Doch ist das Allgemeinbefinden der Tiere nicht beeinträchtigt und sie verhalten sich oft — wie aus Kontrollversuchen zu ersehen ist — wie Hunde mit nur einer Duodenalkanüle. Ein weiterer Nachteil der Einführung von zwei Kanülen beruht darauf, daß die Hunde erst ca. 4—5 Wochen nach der Operation versuchsfähig sind. Die Doppelkanülen bieten jedoch den Vorteil einer bequemen Einführung der Arzneistoffe in den Magen, ferner auch manche andere Vorzüge: die bequeme Übersicht des Mageninhaltes, die sichere Kontrolle, ob der Magen leer ist oder nicht, sie gestatten eine Entnahme reinen Mageninhaltes während des Versuches, was an einer Dünndarmkanüle wegen Beimischung von Galle und Pankreassaft nicht immer möglich ist. Was die verwendeten Kanülen betrifft, so erfordert die Magenkanüle keine besondere Beschreibung.

Die Dünndarmkanüle besitzt die von Cohnheim beschriebene Einspritzvorrichtung. Diese besteht aus einem an die Kanüle angelöteten Röhrchen, welches an einem Ende umgebogen ist und zur Befestigung eines im abführenden Darmschenkel liegenden Gummischlauches dient. Die Vorrichtung ermöglicht durch Beibehaltung der Reflexwirkungen des Dünndarms auf den Magen einen Ablauf des Versuches, der dem normalen entspricht, und verhindert außerdem nennenswerte Verluste am Sekret, die für das Tier keineswegs gleichgültig sind.

Man kann die Einspritzung auf zweierlei Weise ausführen. Entweder sammelt man den in einem vorhergehenden Versuch entleerten Mageninhalt, verwendet ihn zur Einspritzung und

¹⁾ Zeitschr. f. biol. Technik u. Methodik, 1908.

²⁾ Diese Zeitschrift, Bd. 45, S. 155, 1905.

sammelt die während des Versuchs ausgeschiedenen Sekrete, oder man macht nur einen Versuch und injiziert dem Hund das, was er ausscheidet, immerfort weiter, nachdem man es zuerst gemessen hat. Ersteres Verfahren ist am Platze, wenn die Entleerung zu Analysezwecken aufgehoben sein muß. Dieses Verfahren wurde von Cohnheim¹⁾, Cohnheim und Dreyfuß,²⁾ Tobler³⁾ angewendet. Handelt es sich aber um Bestimmung der Sekretmenge, Entleerungsdauer u. ä., so ist das zweite von Cohnheim und Best⁴⁾ angewandte Verfahren rationeller.

Die Versuche wurden ohne Ausnahme mit dem Probefrühstück gemacht, da dieses bedeutend schneller ausgeschieden wird, als eine Probemahlzeit. Gegen zu lange Versuchsdauer sprach abgesehen von äußeren Gründen noch der Umstand, daß die Hunde wegen Harndrang usw. unruhig werden, was bekanntlich die Arbeit des Magens beeinflußt. Es mußte auch mit etwaigem verzögerndem Einfluß der verwendeten Arzneistoffe gerechnet werden. — Außerdem geschieht beim Probefrühstück die Ausscheidung von Brei und Flüssigkeit getrennt, was bei der Probemahlzeit nicht der Fall ist. Dadurch wird der Versuch übersichtlicher, weil man aus der Beschaffenheit des Breies auf seine Verarbeitung im Magen Schlüsse ziehen kann. Man kann auch beurteilen, ob etwa Störungen der Flüssigkeitsausfuhr oder des Transports von Festem vorliegen, da beide getrennt voneinander verändert sein können.

Irgend eine andere Zusammenstellung als Probefrühstück oder -Mahlzeit war schon aus Vergleichsgründen mit anderweitigen klinischen und anderen Beobachtungen zu vermeiden.

Der Versuch gestaltet sich folgendermaßen:

Das Tier wird in Stützschlaufen aufgestellt und an das äußere Ende der Einspritzvorrichtung wird ein Gummischlauch angeschraubt, der sie mit einer Bürette verbindet. Wenige Minuten nachdem das Tier gefressen hat — es wurde für die

¹⁾ l. c.

²⁾ l. c.

³⁾ l. c.

⁴⁾ Münch. med. Wochenschr., Nr. 1911.

vorliegenden Versuche ein Probefrühstück, bestehend aus 50 g Brötchen und 400 g Wasser verabreicht — beginnt eine Flüssigkeit sich aus der Dünndarmkanüle zu entleeren, die zuerst hauptsächlich aus Wasser besteht, welches neutral oder schwach sauer reagiert. Meistens beobachtet man schon vorher eine Pankreas- und Gallenausscheidung, die auf den Freßreiz erfolgt. Mit den ersten Schüssen kommen gewöhnlich auch einige Brotbrocken. Die Ausscheidungen werden durch ein Drahtnetz filtriert, in der mit Einspritzvorrichtung verbundenen Bürette abgemessen und einlaufen gelassen. Am Schluß des Versuches wird der abfiltrierte Brei samt den zum Auffangen dienenden Gefäßen abgewogen, um das Breigewicht zu ermitteln. Es sei auf Grund eines ausführlichen Protokolls der Ablauf eines Normalversuches wiedergegeben. Vorauszuschicken ist, daß die Pankreassekretion nicht immer festzustellen ist, da das Sekret farblos ist und seine alkalische Reaktion leicht verdeckt wird. Dagegen ist die Galle ohne weiteres erkennbar. Wo es sich um Entleerung einer zähen, alkalischen, schwachgelben Flüssigkeit gehandelt hat, die offenbar aus Galle und Pankreassaft bestand, ist diese als Darmsekret bezeichnet.

Hund Hektor.

Normalversuch zur Ermittlung der Sekretion und Ausscheidungsdauer eines Probefrühstücks.

0' Probefrühstück (50 g Brötchen und 400 g Wasser).

7' Erster Schuß; neutrale Reaktion.

8' Schwach saurer Schuß.

Eingespritzt 16 ccm.¹⁾

9' Darmsekretausscheidung (gelblich, zähe, alkalische Reaktion).

10' Gallenschüsse.

Eingespritzt 17,5 ccm.

13' Eingespritzt 22 ccm (nur Darmsekret).

15' > 9 >

16' > 8 >

¹⁾ Die Kubikzentimeter bedeuten die bis zur angegebenen Zeit entleerte, eventuell durchfiltrierte und sofort eingespritzte Flüssigkeitsmenge.

17' Saure Schüsse.

18' 13 ccm.

Frequente, stark saure Schüsse.

20' Eingespritzt 45 ccm.

21' » 50 »

Fast kontinuierliche Entleerung.

27' 50 ccm.

28' 31 »

33' 50 »

42' 48 »

Kleine Mengen von Brot.

43' Etwas Galle.

45' Gallenschüsse.

50 ccm.

47' 17 »

Reichliche Darmsekretausscheidung.

49' 29 ccm.

50' Magensaftentnahme aus der Magenkanüle.

Freie HCl 16.

G. A. 36.

5 ccm.

57' Reichliche Darmsekretion. Bis jetzt wenig Brot ausgeschieden.

21,5 ccm.

60' 33,5 »

65' Es entleert sich ein dünner Brei.

66' 10,5 ccm.

69' 4,5 »

Reichliche Breientleerung.

75' 15,5 ccm.

79' 29 »

82' Reichliche Gallenschüsse.

85' 8 ccm.

90' 4,5 »

Gallenentleerung.

94' 6 ccm.

Seit 10 Minuten entleert sich nur Galle.

100' Breientleerung, Darmsekrete stark gallig.

103' 7,5 ccm.

Reichliche Ausscheidung eines mäßig dicken Breies, der stark gallig gefärbt ist.

113' Gallenschüsse, Schleim.

129' 4 ccm.

Speichel. Schleim.

143' Magen leer.

Aufgenommen 450 g.

Ausgeschieden: zur Einspritzung verwendet: 656 g¹⁾

Zurückgewogen: 95 g

Sekretmenge: 301 g.

751 g

Aus dem Protokoll können wir übersehen, daß folgende Phasen der Entleerung zu unterscheiden sind:

1. Ausscheidung einer alkalisch reagierenden Flüssigkeit, die aus Pankreassaft und Galle besteht, auf Freßreiz erfolgt und vor oder zwischen den ersten Magenschüssen sich entleert.

2. Entleerung starker Magenschüsse, die hauptsächlich aus dem aufgenommenen Wasser bestehen, aber sauer reagieren. Während dieser Periode entleert sich kaum Galle (über Pankreas vgl. S. 27).

3. Periode der Brotbreiausscheidung, die mit Unterbrechung fast bis zum Schluß dauert. Während dieser Periode findet eine reichliche Ausscheidung der Darmsekrete statt. Der Brei ist im Anfang dünn und farblos, wird gegen Ende dicker und durch Vermischung mit Galle stark gelb.

4. Der Schluß der Magenentleerung wird durch starke Pankreas- und Gallenschüsse, ferner durch Ausscheidung eines zähen alkalischen Schleimes gekennzeichnet.

Es pflegt sich auch am Schlusse etwas Speichel zu entleeren.

¹⁾ Zwischen Gramm und Kubikzentimeter wurde kein Unterschied gemacht.

Bei der Auswahl der zu untersuchenden Arzneimittel war zweierlei möglich: entweder die Wirkung solcher Stoffe zu verfolgen, die in der Therapie der Magen- bzw. Darmkrankheiten Verwendung finden oder sich über den Einfluß einiger Präparate zu orientieren suchen, die zu anderen Zwecken verordnet werden und möglicherweise eine Wirkung auf den Verdauungstraktus ausüben. Gegen den ersten an sich verlockenderen Weg erheben sich jedoch schwere Bedenken. Erstens lassen sich aus dem Verhalten eines gesunden Magens oder Darmes gegen einen Reiz keine sicheren Schlüsse über dasjenige eines kranken ziehen, denn es wäre möglich, daß beide quantitativ und schließlich auch qualitativ verschieden reagieren; zweitens müßte man ständig mit der technischen Schwierigkeit kämpfen, die Tiere krank und doch versuchsfähig und am Leben zu erhalten. Infolgedessen lag es nahe, die nicht minder interessante zweite Möglichkeit zu ergreifen.

Ich habe auf Veranlassung von Herrn Prof. Cohnheim folgende Arzneimittel untersucht: Salicylsaures Natrium, Chinin, Antipyrin, Eisen, Arsen, Digitalis. Für die Auswahl war der Umstand bestimmend, daß diese Stoffe nach klinischen Erfahrungen den Magen beeinflussen. Es ist z. B. für Arsen und Eisen in der Verwendungsvorschrift angegeben, daß sie zum Zwecke der Magenschonung nur auf vollen Magen genommen werden.

Die Versuchsergebnisse sind in Tabellen und außerdem meistens in den Kurven Nr. I—III graphisch dargestellt. Die Kurven geben den Ablauf der Einspritzungen wieder, nicht aber denjenigen der Ausscheidung. Der Fehler, der übrigens kaum von Bedeutung ist, liegt darin, daß dem ausgeschiedenen und abfiltrierten Brotbrei etwas Flüssigkeit anhaftet und zwar ungefähr 30—60 g. Dadurch wird der Endpunkt der Kurven nach links verlegt und die Kurve vom Anfang der Breiausscheidung an nicht ganz korrekt gezeichnet. Die am Endpunkt jeder Kurve befindliche gerade Linie gibt die Differenz zwischen Ausscheidung und Einspritzung, das heißt, das am Festen Haftende. Auf den Abszissen sind die entleerten Kubikzentimeter, auf den Ordinaten die Minuten aufgezeichnet. Je

weiter die Kurve nach rechts geht, um so reicher war also die Sekretion, je steiler sie ansteigt, um so sparsamer die Entleerung während bestimmter Zeit. Vergleichen wir z. B. die normale und die Natriumsalicylat-Kurve in Fig. I. so können wir aus ihnen ersehen, daß die Ausscheidung des aufgenommenen Wassers (400 ccm) sich in beiden Fällen ähnlich verhält, danach aber die Salicylatkurve viel steileren Verlauf hat, d. h. die die Breientleerung begleitende Magen- und Darmsekretion pro Zeiteinheit berechnet spärlicher ist. Ferner sehen wir, daß die Menge der Sekrete bei Natriumsalicylat im ganzen kleiner ist (Endpunkt der Kurve ist im Vergleich zur normalen Kurve nach links verlegt) und daß die Ausscheidung länger als normal dauert (Endpunkt der Kurve liegt höher).

Übersichtlichkeithalber sei noch erwähnt, daß die Hunde Hektor und Schnauzer je eine Magen- und Dünndarmkanüle trugen, die Hunde Waschl, Nero, Pascha nur die Dünndarmkanüle besaßen. Nero verweigerte das Fressen eines gut eingeweichten Brötchens und ich war gezwungen, es ihm halb trocken zu geben. Darauf ist wohl bei ihm die lange Ausscheidungszeit zurückzuführen. Hektor ist nach einiger Zeit äußerst arm an Magensaft geworden (vgl. S. 31), auch pflegte er auf erstmalige Verabreichung eines Arzneimittels das Probefrühstück außerordentlich rasch auszuschneiden, verhielt sich aber sonst in Bezug auf Sekretion normal. Sein Allgemeinbefinden war stets sehr gut.

Die Hunde wiegen 20—25 Kilo.

Salicylsaures Natron.

Ehe man zu genauerer Untersuchung eines Mittels griff, schien es wünschenswert, sich zu überzeugen, ob eine Wirkung zu erwarten ist. Deshalb habe ich zuerst eine Reihe von Bestimmungen der Gesamtacidität und freien Salzsäure im Mageninhalt ausgeführt. Hat man einen Hund mit Magenkanüle zur Verfügung, so macht es keine Schwierigkeiten, $\frac{3}{4}$ Stunde nach einem Probefrühstück, etwas Inhalt zu entnehmen und zur Titration zu verwenden. Doch ist der Weg, wie aus folgendem zu ersehen, nicht entscheidend und auch der negative Ausfall konnte unter diesen Umständen nicht entmutigen.

Tabelle Nr. I.
Wirkung des salicylsauren Natriums.

Nr. des Versuches .	1	2	3	4	5	6
Dargestellt in	Fig. I	—	Fig. I	—	Fig. II	Fig. II
Hund	Hektor	Hektor	Hektor	Hektor	Wastl	Wastl
Versuchsbedingungen	normal	normal	0,5 g Na salicyl. 15 Min. vor dem Frühstück	0,5 g Na salicyl. 15 Min. vor dem Frühstück	normal	0,5 g Na salicyl. mit Frühstück
Sekretmenge in g . .	301	281	159,5	147	367	186
Entleerungsdauer in Min.	129	143	136	83	160	125
Beginn der Breientleerung in Min. .	42	30	31	22	22	25
Freie HCl	16	10	10	0	—	—
G. A.	36	32	21	24	—	—
Aussehen des Breies	gut zerrieben	gut zerrieben	gut zerrieben	gut zerrieben	gut zerrieben	—

Tabelle Nr. II.

Die Wirkung des salicylsauren Natriums auf die Magenacidität.

Hund	Freie HCl	G. A.	Bemerkungen
Schnauzer	0	38	0,5 g Na salicyl. in 10 ccm Wasser 15 Min. vor dem Frühstück.
„	0	37	Desgl.
„	eben positiv	46	Desgl.
„	12	41	0,5 g Na salicyl. 90 Min. vor dem Frühstück.
„	23	41	1,0 „ „ „ 30 „ „ „ „
„	14	84	0,5 „ „ „ 15 „ nach „ „
„	0	45	Probefrühstück in 2 Teilen. Mit dem 2. Teil 0,5 g Na salicyl.
„	15	58	Probefrühstück in 2 Teilen. Mit dem 1. Teil 0,5 g Na salicyl.
„	0—17	40—49	Normale Zahlen nach einem Probefrühstück.
Pascha	28	71	0,5 g Na salicyl. in 100 ccm Wasser per Sonde.
„	0	41	Normale Zahlen.
Hektor	3	15	1,0 g Na salicyl. 30 Min. nach dem Probefrühstück.
„	13	40	Normale Zahlen.

Die orientierenden Versuche ergaben — wie aus Tab. Nr. II zu ersehen — keine eindeutige Wirkung des salicylsauren Natrons auf die Magenacidität. Es kommt z. T. zu einer Erhöhung der freien HCl und G.A. (Pascha, Schnauzer), z. T. eine Erniedrigung (Hektor), z. T. reagierten die Hunde überhaupt nicht (Schnauzer). Die angegebenen Normalzahlen gestatten einen Vergleich. Verlängerung der Einwirkungszeit, Verabreichen des Mittels während oder nach dem Frühstück bedingen ebenfalls kein konstanteres Verhalten. Doch kann man aus den Versuchen folgern, daß eine Wirkung besteht, denn die mehrmals ausgeführten Normalversuche ergaben durchaus konstante Werte.

Man muß eben in solchen Fällen zu einer feineren Methode greifen. Tatsächlich zeigen die Versuche mit der Duodenalfistel (Tab. I) an zwei Hunden die Wirksamkeit des Salicylats.

Zu Vergleichszwecken sind zwei zu verschiedenen Zeiten gemachte Normalversuche hinzugefügt. Graphisch dargestellt ist nur je ein Versuch.

Sämtliche Versuche ergeben eine Verminderung der Sekretmenge um ca. 50%.

Die Entleerungsdauer variiert: in zwei Versuchen ist sie verkürzt und zwar in ungleichem Maße, in einem ist sie normal.

Ein Blick auf Fig. I und II lehrt uns, daß die Entleerung so lange der normalen parallel geht, bis das mit dem Probe-frühstück aufgenommene Wasser ausgeschieden wird, dann gehen beide Kurven auseinander.

Antipyrin.

Im Gegensatz zu der Wirkung des salicylsauren Natrons hat Antipyrinverabreichung eine Hypersekretion zur Folge.

Der Schnauzer ist kurz nach dem Antipyrinversuch zugrunde gegangen und es fehlt leider ein Normalversuch von ihm. Die ausgeschiedenen Sekrete übersteigen jedoch in solchem Maße die Norm (300—350 ccm), daß an einer starken Hypersekretion nicht zu zweifeln ist.

Ebenfalls eine Hypersekretion, wenn auch keine so starke zeigt Hektor; dies letztere dürfte z. T. auf äußerst spärliche Einspritzung zurückgeführt werden (vgl. u.). Nero hat ca. 40%

Sekret über die Norm. Auffallend war das Verhalten der Gallensekretion. Während normaliter die Gallenentleerung schon wenige Minuten nach dem Beginn der Breiauscheidung zu erwarten ist, verzögert die Antipyrinverabreichung das Auftreten der Galle beträchtlich. In den Versuchen Nr. 7 und 8 war zwar die auf Freßreiz kommende Galle vorhanden, doch abgesehen von dieser erfolgte die übrigens sehr reichliche Sekretion erst nach 54 bzw. 61 Min. vom Anfang des Versuches gerechnet, d. i. 29 bzw. 28 Min. nach dem Brei. Es schien auch die Pankreassekretion sehr reichlich auszufallen. Ein diesbezüglicher Versuch mit einem von Cohnheim und Klee beschriebenen Hunde, bei dem die Pankreassekretion quantitativ bestimmt werden konnte, ergab jedoch keinen Anhalt dafür.

Tabelle Nr. III.

Wirkung des Antipyrins.

Nr. des Versuches	7	1	8	9	10
Dargestellt in . . .	—	—	—	Fig. III	Fig. III
Hund	Schnauzer	Hektor	Hektor	Nero	Nero
Versuchsbedingungen	1,0 g Antipyrin 10 Min. vor dem Frühstück	normal	1,0 g Antipyrin 15 Min. vor dem Frühstück	normal	—
Sekretmenge in g .	878	301	367,5	309	422
Entleerungsdauer in Min.	183	129	110	210 ¹⁾	220
Beginn der Breiaus- scheidung	25	42	33	24	35
Freie HCl	Nach $\left\{ \begin{array}{l} 25 \\ 45 \end{array} \right.$ Min.	Nach $\left\{ \begin{array}{l} 41 \\ 95 \end{array} \right.$ Min.	16	8	15
G. A.	$\left. \begin{array}{l} 45 \\ 48 \end{array} \right\}$ Min.	$\left. \begin{array}{l} 41 \\ 66 \end{array} \right\}$ Min.	36	50	42
Breiaussehen	gut zerrieben	gut zer- rieben	—	gut zer- rieben	mäßig zerrieben

Anscheinend war der Pankreassaft nur deshalb so reichlich aufgetreten, weil er durch gleichzeitig ausgeschiedene Galle nicht verdeckt war. Außerdem scheint Antipyrin den Darmzustand zu beeinflussen. Während sonst die Einspritzung ohne

¹⁾ Vgl. die Bemerkung über Nero, S. 24.

jegliche Schwierigkeit erfolgt, war es hier nicht der Fall. Das Niveau der in der Bürette befindlichen Flüssigkeit erhob sich oft um mehrere Kubikzentimeter, statt zu sinken, obgleich es sich ziemlich hoch über den Darm befand, oder blieb eine Zeitlang auf der gleichen Höhe. Versuchte man die Flüssigkeit gewaltsam einzuführen, so floß sie meistens aus der Duodenalkanüle zurück. Es erfolgte deshalb die Injektion äußerst langsam und nicht in gleichem Tempo mit der Entleerung. Im Versuch Nr. 8 ist die Einspritzung fast ganz unterlassen worden.

Ähnliches haben J. Pol, dann Cohnheim und Modrakowski bei Morphinum beobachtet, und geben als Ursache einen vermehrten Darmtonus an. Gelegentlich eines anderweitigen Versuches konnte ich beobachten, daß ca. 2 Stunden nach Antipyrin auf Einführung eines Gemisches von Witte-Pepton und Galle (ca. 60 g) in das Duodenum ein sofortiger Rücklauf in den Magen eintrat.

Infolge dieses abnormen Verhaltens ließen sich die Versuche graphisch nicht darstellen.

Chinin.

Der Effekt einer Chininverabreichung ist eine Erniedrigung der Sekretmenge auf ca. 60% des normalen Wertes. Die Wirkung des Chinins erstreckt sich auf mehrere Tage.

Der Verlauf des Versuches zeigt keine Besonderheiten bis auf eine Ausscheidung sehr trockenen Brotbreies gegen den Schluß der Entleerung, was im Einklang mit der beobachteten Hyposekretion steht.

Die entsprechenden Kurven zeigen uns noch eine Besonderheit der Chininwirkung: während z. B. Salicylsäure und mehrere andere Mittel die Ausscheidung des im Frühstück befindlichen Wassers nicht beeinflussen, ist das bei Chinin der Fall.

Sämtliche drei Chininkurven verlaufen nur z. T. der normalen Kurve annähernd parallel und nachdem 200—300 ccm des Wassers ausgeschieden sind, fangen sie an einen steileren Verlauf zu nehmen. Weniger deutlich war die Hyposekretion beim Nero zu sehen. Es wurde um ca. 15% weniger als normal ausgeschieden. Der Unterschied ist vielleicht auf abnorm

lange Versuchsdauer zurückzuführen. Interessant war ein Einsetzen einer ganz dünnflüssigen Sekretion nach ca. 4 Stunden. Die Kurve in Fig. Nr. III gibt ein Bild von dem Versuch.

Tabelle Nr. IV.
Wirkung des Chinins.

Nr. des Versuches .	1	11	12	13	14	9	15
Dargestellt in . . .	Fig. I	—	Fig. I	Fig. I	—	Fig. III	Fig. III
Hand	Hektor	Hektor	Hektor	Hektor	Hektor	Nero	Nero
Versuchsbedingungen . .	normal	Nachwirkung: 0,4 g Chinin 24 Stunden vor dem Frühstück	0,4 g Chinin 10 Min. vor dem Frühstück	Nachwirkung: 0,4 g Chinin 48 Stunden vor dem Frühstück	Nachwirkung: 0,4 g Chinin 120 Stunden vor dem Frühstück	normal	0,4 g Chinin 25 Min. vor dem Frühstück
Sekretmenge in g .	301	138,5	168,5	155	197	309	249
Entleerungsdauer in Min.	129	85	119	150	151	210 ¹⁾	297
Beginn der Breiauscheidung in Min.	42	32	31	45	33	24	55
Freie HCl	16	12	Nach 12 84 Min. {	Nach 10 55 Min. {	Nach 9 89 Min. {	15	Nach 30 230 Min. {
G. A.	36	43	52	29	36	42	65

Ferrum lacticum.

Ferrum lacticum erniedrigt die Sekretion auf ca. 70% des normalen Wertes. Es scheint aber auch eine Einwirkung auf die Ausscheidungszeit zu haben und zwar in der Reihenfolge:

Auf leeren Magen < mit dem Frühstück > auf vollen Magen.

Allerdings schwankt die Entleerungszeit beim Hektor auch nach den andern Arzneimitteln (vgl. Na salicylicum), doch nicht in diesem Maße. Vorversuche ergaben eine Erniedrigung der freien HCl und Gesamtsäure, was durch Versuch Nr. 10 bestätigt wurde.

Versuche Nr. 18 und 20 zeigen uns, daß das Mittel imstande ist, eine Nachwirkung auszuüben.

¹⁾ Vgl. S. 24.

Tabelle Nr. V.
Wirkung des Ferrum lacticum.

Nr. des Versuches	1	16	17	18	5	19	20
Dargestellt in	Fig. I	Fig. I.	—	—	Fig. II	Fig. II	—
Hund	Hektor	Hektor	Hektor	Hektor	Wastl	Wastl	Wastl
Versuchsbedingungen	normal	0,5 g Ferr. lact. 15 Min. vor dem Frühstück	0,5 g Ferr. lact. 15 Min. nach dem Frühstück	Nachwirkung: 0,5 g Ferr. lact. 24 Std. vor dem Frühstück	normal	0,5 g Ferr. lact. mit dem Frühstück	Nachwirkung: 0,5 g Ferr. lact. 24 Std. vor dem Frühstück
Sekretmenge in g	301	212	211	217,5	367	254	188
Entleerungsdauer in Min.	129	83	172	132	160	126	185
Beginn der Breiauscheidung in Min.	42	19	45	Spur bei 30, dann von 75 an	22	30	23
Freie HCl	16	10	—	12	—	—	—
G. A.	36	18	—	28	—	—	—
Breiaussehen	gut zerrieben	schlecht zerrieben	schlecht zerrieben	z. T. schlecht zerrieben	gut zerrieben	kaum angegriffen	schlecht zerrieben

Tabelle Nr. VI.

Einwirkung von Ferrum lacticum auf Gallensekretion bei Einspritzung von 30 ccm 3% Witte-Pepton in die Duodenalkanüle.

Ausgeschiedene Galle zwischen Min.	Normalversuche		0,5 g Ferr. lact. vor 16 Std.	Je 0,5 g Ferr. lact. vor 25 und 48 Std. ccm
	I ccm	II ccm		
0—5	14	10,5	< 1,5	< 0,5
5—10	6	3,5	—	ca. 0,5
10—15			—	3,5
15—20			—	4
20—30	2,5	2,0	—	2
	22,5	16	—	10,5

Anormal scheinen die Eisenversuche in bezug auf die Gallensekretion zu sein. Es wurde nämlich in allen Versuchen mit Hektor, soweit man der einfachen Beobachtung trauen darf, entschieden weniger Galle entleert, als es normal der

Fall ist. Bei Wastl war dieses Verhalten nicht deutlich zu sehen.

Um eine Handhabe zur Beurteilung der Gallensekretion zu haben, wurde Hektor 30 ccm Witte-Pepton in den Dünndarm eingespritzt (nach Beobachtungen von Herrn Prof. Cohnheim löst Witte-Pepton eine reichliche Gallensekretion aus). Die Resultate sind in der Tabelle VI zusammengestellt. Auch bei einem anderen Hunde war ähnliche Beeinflussung der Gallensekretion durch Eisen zu sehen.

Es ist also tatsächlich weniger Galle unter der Einwirkung des Ferrum lacticum ausgeschieden, als normal, außerdem bemerkt man ein auffallendes zeitliches Verhalten der Gallensekretion, die erst nach ca. 10 Min. in Gang kommt, während normaliter die Hauptmasse sofort sezerniert wird.

Eine Erklärung dieses Verhaltens fehlt mir.

Arsen.

Arsen wurde als Liquor Kal. arsenicosi (1 : 100) verwendet. Es bewirkt starke Hypersekretion, die jedoch bei Erneuerung der Arsendosis nicht anhält.

Nach 1 Tag ist keine Nachwirkung zu finden (Versuch Nr. 24) und die ermittelten Zahlen entsprechen den normalen (Versuch Nr. 29). Interessant ist, daß Arsen dieselbe Einwirkung auf einen nicht normalen Hund ausgeübt hat.

Der Normalversuch war 3 Tage nach dem Versuch Nr. 27 gemacht, der Versuch Nr. 28 am nächsten Tage nach dem Normalversuch. In anderweitigen vorhergehenden Versuchen konnte eine äußerst sparsame Magensekretion beobachtet werden. Der Hund ist vielleicht, weil er zu oft im Versuch war (er diente auch zu anderweitigen Untersuchungen), anormal geworden, bei sonst gutem Befinden. Wie ein diesbezüglicher Versuch zeigte, war auch die Fleischverdauung nicht in Ordnung. Inwiefern eine Magenkanüle eine Prädisposition dafür geschaffen hat, läßt sich nicht sagen, ist aber nicht von der Hand zu weisen.

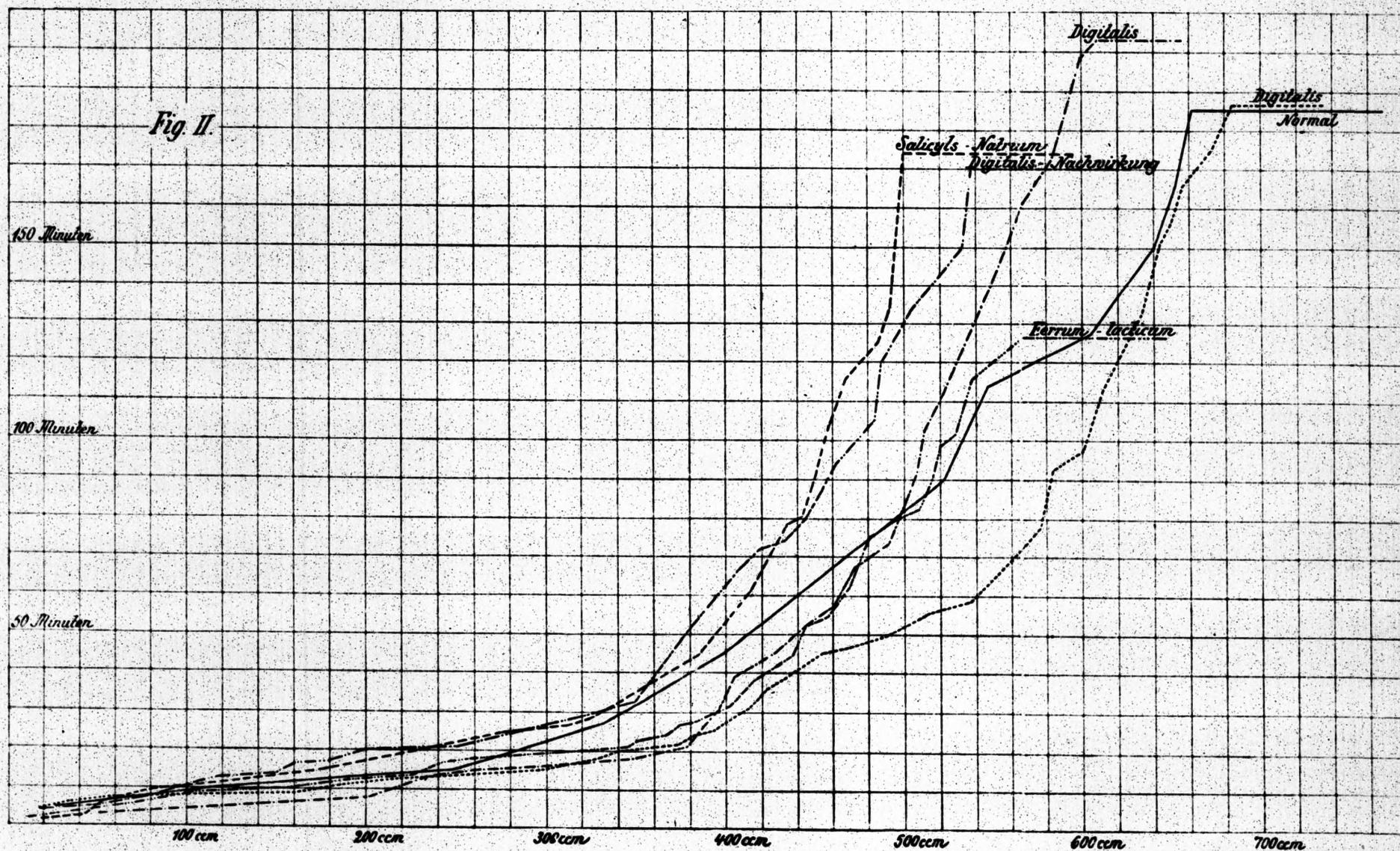
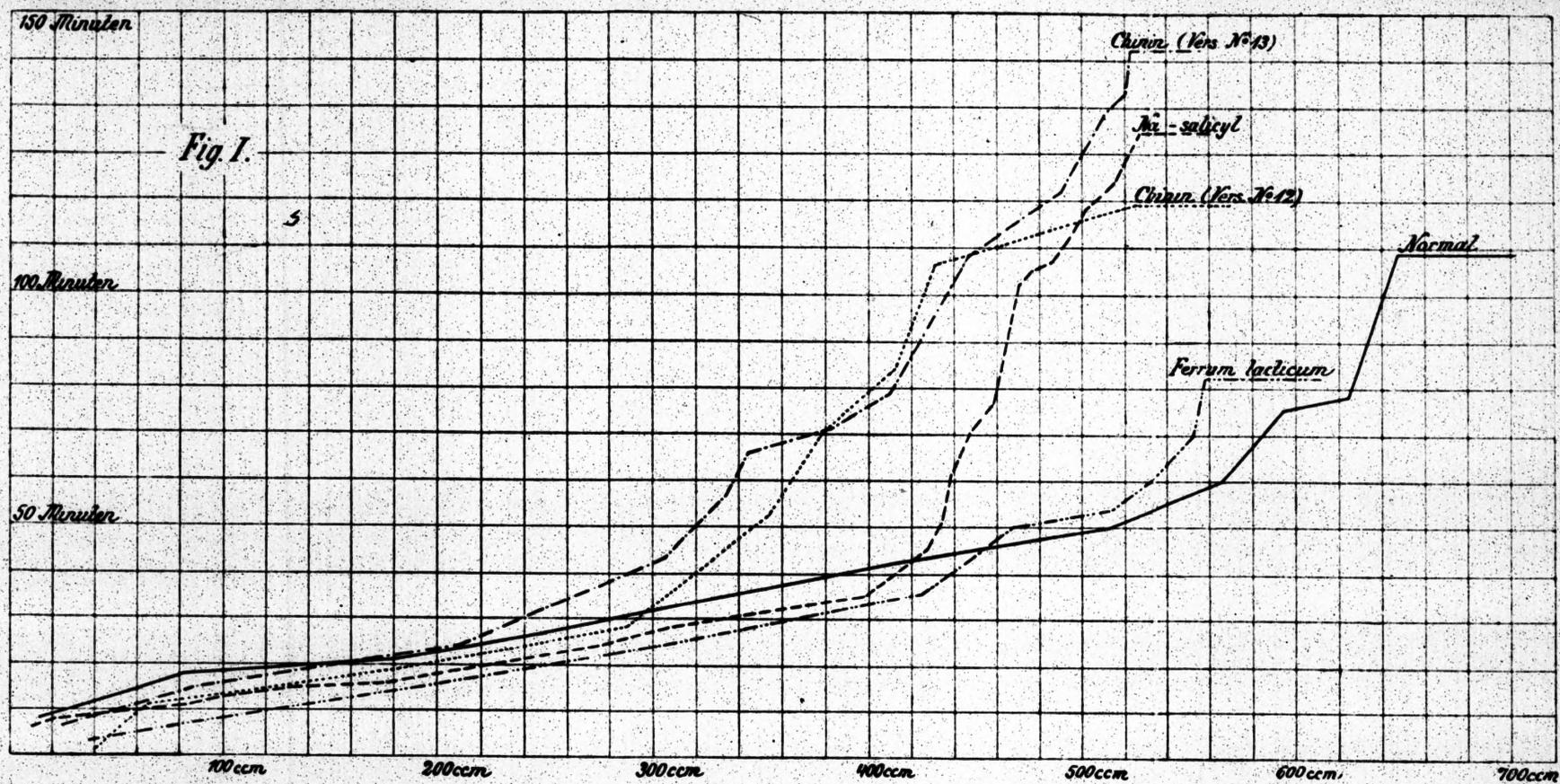
Tabelle Nr. VII.

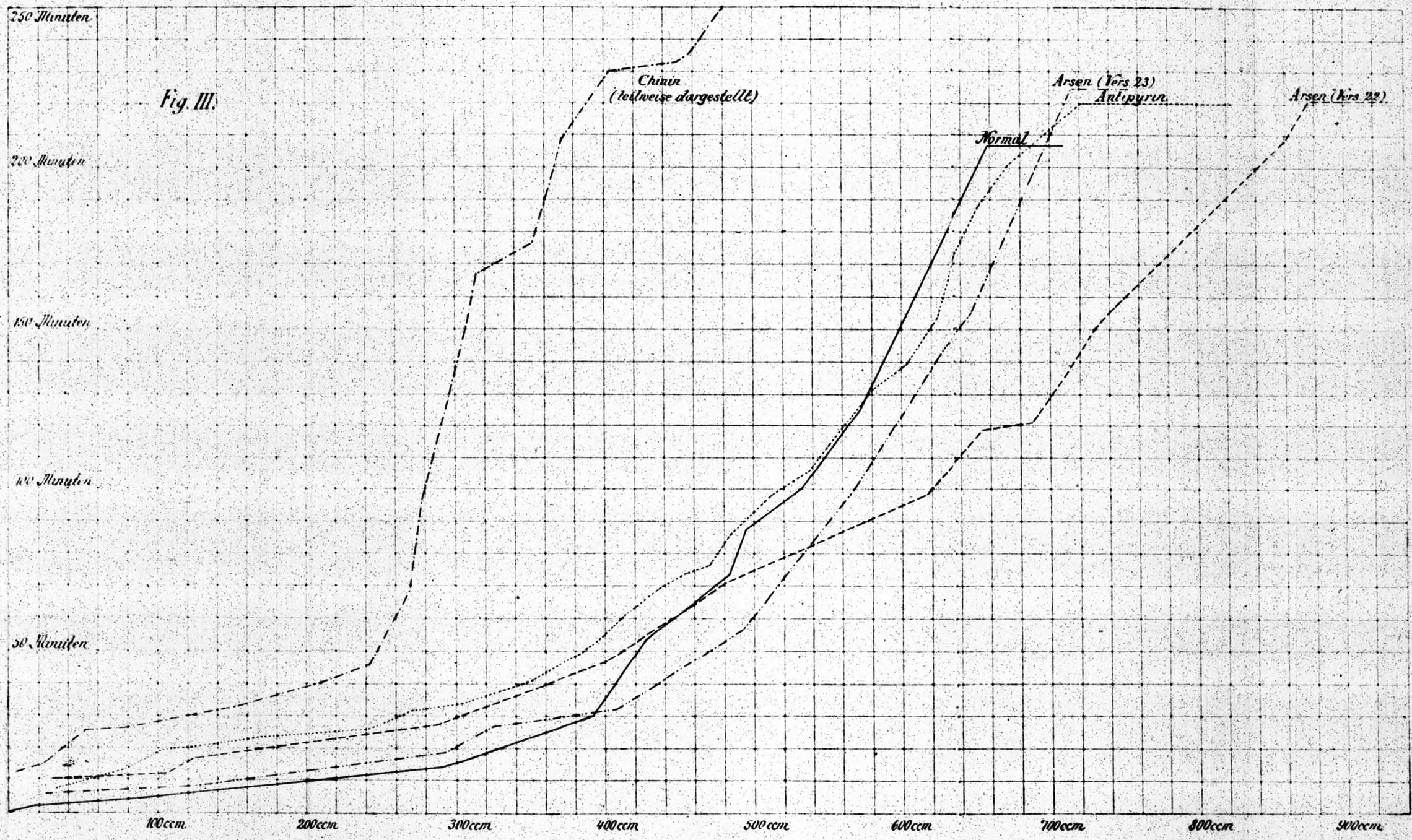
Einwirkung von Liquor Kali arsenicosi.

Nr. des Versuches	9	21	22	23	24	25	26	27
Dargestellt in	Fig. III Nero	Fig. III Nero	Fig. III Nero	Nero	Hektor normal ¹⁾	Hektor	Hektor	Hektor
Hund	Nero	Nero	Nero	Nero	Hektor	Hektor	Hektor	Hektor
Versuchsbedingungen . .	normal	5 Tropfen Liq. Kal. arsen. in 90 ccm Wasser 15 Min. vor dem Früh- stück	je 5 Tropfen Liq. Kal. arsen. in 90 ccm Wasser 24 Std. und 10 Min. vor dem Frühstück	Nach- wirkung: 5 Tropfen Liq. Kal. arsen. vor 24 Stunden		5 Tropfen Liq. Kal. arsen. in 90 ccm Wasser 15 Min. vor dem Früh- stück	5 Tropfen in 90 ccm 24 Std. und 7 Tropfen Liq. Kal. arsen. in 50 ccm Wasser 15 Min. vor dem Früh- stück	6 Tropfen Liq. Kal. arsen. in 30 ccm Wasser 15 Min. vor dem Früh- stück
Sekretmenge in g	309	536	356	308	37	256	130	99
Entleerungsdauer in Min. Beginn der Breiausschei- dung in Min.	210 ¹⁾ 24	221 40	225 40	227 32	185 57	182 28	144 41	118 36
Freie HCl	15	—	12	25	—	—	—	—
G. A.	42	—	84	46	—	—	—	—
Breiaussehen	gut zer- rieben	gut zerrieben	gut zerrieben	gut zerrieben	sehr schlecht zerrieben, sehr trocken	gut zerrieben	—	ziemlich gut zerrieben

¹⁾ Die abnorm lange Dauer der Entleerung ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, daß der Hund nur beinahe trockene Brötchen fras.

²⁾ Während einer Periode starker Insufficienz der Magensekretion. Vgl. auch S. 24.





Digitalis.

Digitalis ruft im allgemeinen eine Hyposekretion hervor. Die Wirkung scheint jedoch nicht konstant zu sein. Beim Hektor rief sie im ersten Versuch eine sehr starke Erniedrigung der Sekretion (um ca. 60%), in einem zweiten zwei Tage später ausgeführten war die Wirkung beträchtlich schwächer (ca. 20% unterhalb des normalen Wertes) — es handelte sich in beiden Fällen um dieselbe Lösung (Inf. Fol. Digit. 1,0 : 150). Zwei Tage darauf hielt die Hyposekretion ohne weitere Verabreichung noch an (vgl. Tab. Nr. VIII).

Tabelle Nr. VIII.
Wirkung von Digitalis.

Nr. des Versuches	1	28	29	30	5	31	32	33
Dargestellt in	—	—	—	—	Fig. II	Fig. II	Fig. II	Fig. II
Hund	Hektor	Hektor	Hektor	Hektor	Wastl	Wastl	Wastl	Wastl
Versuchsbedingungen	normal	15 ccm Digitalisinf. in 50 ccm Wasser 15 Min. vor dem Frühstück		15 ccm Digitalisinf. in 50 ccm Wasser 24 Std. vor dem Frühstück	normal	15 ccm Digitalisinf. in 50 ccm Wasser 15 Min. vor dem Frühstück	15 ccm Digitalisinf. in 50 ccm Wasser 5 Tage lang und 15 ccm 15 Min. vor dem Frühstück	Nachwirkung: 48 Std. nach dem Versuch Nr. 32
Sekretmenge in g	301	102,5	245	232	367	335	255	227
Entleerungsdauer in Min.	123	90	91	82	160	185	203	170
Beginn der Breiauscheidung in Min.	42	23	36	19	22	16	19	33
Freie HCl	16	0	0	—	—	—	—	—
G. A.	36	22	14	—	—	—	—	—
Breiaussehen	gut zerrieben	trocken	trocken	—	—	gut zerrieben	sehr gut zerrieben	gut zerrieben

Beim Wastl war die Wirkung zuerst ziemlich schwach und rief eine Verminderung der Sekrete um ca. 10% hervor, dagegen konnte durch eine fortgesetzte Verabreichung — 5 Tage lang 15 ccm, am 6. Tag 4 Stunden und 20 Min. vor dem Versuch je 15 ccm — eine Erniedrigung um ca. 35% erzielt werden, die zwei Tage später, ohne daß das Tier weiter Digitalis bekam, noch 20% betrug.

Ob die Unterschiede in der Wirkung durch individuelle Veranlagung oder Inkonstanz bzw. Zersetzlichkeit der Präparate bedingt sind, kann nicht mit Sicherheit entschieden werden, jedenfalls tritt die Tendenz zur Verminderung der Sekretion deutlich zutage. Bemerkenswert ist die sehr rasche Ausscheidung des Probefrühstücks bei einem der Hunde (Hektor). Bei dem zweiten ist die Entleerungsdauer eher verzögert als normal. Jedoch auch in diesem Fall war fast die gesamte Brotmenge — das Brötchen war übrigens immer sehr gut verarbeitet — in kurzer Zeit ausgeschieden (92 bzw. 79 Min.), die Entleerung des Restes zog sich aber in die Länge: es kamen sehr geringe Brotmengen in großen Abständen, dazwischen reichlich alkalisches, z. T. galliges Sekret (hauptsächlich Pankreassaft).

Ich glaube mit dieser Arbeit für eine Reihe von Arzneimitteln eine intensive und prompte Nebenwirkung auf den Magendarmkanal nachgewiesen zu haben, die wohl auch klinisch in Betracht zu ziehen ist, denn besonders eine anhaltende Änderung der Sekretion ist nicht ohne Einfluß auf die Verdauung und das Allgemeinbefinden des Patienten. Es wäre also unter Umständen zu erwägen, ob z. B. ein Hypersekretion erregendes oder ein die Sekretion erniedrigendes Mittel am Platze ist, ob sich eventuell durch die Kombination zweier Mittel eine unerwünschte Nebenwirkung nicht ausschalten ließe. Auch für die Beurteilung etwaiger neuer Mittel wäre die Kenntnis der Beeinflussung der Magendarmvorgänge notwendig.

Ich möchte die Arbeit nicht abschließen, ohne darauf hinzuweisen, daß die verwendeten Mittel außerordentlich schnell wirken. In der Regel wurde der Versuch ungefähr 15 Min. nach der Darreichung der Arzneistoffe ausgeführt und überall war die mehr oder weniger intensive Wirkung zu sehen.

Die vorliegende Arbeit wurde im Laboratorium von Prof. O. Cohnheim ausgeführt.

Ich möchte nicht unterlassen, Herrn Prof. O. Cohnheim für die Anregung, liebenswürdige Unterstützung und Überlassung der Hunde meinen wärmsten Dank auszusprechen.