XXI.

Arbeiten aus dem Pharmakologischen Institut zu Göttingen.

2. Reihe.

16. Äußere und innere Pankreasfunktion.

I. Sekretin und Zuckerassimilation.

Von

O. Loeb und H. Stadler.

I.

Die wichtige Entdeckung des Sekretins durch Bayliss und Starling¹⁾ ergibt die Möglichkeit, den Zusammenhang zwischen der äußeren und der sogenannten inneren Sekretion des Pankreas experimentell zu prüfen. Wir können die Fragestellung dahin formulieren, ob die äußere Funktion auch die innere beeinflußt oder beide voneinander unabhängig sind.

Nach Injektion von Sekretin produzieren die Acini eine die normale um das Vielfache übertreffende Sekretmenge. Es wäre also denkbar, daß bei dieser Überfunktion der Acinzellen auch die innere Funktion in positivem oder negativem Sinne eine Veränderung erleidet, vorausgesetzt, daß die Partialorgane der Zelle, die die äußere Funktion besorgen, auch an der inneren teilnehmen. Diese Annahme hat sehr viel für sich, nachdem U. Lombroso²⁾ in seinem ausgezeichneten kritischen Essay, das sich auch auf eine große Anzahl eigener Versuche stützt, wahrscheinlich gemacht hat, daß sowohl Acini als Insulae an der inneren Funktion teilnehmen. Wegen Einzelheiten verweisen wir auf das Essay dieses Forschers.

Ließe sich erweisen, daß nach Injektion von Sekretin die Funktionsäußerung der »inneren Sekretion« steigt, so wäre freilich einzu-

1) Bayliss, W. A. u. Starling, E. H., Journ. of physiol. 28, Nr. 5, siehe auch »Die chem. Koordination der Funktionen des Körpers«. Ergebn. d. Physiol. 5. Jahrg. 1906, S. 683.

2) Lombroso, U., Ergebn. d. Physiol. 9. Jahrg. 1910, S. 5.

wenden, daß im Sekretin, dessen chemische Natur uns ja unbekannt ist, mehrere Substanzen enthalten sein können, die unabhängig voneinander wirken. Ein negativer Ausfall, d. h. der Befund, daß die maximal gesteigerte äußere Sekretion die innere nicht beeinflusst, würde ohne weiteres den Schluß zulassen, daß äußere und innere Funktion sicher zeitlich und wohl auch örtlich nicht miteinander verknüpft sind und daß speziell Sekretin auf die innere Funktion im normalen Organismus nicht wirkt. Wie weit eine solche Feststellung auch auf den pathologischen Organismus übertragen werden könnte, würde dann noch eine besondere Frage bleiben.

Ein Befund der gegenseitigen Unabhängigkeit von äußerer und innerer Funktion würde noch keinen Beweis für die sogenannte dualistische¹⁾ Theorie bilden, die im Gegensatz zu U. Lombroso annimmt, daß äußere und innere Pankreassekretion als getrennte Funktionen gesonderter morphologischer Gebilde (Zellen) anzusprechen sind, da verschiedene Funktionen nicht notwendig auf zwei verschiedene morphologische Gebilde verteilt zu sein brauchen.

Dale²⁾ hatte früher angegeben, daß durch die Sekretinwirkung insbesondere bei Tieren, die in schlechter Verfassung sind, die Entleerung der zymogenen Granula und der Verlust an Protoplasma der Aciniszellen so weit gehen können, daß sie den Zellen der Langerhansschen Inseln beeinflussen oder gar neu gebildet werden, so wäre das für unsere Fragestellung von besonderem Interesse, weil viele Forscher ja diesen Zellgruppen speziell oder gar allein die innere Funktion im Zuckerstoffwechsel zuschreiben. Nun hat aber neuerdings Homans³⁾ ebenfalls im Starlingschen Laboratorium diese Frage wieder aufgenommen mit dem Resultate, daß durch fortgesetzte Injektion von Sekretin eine Umwandlung von Acini in Inseln nicht stattfindet. Er konnte nur konstatieren, daß die insulären Zellen ihre Granulationen so weit verlieren, daß sie den Zellen der Drüsenausführungsgänge ähnlich werden. Dieser Befund erweist immerhin eine Beeinflussung der Langerhansschen Inseln durch Sekretin, so daß a priori auf Grund der Tatsachen, die für einen Zusammenhang dieser Zellgebilde mit der inneren Funktion sprechen, an eine Beeinflussung der inneren Funktion durch Sekretin gedacht werden kann.

Die Vieldeutigkeit der Fragestellung ist nun durch das experimentelle Ergebnis, das wir im folgenden wiedergeben, vereinfacht worden. Es hat sich herausgestellt, daß Sekretin die innere Funktion, gemessen an der Assimilation von intravenös zugeführter Dextrose, nicht beeinflusst.

1) U. Lombrosos Bezeichnung.

2) Dale, Phil. Trans. Roy. Soc. 197, 25, 1905.

3) Homans, Proc. Royal Soc., 86. Ser., Bd. 4, 585, S. 73—88.

II.

Unsere Versuche wurden an Kaninchen vorgenommen. Sie gehen von der Annahme aus, daß die innere Funktion des Pankreas auch bei dieser Tierart die bekannte Rolle im Zuckerstoffwechsel spielt, obwohl ein experimenteller Beweis hierfür bisher nicht erbracht ist und auch nicht erbracht werden kann, weil die anatomischen Verhältnisse beim Kaninchen es nicht erlauben, eine vollständige Pankreasexstirpation vorzunehmen.

Wir untersuchten den Einfluß des Sekretins auf die Assimilation von intravenös eingespritztem Traubenzucker. Gilbert und Carnot¹⁾ hatten wohl zuerst zur Bestimmung der Ausnutzung von Zucker sich der intravenösen Injektion beim Kaninchen bedient, wodurch, wie Franz Blumenthal²⁾ hervorhebt, die bei der Darreichung per os durch den Resorptionsgrad usw. gegebenen Komplikationen vermieden werden. Bekanntlich wird die Zuckerassimilation klinisch durch die Assimilationsgrenze (Hofmeister)³⁾ gemessen, d. h. durch die Menge Zucker, deren stomachale Zuführung eben schwache Glykosurie erzeugt⁴⁾. Blumenthal hat nun für das Tierexperiment in Hofmeisters Laboratorium eine Versuchsanordnung ausgearbeitet, an die wir uns im wesentlichen anlehnen konnten. Er bestimmte einerseits diejenige Zuckermenge, die bei einmaliger intravenöser Injektion innerhalb weniger Minuten zugeführt werden kann, ohne daß Glykosurie auftritt und bezeichnet diesen Grad des Zuckeraufnahmevermögens als Sättigungsgrenze. Andererseits bestimmte er die Assimilationsgröße des Zuckers. Diese muß neben dem Sättigungsvermögen der Gewebe abhängig sein vom Verbrauchsvermögen des Körpers, das sich in der Zuckermenge charakterisiert, die während längerer Zeit außer der Sättigungsdosis zugeführt werden kann, ohne daß Glykosurie eintritt bzw. zugeführt werden muß, damit es eben zur Glykosurie kommt. Auf diese Weise wird der Ausnutzungskoeffizient bzw. die Ausnutzungsgrenze bestimmt. (Gilbert und Carnot, Blumenthal.)

Unsere Versuchsanordnung war demnach folgende: Ausgewachsene männliche Kaninchen (deutsch-französische Kreuzungsrassen) wurden gleichmäßig mit Grünfutter ernährt und durch genaue Temperaturmessungen und Wägungen auf ihren normalen Gesundheitszustand

1) Gilbert u. Carnot, *Compt. rend. Soc. Biolog.* 50, S. 330.

2) Blumenthal, Franz, *Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol.* 6, 1905, S. 329.

3) Hofmeister, *Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol.* 25, S. 240.

4) Blutzuckerbestimmungen haben wir bisher nicht vorgenommen, da die exakteren mikroanalytischen Verfahren noch nicht bekannt waren. Für unsere Fragestellung reichte die Bestimmung des Harnzuckers zunächst aus.

geprüft. Zur Injektion in eine Ohrvene verwandten wir 20%ige sterile wässrige Lösungen von Traubenzucker (purissimum Merck). Die Lösungen wurden für alle folgenden Versuche auf einmal hergestellt, in Meßgefäßen sterilisiert und aufbewahrt. Vor und nach der Injektion, und zwar sofort wie auch in etwa $\frac{1}{4}$ stündigen Abständen wurde die Temperatur gemessen, wobei gleich bemerkt sei, daß in allen Versuchen die Temperatur keinerlei abnorme Schwankungen zeigte. Der Urin wurde, nachdem wir uns vor der Injektion von der Abwesenheit reduzierender Substanzen überzeugt hatten, nach 20—40 Minuten durch Katheterisierung gesammelt und nach Nylander auf Zucker untersucht. Um Irrtümer auszuschalten, wurde vor jeder Einspritzung die Blase mit Wasser ausgespült. Wir halten diese Vorsichtsmaßregel für notwendig.

Wie Blumenthal konnten auch wir bei der angewandten Versuchsanordnung, die nur eine minimale Zuckerausscheidung ergeben konnte, auf eine quantitative Zuckerbestimmung verzichten. Zur Feststellung geringer Unterschiede orientierten wir uns dahin, daß Kaninchenharn bei einem Gehalte von 5‰ eine stark positive (=++), ein solcher von 2‰ eine deutlich positive (=+) und ein Gehalt von 1‰ Zucker eine sehr schwach positive (=±) Reaktion nach Nylander gab. Die Harnmengen, die zur Untersuchung verwandt wurden, waren immer ungefähr dieselben. In einzelnen näher bezeichneten Versuchen wurde der zu untersuchende Harn zuerst auf die Hälfte seines Volumens eingedampft.

Zur Bestimmung des Ausnutzungskoeffizienten wurden in den ersten Annäherungsversuchen nach Einspritzung der vorher bestimmten Sättigungsdosis in kürzeren Abständen steigende Zuckermengen injiziert, bis Glykosurie auftrat. Die Summe der eingespritzten Mengen dividiert durch die Anzahl Minuten, ergab dann angenähert den Ausnutzungskoeffizienten pro Minute. Durch Injektion der diesem Koeffizienten entsprechenden Zuckermenge nach vorheriger Sättigung, die wir im Gegensatz zu Blumenthal durch eine fortgesetzte Injektion herbeiführten, gelang es dann, eine ganz geringe Glykosurie in gleichmäßiger Weise viele Stunden lang zu unterhalten, die bei geringer Verminderung der Dosis sofort verschwand. Die Angaben Blumenthals, daß die Geschwindigkeit der Injektion, sowie die Menge des zugeführten Lösungsmittels keine oder eine höchst unbedeutende Rolle hinsichtlich der Glykosurie spielen, können wir für die Mehrheit der Versuche bestätigen. Um aber vor allen Eventualitäten gesichert zu sein, zogen wir es vor, stets dieselbe Konzentration (20%) zu wählen und jede Injektion in der Weise auszuführen, daß etwa

2 ccm der Lösung pro Minute einfließen. Wir bemerken noch, daß es sehr wichtig ist, jeden größeren Eingriff zu vermeiden, weshalb wir nur Tiere verwandten, die bei der Einspritzung höchstens ganz lose gehalten werden mußten. Mit dieser Versuchsanordnung ist es also möglich, schon eine sehr geringe Verschiebung des Zuckerausnutzungskoeffizienten durch irgendwelche äußere Beeinflussung nachzuweisen.

III.

In einer Anzahl von Versuchen bestimmten wir nun zunächst die Sättigungsgrenze und an dem mit Zucker gesättigten Organismus den Ausnutzungskoeffizienten.

Die folgende Tabelle 1 gibt die Versuche über die Bestimmung der Sättigungsgrenze wieder. Dabei ist der Übersichtlichkeit halber

Tabelle 1.

Bestimmung der Sättigungsgrenze. In der Minute je 2 ccm 20%ige Dextroselösung intravenös injiziert.

Datum	Tier Nr.	Gewicht in g	Temperatur °C	Injizierte Zuckermenge in		Zucker- reaktion
				ccm	g	
7. VI. 10	I	2100	39,7	10,00	2,00	—
23. » »		2400	40,1	10,50	2,10	±
14. » »		1900	39,3	11,00	2,20	+
9. » »		2300	39,5	12,00	2,40	+ +
7. VI. 10	VI	2450	39,3	12,00	2,40	—
18. » »		2500	39,5	12,25	2,45	—
14. » »		2150	38,2	12,75	2,55	±
9. » »		2700	39,5	13,50	2,70	+
8. VI. 10	VIII	2800	39,6	12,50	2,50	±
14. » »		2700	40,1	12,75	2,55	—
11. » »		2700	39,9	13,50	2,70	+
7. VI. 10	XI	3100	39,6	12,50	2,50	—
13. » »		2900	39,1	12,75	2,55	—
14. » »		2820	39,7	13,00	2,60	—
9. » »		3200	39,4	13,50	2,70	+
8. VI. 10	XII	2200	39,5	12,00	2,40	—
14. » »		2000	39,0	13,00	2,60	+
25. VI. 10	XV	4600	40,1	18,00	3,60	—
27. » »		4400	39,2	19,50	3,90	±
21. VII. 10		4200	39,5	20,00	4,00	+
12. XI. 10	XIX	3550	39,3	13,00	2,60	—
4. » »		3350	39,4	13,50	2,70	+
18. » »		3200	39,5	13,50	2,70	+
2. » »		3200	39,6	14,00	2,80	+

die Reihenfolge der an jedem Tiere vorgenommenen Versuche nicht nach den zeitlichen Daten, sondern nach der Höhe der injizierten Zuckermenge angeordnet.

Die von uns festgestellten Zahlen zeigen, daß die Sättigungsgrenze bei ein und demselben Tier, wie schon Blumenthal gefunden hat, ziemlich konstant ist. Von Interesse ist, daß diese Sättigungsgrenze nicht streng abhängig ist vom Gewichte der Tiere, wie auch im speziellen von gewissen Gewichtsschwankungen ein und desselben Tieres. Es ist merkwürdig, daß Gewichtsschwankungen ein und desselben Tieres für die »Glykogensättigung« nicht in Betracht zu kommen scheinen.

Die folgende Tabelle 2 gibt die Versuche zur Feststellung des Ausnutzungskoeffizienten wieder. Wie die Sättigungsgrenze ist auch der Ausnutzungskoeffizient bei den einzelnen Individuen verschieden, ohne daß sich irgendwelche Beziehungen wie z. B. zum Körpergewicht finden lassen. Die Versuche zeigen weiter, daß der Ausnutzungskoeffizient auch bei ein und demselben Tiere im Gegensatz zur Sättigungsgrenze Schwankungen unterliegt, die sich in einer Steigerung des Ausnutzungsvermögens im Laufe der Zeit zeigen.

Tabelle 2.
Bestimmung des Ausnutzungskoeffizienten.

Datum	Tier Nr.	Gew. in g	Temp. ° C	Sättig- Dosis Gramm Zucker	Ausnutzungsdosen pro Minute Gramm Zucker			Versuchs- dauer in Stunden
					erste	letzte	mittel	
23. VI. 10	I	2400	40,1	2,1	± 0,015	± 0,015	± 0,015	± 2½
12. XII. 10	III	3200	39,5	2,65	+ 0,033	— 0,036	± 0,035	± 2
25. VI. 10	XI	2900	39,1	2,60	+ 0,015	— 0,015	— 0,015	— 3
29. » »		2700	39,9	2,60	— 0,02	+ 0,02	+ 0,02	+ 5
21. VIII. 10		2650	39,5	2,60	+ 0,0175	+ 0,0175	+ 0,0175	+ 1
23. » »		2650	39,2	2,40	± 0,0175	± 0,0175	— 0,0175	— 3
25. XI. 10	XXI	3400	39,5	2,65	± 0,022	— 0,035	± 0,028	± 7
2. XII. 10		3550	39,7	2,65	± 0,028	— 0,040	± 0,033	± 7
13. » »		3500	39,4	2,65	— 0,036	— 0,036	± 0,036	± 13¼
19. » »		3650	39,3	2,75	± 0,038	— 0,042	± 0,04	± 4¼
23. XI. 10	XX	3250	39,5	2,60	± 0,020	— 0,020	— 0,020	— 3¼
25. » »		3350	39,1	2,60	± 0,022	— 0,030	+ 0,025	± 6¼

IV.

Versuche mit Sekretin.

Das Sekretin wurde nach den im Handbuch der biochemischen Arbeitsmethoden von Abderhalden, Band 3, Seite 418 beschriebenen, von Starling und Bayliss u. a. ausgearbeiteten Methoden dargestellt.

Präparat A: Die Schleimhaut des Duodenums und oberen Ileums von ad hoc getöteten Hunden, die 24 Stunden gefastet hatten, wird abgeschabt, mit Sand unter Zusatz von 0,4%iger Salzsäure verrieben, aufgeköcht, während des Kochens mit Natronlauge neutralisiert, dann mit Essigsäure schwach angesäuert, eine Viertelstunde weiter im Kochen erhalten, kolliert und wiederholt filtriert. Es restiert eine gelbe, durch Fettröpfchen mehr oder weniger getrübbte Flüssigkeit. Weitere Reinigung durch Versetzen mit viel Alkohol und Äther. Der Niederschlag wird abfiltriert, das Sekretin bleibt in Lösung und wird durch Eindampfen auf dem Wasserbade als fetthaltige Schmiere gewonnen.

Präparat B: Zur Gewinnung eines fettfreien Präparates wird die Schleimhaut zuerst mit 96%igem Alkohol unter Zusatz von Sand verrieben und im Rundkolben mit Rücklaufkühler drei Stunden zum Sieden erhitzt, vom Rückstand ab dekantiert und filtriert. Rückstand wie bei Präparat A weiter behandelt.

Präparat C: Der Alkohol-Ätherextrakt wird im Vakuum bei etwa 50° C eingedampft. Es bleibt ein honigartiger, zäher Rückstand, der in Wasser leicht löslich ist.

Die Wirksamkeit der Präparate wurde an Hunden und Kaninchen nach intravenöser Injektion durch Beeinflussung des Pankreassaftflusses festgestellt. Die Präparate A und B waren mäßig, aber deutlich wirksam, Präparat C war stark wirksam, indem es die Pankreassekretion um das Fünf- bis Zehnfache steigerte. Es ist bemerkenswert, daß das Präparat C lange Zeit haltbar, insbesondere gegen Sauerstoff ganz unempfindlich war. Eine in offener Kristallisation aufbewahrte Portion erwies sich noch nach drei Monaten als voll wirksam. Die Darstellungsmethode C erlaubt also die Herstellung eines Präparates von monatelang, vielleicht dauernd gleichbleibender Wirksamkeit.

Da sich in den orientierenden Versuchen gezeigt hatte, daß die Ausnutzungsgrenze bei ein und demselben Tiere innerhalb weniger Tage beträchtlichen Schwankungen unterliegen kann, so wurde bei den Sekretinversuchen erst die Ausnutzungsgrenze in der früher beschriebenen Weise ermittelt, und von dem Zeitpunkte an, wo eine konstant bleibende schwache Glykosurie einsetzte, Sekretin bei entsprechender weiterer Zuckernahrung intravenös injiziert. Eine Verschiebung der Ausnutzungsgrenze nach oben oder unten mußte so einwandfrei festzustellen sein. Tabelle 3 gibt die Versuche über das Verhalten der Sättigungsgrenze wieder, Tabelle 4 orientiert über den Ausnutzungskoeffizienten nach Injektion von Sekretin.

Tabelle 3.
Sekretin und Sättigungsgrenze. Sekretin A.

Datum	Tier Nr.	Gewicht in g	Temp. ° C	Zeit der Injektion	Sättig- Dosis g	Sekretin ccm	Zucker- reaktion
23.VII.10	III.	3000	39,6	—	2,6	—	±
29. » »	»	2900	39,6	4,45 Uhr	—	10	
				5,22 »	2,8	—	
				5,27 »	—	10	
				6,00 »	—	—	±
23.VII.10	XI.	2650	39,5	—	2,4	—	±
29. » »	»	2630	39,7	4,40 »	—	10	
				5,15 »	2,5	—	
				6,00 »	—	—	—
				6,20 »	—	10	
				7,25 »	—	—	—
				8,30 »	2,65	10	
				10,00 »	—	—	+
25.VII.10	VIII.	2450	38,8	—	2,3	—	+
29. » »	»	2400	39,0	5,00 »	—	10	
				5,10 »	2,2	—	
				6,00 »	—	—	+

Tabelle 4.

Versuche über den Einfluß von Sekretin auf den Ausnutzungskoeffizienten an Kaninchen XX.

Versuch 1. 14. XII. 10. 3300 g. Temp. 39,2°. Sekretin B.

Zeit der Injektion	Sättigungs- dosis g	Ausnutzungsdosen		Sekretin- lösung 1% ccm	Zucker- reaktion
		gesamt	pro Min.		
10,19 Uhr	2,5	—	—	—	±
11,23 »	—	1,98	0,033	—	±
12,27 »	—	2,06	0,034	2 × 1,5	±
1,11 »	—	1,44	0,033	3 × 2,0	±
2,20 »	—	2,34	0,033	3 × 2,0	±
3,20 »	—	2,0	0,033	3 × 1,0	±

Versuch 2. 20. XII. 10. 3550 g. Temp. 38,6°. Sekretin C.

Zeit der Injektion	Sättigungs- dosis g	Ausnutzungsdosen		Sekretin- lösung 1% ccm	Zucker- reaktion
		gesamt	pro Min.		
12,17 Uhr	2,5	—	—	—	+
1,17 »	—	2,0	0,032	—	±
2,22 »	—	1,95	0,030	—	±
3,7 »	—	1,50	0,033	3 × 2,5	± ¹⁾
4,17 »	—	2,32	0,033	3,0	±
5,3 »	—	1,50	0,033	3,3	±
6,10 »	—	2,15	0,032	—	±

Versuch 3. 22. XII. 10. 3200 g. Temp. 39,1°. Sekretin C.

Zeit der Injektion	Sättigungs- dosis g	Ausnutzungsdosen		Sekretin- lösung 1% ccm	Zucker- reaktion
		gesamt	pro Min.		
10,30 Uhr	2,5	—	—	—	+
11,30 »	—	2,0	0,033	—	+
12,33 »	—	1,94	0,033	—	±
1,37 »	—	2,1	0,033	—	±
2,44 »	—	2,25	0,033	3 × 3	+
3,50 »	—	2,12	0,032	3,5	±
4,34 »	—	1,78	0,032	3,5	±

Analoge Resultate wurden durch eine Reihe weiterer Versuche erzielt. Die Betrachtung der Versuchstabellen ergibt, daß sowohl die Sättigungsgrenze als auch der Ausnutzungskoeffizient in nennenswerter Weise nicht beeinflußt werden.

Eine Beeinflussung der Zuckerassimilation durch Sekretin findet also nicht statt. Äußere Sekretion und innere Funktion des Pankreas sind voneinander unabhängig.

Dabei bleibt es unentschieden, ob sie denselben oder verschiedenen Zellgebilden zukommen.

Versuche über die Beeinflussung experimenteller Glykosurien durch Sekretin sind noch nicht abgeschlossen und sollen später mitgeteilt werden.

1) ± = schwach positive Nylandersche Reaktion nach Einengen des Urins auf die Hälfte.