

## Zur Pathologie der Magensaftsekretion.

Von

Otto Cohnheim und F. Marehand.

(Aus dem physiologischen Institut und der medizinischen Klinik Heidelberg.)  
(Der Redaktion zugegangen am 17. August 1909.)

Im vorigen Jahre haben Cohnheim und Dreyfus<sup>1)</sup> Versuche an Hunden mit Magen- und Duodenalfisteln veröffentlicht, aus denen sich ein deutlicher und starker Einfluß von Erkrankungen des Dünndarms auf die Sekretion und die Bewegungen des Magens ergab. Sie spritzten in den Darm 4%ige Lösungen von  $\text{ClNa}$  und  $\text{MgSO}_4$  ein, riefen dadurch Diarrhöen hervor und sahen, daß die Entleerung des Magens um Stunden verzögert wurde. Außerdem wurde die Sekretion verändert. Auf Einspritzung von  $\text{ClNa}$ -Lösungen in den Darm wurde die Menge des Magensaftes verringert, auf Einspritzung von  $\text{MgSO}_4$  vermehrt, auch die Konzentration des abgesonderten Sekretes änderte sich.

Wir haben diese Versuche mit gleicher Versuchsanordnung fortgesetzt; nachdem die Einwirkung von Dünndarmstörungen auf den Magen einmal feststand, beabsichtigten wir, relativ geringe Störungen der Dünndarmverdauung zu setzen, wie sie beim Menschen leicht vorkommen können. Was für Stoffe es sind, die bei infektiösen oder toxischen Prozessen Durchfälle und andere krankhafte Symptome von seiten des Darmes hervorrufen, wissen wir ja nicht. Von den Produkten der Bakterientätigkeit im Darm kennen wir am besten die organischen Säuren von der Essigsäure an aufwärts.<sup>2)</sup> Sie entstehen schon in der Norm,<sup>2)</sup> unter pathologischen Verhält-

<sup>1)</sup> O. Cohnheim und G. L. Dreyfus, Münchener mediz. Wochenschrift, 1908, Nr. 48. — Diese Zeitschr., Bd. LVIII, S. 50 (1908).

<sup>2)</sup> A. Macfadyen, M. Nencki und N. Sieber, Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol., Bd. XXVIII, S. 311 (1891).

nissen entstehen sie vermutlich entweder in größerer Menge, oder verweilen länger im Dünndarm. Wir wissen ja von der Pathologie des Dünndarms außerordentlich wenig, und es ist sehr wohl möglich, daß das resorbierende Epithel des Dünndarms bei Erkrankungen des Organs gewisse Funktionsstörungen zeigen wird, die zu einer Verlangsamung der Aufsaugung des Darminhalts führen müssen. Dadurch müßte die Einwirkung der im Darminhalt durch Bakterienwirkung entstehenden Säuren intensiver werden. Eine Resorptionsstörung im Darm müßte aber auch die Fortschaffung der in den Darm übertretenden Salzsäure des Mageninhalts verlangsamen, und von demselben Gedankengang aus war also auch die Wirkung zu prüfen, die das Einspritzen von Salzsäure verschiedener Menge und Konzentration in den Darm auf die Motilität und Sekretion des Magens etwa haben konnte.

Die Versuche wurden an einem großen Hunde angestellt, der eine Magen- und eine Duodenalfistel hatte. Die Magenkanüle saß im Fundusteile des Magens und hatte einen Durchmesser von 22 mm, sodaß der Mageninhalt, auch wenn er wenig flüssig war, leicht herausgelassen werden konnte. Die Duodenalkanüle saß mit dem vorderen Rande 1—2 cm vom Pylorus entfernt und besaß die früher beschriebene Einspritzvorrichtung. Wenn der Hund saß, liefen von Pankreassaft und Galle nur einzelne Tropfen, wenn er stand, größere Anteile aus der Kanüle. Die Sektion ergab, daß außer den gut und fest schließenden Narbenringen keine Verwachsungen bestanden. Abgesehen von der Kanüle zeigte die Pylorusgegend keine pathologischen Veränderungen. — Die Versuche wurden so angestellt, daß der Hund ein Probefrühstück, bestehend aus einem Weißbrötchen — Wasserweck — von etwa 50 g und 400 ccm lauwarmem Wasser bekam. Anfangs brockten wir das Brot ins Wasser ein und ließen den Hund den Brei fressen. Da er das nicht immer nahm, tauchten wir später das Brot in kleinen Bröckchen ein, gaben es ihm so zu fressen und ließen ihn den Rest des Wassers, eventuell mit einigen Kubikzentimetern Milch versetzt, für sich saufen. Falls er die 400 ccm nicht ganz soff, ist es vermerkt.

Wie Cohnheim und Dreyfus früher beschrieben haben, läuft beim Probefrühstück zunächst der größte Teil des Wassers nur ganz schwach sauer ab, was 20—35 Minuten dauert; dann erst beginnt die Entleerung des stärker sauren Brotbreis. Wir ließen nun immer zuerst die Flüssigkeit aus der Duodenalkanüle ablaufen, während wir ganz verdünnte Salzsäure ins Duodenum einspritzten. Von dem Augenblick aber an, in dem die Entleerung von Brotbrei begann, spritzten wir ins Duodenum entweder Essigsäure oder Salzsäure ein. Einmal impften wir Milch mit etwas Darminhalt, ließen sie 2 Tage im Brutschrank stehen und spritzten die stark saure Molke ein. Infolge der Säurewirkung kam es zu einem Schluß des Pylorus und infolgedessen zu einem abnorm langen Verweilen des Brotbreies im Magen. Unter normalen Bedingungen findet man im Magen eines größeren Hundes nach 45—60 Minuten etwa ebensoviel, wie man zur gleichen Zeit bei gesunden Menschen aushebert; auch die Acidität ist etwa die gleiche wie beim Menschen, 55—70 Gesamtacidität, 20—25 freie Salzsäure. Nach  $1\frac{3}{4}$  Stunden ist der Magen völlig oder so gut wie leer. Wir setzten aber durch die Einführung der verschiedenen Säuren abnorme Bedingungen. Es war voraussehen und bestätigte sich tatsächlich, daß der Brotbrei viel länger im Magen blieb. Wir wählten die Schnelligkeit der Säureeinspritzungen so, daß während der ganzen Zeit bis zur Beendigung des Versuches der Pylorus ziemlich geschlossen gehalten wurde. Von der Salzsäure war dazu nur wenig erforderlich, von der Essigsäure, wie zu erwarten, erheblich mehr. Doch haben wir über die Beziehungen der Stärke der Säuren zu der Intensität des Pylorusschlusses keine systematischen Beobachtungen gemacht. Die Frage, die uns interessierte, war die nach dem Verhalten der Magensaftsekretion, d. h. der Salzsäuremenge im Mageninhalt. Wir öffneten daher in den meisten Versuchen  $1\frac{3}{4}$  Stunden nach der Fütterung die Magenkanüle, entleerten den immer reichlich vorhandenen Brotbrei und bestimmten seine Acidität mit Phenolphthalein und Kongopapier oder Günzburgerchem Reagens.

Wir geben die Versuche in tabellarischer Form.

| Nr. | Aufnahme             | In den ersten 25—40 Minuten laufen aus | Einspritzung                      | Mageninhalt nach 1 1/2 Std. | Bemerkungen   |
|-----|----------------------|--|-----------------------------------|-----------------------------|---|
| 1   | 50 Brot + 400 Wasser | —                                      | 0,05% = 1/20-n-Salzsäure          | 67 G.-A. 27 freie HCl       | Kein ordentlicher Schluß, nur wenig Inhalt, Titration in 4 ccm. |
| 2   | 50 „ + 350 „         | —                                      | 0,1 % = 1/30-n-Salzsäure          | 55 „ 5 „ „                  |   |
| 3   | 50 „ + 400 „         | 320 ccm mit 24 Acidität                | 0,2 % = 1/50-n-Salzsäure          | 50 „ + „ „                  |   |
| 4   | 50 „ + 290 „         | 200 „ „ 25 „                           | 0,5 % = 1/20-n-Salzsäure          | 40 „ — 12 Defizit           | 135 g Mageninhalt entleert.                                     |
| 5   | 50 „ + 325 „         | 190 „ „ 14 „ (?)                       | 0,5 % = 1/20-n-Salzsäure          | 35 „ — 19 „                 | 125 „ „   |
| 6   | 50 „ + 280 „         | —                                      | 0,32% = 1/30-n-Schwefelsäure      | 44 „ — 8 „                  |   |
| 7   | 50 Brot + 350 Wasser | —                                      | 0,5 % = 1/20-n-Essigsäure         | 55 G.-A. 18 freie HCl       |   |
| 8   | 50 „ + 400 „         | —                                      | 1,0 % = 1/6-n-Essigsäure          | 83 „ 27 „                   | Mageninhalt stark verflüssigt.                                  |
| 9   | 50 „ + 400 „         | —                                      | 1,0 % = 1/6-n-Essigsäure          | 58 „ 25 „                   | Mageninhalt ganz flüssig.                                       |
| 10  | 50 „ + 170 „         | —                                      | 1,0 % = 1/6-n-Essigsäure          | 74 „ 32 „                   |   |
| 11  | 50 „ + ? „           | —                                      | 3,0 % = 1/2-n-Essigsäure          | 53 „ 18 „                   |   |
| 12  | 50 „ + 400 „         | —                                      | 3,0 % = 1/2-n-Essigsäure          | 54 „ 19 „                   |   |
| 13  | 50 „ + 240 „         | 180 ccm                                | 3,0 % = 1/2-n-Essigsäure          | 48 „ 26 „                   |   |
| 14  | 50 „ + 390 „         | 215 „                                  | 5,0 % = 1/10-n-Essigsäure         | 80 „ 25 „                   |   |
| 15  | 50 „ + 400 „         | —                                      | Saure Molke, Acidität 88 = 1/10-n | 50 „ + „                    |   |

Die Versuche ergaben also einen ausgesprochenen Gegensatz zwischen der Wirkung der Salzsäure und der der Essigsäure. Die Salzsäure setzt gleichzeitig mit der Verhinderung der Entleerung die Acidität des Mageninhalts herab, die Essigsäure steigert sie im Gegenteil.

Daß stärkere Salzsäure bezw. natürlicher Magensaft, ins Duodenum eingebracht, die Magensaftsekretion hemmt, ist nicht neu. Nachdem unsere Versuche abgeschlossen waren, fanden wir, daß diese hemmende Wirkung bereits von Sokolow<sup>1)</sup> in Pawlows Laboratorium beobachtet worden ist. Indessen arbeitete Sokolow unter anderen, nicht so natürlichen Bedingungen, wie es die Duodenalfistel ist, und die Tatsache der Hemmung der Magensaftsekretion durch den Eintritt des Magensaftes in das Duodenum ist so wichtig, daß eine Bestätigung mit anderer Methodik sehr erwünscht erscheint. Diese Hemmung muß erstens bei allen physiologischen Versuchen berücksichtigt werden. Sobald der Magensaft durch eine Magen- oder Duodenalfistel nach außen abströmt, erhält man nicht nur falsche Zahlen für die Motilität, sondern auch für die Sekretion. Derartige Beispiele haben Tobler und Cohnheim und Dreyfus früher mitgeteilt, und wir beobachteten z. B. bei einem Hunde, dem wir bei offener Duodenalfistel ohne Einspritzung ein Probefrühstück zu fressen gaben, eine Gesamtacidität des ausgeflossenen Breies von 12, ein Salzsäuredefizit von 15, also ganz abnorme Zahlen. Bemerkenswert ist, daß man bei der Scheinfütterung größere Magensaftmengen erhält, als sie in Wirklichkeit auf das gleiche Futter abgesondert würden.

Zweitens aber ist die Hemmung durch Salzsäure vom Duodenum her für die Pathologie von Wichtigkeit, da sie zeigt, daß die «Hyperacidität» des Magens kaum durch eine Erkrankung des Magenepithels allein bedingt zu sein braucht. Cohnheim und Dreyfus haben früher gezeigt, daß man eine wirkliche Hypersekretion und Hyperacidität im Magen vom

<sup>1)</sup> Die Arbeit von A. P. Sokolow, Russische Dissertation, St. Petersburg 1904, ist uns nicht zugänglich. Sie ist zitiert in der Arbeit von B. Lönnqvist, Skandinav. Arch. f. Physiologie, Bd. XVIII, S. 194 (1906), S. 138.

Dünndarm aus hervorrufen kann, und auch wir haben Hyperacidität des Mageninhalts beobachtet, als wir Essigsäure ins Duodenum einspritzten. Aber außerdem hätte man ja denken können, daß die Magendrüsen auch primär in der Weise erkranken könnten, daß sie zu viel oder ein zu saures Sekret absonderten. Die Folge einer solchen «primären» Hyperacidität aber müßte sein, daß die weitere Sekretion nun auch besonders stark gehemmt, daß die schließliche Menge der Salzsäure also wieder normal würde. Wir haben folgenden Versuch ausgeführt: Auf ein Probefrühstück werden etwa 150 ccm Magensaft von einer Acidität von 0,56% HCl — «Acidität 153» — ergossen. Wir haben nun unserem Hunde bei geschlossenen Kanülen, also ganz normalen Verhältnissen, ein Probefrühstück und gleich darauf mit der Schlundsonde 100 ccm einer Salzsäure von 0,53% gegeben. Nach 1<sup>3</sup>/<sub>4</sub> Stunden wurde die Magenkanüle geöffnet; der Magen enthielt noch viel stark verflüssigten Inhalt, Gesamtacidität 55, freie HCl 19. Die abnorme Salzsäurezufuhr hatte also die Entleerung des Magens verzögert, aber die Acidität war ganz normal, offenbar weil die weitere Sekretion gehemmt wurde.

Eine wirkliche Hyperacidität sehen wir dagegen bei der Einwirkung der Essigsäure auf den Dünndarm. Das zeigen die Versuche 7—14 der Tabelle. Neben den höheren Aciditätszahlen, die sich bei der Titration ergaben, war besonders die abnorm große Flüssigkeitsmenge auffallend. Wir haben die absoluten Mengen in der Regel nicht bestimmt, da der Magen durch die Kanüle ebensowenig wie durch die Sonde ohne Spülung wirklich zu entleeren ist. Wenn wir sie berücksichtigt hätten, würde der Unterschied zwischen den Salzsäureversuchen mit ihrem trockenen Mageninhalt und den Essigsäureversuchen noch stärker hervortreten.

Worauf der Unterschied zwischen der Salzsäure und der Essigsäure beruht, vermögen wir nicht zu sagen. Er ist bei den schwächsten Konzentrationen deutlich (HCl 0,1% und Essigsäure 0,5%), bei denen man fortdauernd einlaufen lassen muß, um einen Pylorusschluß zu erzielen; er ist aber ebenso deutlich auch bei der stärksten Konzentration (HCl 0,5%,

Essigsäure 5%). Schwefelsäure, aber auch saure Molke verhielten sich wie Salzsäure. Daß die Essigsäure einfach den schwächeren Reiz darstellt, kann man nicht sagen. Sie ist ja eine schwache Säure, aber sie muß im Dünndarm ja auch schließlich neutralisiert werden und dafür kommt nicht ihre Stärke, sondern ihre titrierbare Acidität in Betracht. Essigsäure von 5% macht bereits Schleimbildung und Epithelabstoßung im Dünndarm, und die einmalige Einspritzung von 20 ccm rief einen länger als 1 Stunde dauernden Pylorusverschluß hervor.

Man kann also nur allgemein sagen, daß die Sekretion des Magensaftes vom Dünndarm her gehemmt werden kann, daß es aber auch einen vom Dünndarm her hervorrufbaren Pylorusschluß gibt, der nicht mit einer Sekretionshemmung verbunden ist. Dann stagniert der Mageninhalt, die Sekretion aber geht weiter, und die Folge ist eine Hyperacidität. Wir haben also wieder beobachtet, daß Motilitätsstörungen und Veränderungen der Acidität des Mageninhalts Symptome reiner Dünndarmerkrankungen sein können.

Wir haben ferner noch bei 2 Fistelhunden spontan auftretende Verdauungsstörungen beobachtet und den Mageninhalt dabei untersucht.

Einige Tage nach Beendigung der Essigsäureversuche erkrankte der bis dahin sehr muntere Hund und verweigerte die Nahrungsaufnahme. Am nächsten Tage gelang es mit Mühe, ihm ein Brötchen und 200 ccm Wasser beizubringen. Das Wasser lief ab, die Entleerung des Brotes kam aber auch nach einer Stunde nicht in Gang. Nun wurde die Magenfistel eröffnet, und es entleerte sich fast trockner, nur etwas sauer reagierender Brotbrei. Wir ließen dem Hund einige Tage Ruhe und machten dann einige Versuche, indem wir dem Tier bei geschlossenen Kanülen ein Probefrühstück (1 Brot und 400 ccm Wasser) gaben, und nach 1 Stunde den Mageninhalt herausließen. Unter normalen Verhältnissen findet man dann etwa 100 g Inhalt mit 20—25 HCl, 55—70 G.-A. Wir fanden

|                           |                |         |           |
|---------------------------|----------------|---------|-----------|
| am 7. Tage der Erkrankung | 300 g Inhalt,  | HCl 22, | G. A. 45, |
| » 8. » » »                | 210 g »        | HCl 13, | G. A. 37, |
| » 9. » » »                | normale Menge, | HCl 13, | G. A. 58. |

Also anfangs sicher etwas abnorme Werte, an den ersten Tagen auch eine Verlangsamung der Entleerung.

Ein anderer Hund mit Magen- und Duodenalfistel hatte bereits zu einigen Demonstrationsversuchen gedient, die normale Verhältnisse ergaben, als er plötzlich die Nahrungsaufnahme verweigerte und einen ausgesprochen kranken Eindruck machte. Er war mit Hundekuchen gefüttert worden. Als wir die Duodenalkanüle öffneten, entleerte sich keine Spur Mageninhalt, der Magen war dagegen mit stinkenden Massen stark angefüllt; er wurde mit lauwarmem Wasser leer gespült. Auch jetzt entleerte sich, ob man 100 ccm oder über 1 l in den Magen brachte, kein Tropfen durch den Pylorus. Dabei bestand kein mechanisches Hindernis, da man mit einer dünnen Magensonde von der Duodenalfistel in den Magen kommen konnte. In umgekehrter Richtung blieb der Pylorus dauernd geschlossen. An den 2 folgenden Tagen fraß der Hund etwas, der Magen entleerte sich langsam, und der Inhalt war stark subacid, einmal fast trocken. Dann kam wieder völlige Nahrungsverweigerung und 2 Tage später starb der Hund. Die Sektion ergab, daß die Kanülen gut saßen; Magen und Dünndarm zeigten makroskopisch nichts Abnormes, dagegen bestand eine hämorrhagische Pankreatitis. Wir führen die Beobachtung an, einmal wegen des festen, krampfhaften Pylorusverschlusses, der ein mechanisches Hindernis hätte vortäuschen können, zum andern, weil er wieder die Fernwirkung von einem andern Organe auf den Magen zeigt. — Wir versuchten auch noch bei dem Fistelhunde, an dem wir die meisten Versuche gemacht haben, eine Enteritis zu erzeugen, indem wir den flüssigen Kot eines an akuter Enteritis erkrankten Menschen in die Duodenalfistel laufen ließen, der Hund wurde aber nicht krank.

---