Experimentelles Studium der inneren Sekretion des Pankreashormons.

IX. Über die Ausscheidung von Pankreashormon und einige Einflüsse desselben auf die Galle.

Von

Kishiro Kozuka.

(小塚喜四郎)

(Aus Prof. Kumagai's medizinischer Klinik an der
Tohoku Universität zu Sendai.)

In früheren Arbeiten^{1,2)} haben wir berichtet, dass das künstlich extrahierte Pankreashormon durch verschiedene Stellen vom tierischen Körper resorbiert wird und eine blutzuckersenkende Wirkung entfaltet, obwohl die Wirkungsdauer und Intensität desselben je nach den Umständen verschieden sind. Wie verhält sich nun das resorbierte Pankreashormon bei Überschuss im Körper? Ich³⁾ hatte bereits mitgeteilt, dass man die blutzuckersenkende Substanz aus den Harnen der meisten normalen Menschen, aber nicht aus dem Diabetikerharn isolieren kann, während sie in dem mit Pankreashormon zuckerfrei gemachten Diabetikerharn nachweisbar ist, und ich hatte daraus den Schluss gezogen, dass die Hypoglykämie erzeugende Substanz im menschlichen Harn sehr wahrscheinlich mit Pankreashormon identisch ist und der überschüssige Anteil des Pankreashormons für den Kohlenhydratstoffwechsel von der Niere ausgeschieden wird. Das Pankreashormon wird also in den Harn ausgeschieden. Wird es aber daneben nicht in die Galle ausgeschieden, wie es bei verschiedenen einverleibten Arzneimitteln oder Stoffwechselprodukten im Körper geschieht? Wenn diese Annahme richtig wäre, so müsste dementsprechende Zunahme der die Hypoglykämie erzeugenden Substanz in der Galle nach der Hormoninjektion nachgewiesen werden. Um diese Frage zu entscheiden, ist es nötig zuerst zu erkennen, ob solcher Stoff in der normalen Galle enthalten ist oder nicht.

1) Katsura und Kozuka, Tohoku Jour. of Exper. Med., 1929, 12, 241.

2) Kozuka, Tohoku Jour. of Exper. Med., 1929, 12, 354.

3) Kozuka, Tohoku Jour. of Exper. Med., 1927, 9, 130.

Isolierung der blutzuckersenkenden Substanz aus der Galle.

Verschiedene Methoden sind von mehreren Autoren erdacht, um die blutzuckersenkende Substanz aus den tierischen Geweben oder Organen sowie aus den pflanzlichen Materialien zu gewinnen, aber es gibt keine einzige unter ihnen, welche erfolgreich bei allen Fällen gültig ist. Es ist vielfach von den Medien abhängig, aus welchem es isoliert wird. Darum hatte ich im voraus geprüft, welche Methode für die Galle am zweckmässigsten ist. Wir hatten das rohe Pankreasextrakt in bestimmter Menge zur frischen Schweinegalle getan und mit verschiedenen Methoden untersucht, wie viel des zugesetzten Pankreashormons aus diesem Gemische sich zurückgewinnen lässt. Über Einzelheiten der hier angewandten Methoden findet man in meiner früheren Arbeit.³⁾

1. Schwefelammonmethode: 4 Kanincheneinheiten wurden mit 80 ccm Galle gemischt. Das Extrakt zeigt mittels dieser Methode bei Kaninchen 4 Stunden nach der Injektion 16%ige Erniedrigung des Blutzuckers.

2. Gerbsäuremethode: Die gleiche Menge Pankreashormon wie beim vorigen Fall ist in die Galle getan, deren Extrakt um 21%ige Hypoglykämie bewirkt.

3. Pikrinsäuremethode: Das durch diese Methode gewonnene Extrakt aus der Galle, die 4 Kanincheneinheiten enthält, vermag den Blutzucker um 28% zu senken.

4. Karbol-Schwefelsäuremethode: Bei Zusatz von 2 Kanincheneinheiten in die Galle erweist das Extrakt 26%ige Herabsetzung des Blutzuckers.

5. Schwefelsäure-Alkoholmethode: Das nach dieser Methode isolierte Extrakt aus der Galle, zu welcher 2 Kanincheneinheiten eingetragen sind, zeigt 57%ige Hypoglykämie, d. h. die Wirkung von etwa einer Kanincheneinheit.

Die wichtigen Punkte dieser Versuchsreihe sind in der Tabelle I zusammengefasst und man kann daraus ersehen, dass die Alkoholmethode bezüglich der Galle die andern 4 Methoden übertrifft, und dass sich durch diese Methode wenigstens die halbe Menge vom zugesetzten Pankreashormon zurückgewinnen lässt. Freilich muss ich hier betonen, dass auch in der normalen Galle kleine Menge von blutzuckersenkender Substanz enthalten ist, worüber ich im nächsten Kapitel noch einmal sprechen werde.

Tabelle I.

Vergleichung verschiedener Methoden.

Nr.	Methode	Zugesetzte Hormonmenge (K. E.) (Kaninchen) Körpergew. (g)	Blutzucker (%)						Senkungs- koeffiz.	
			Vor d. Inj.	1 Stde. n. d. Inj.	2 Stdn. n. d. Inj.	3 Stdn. n. d. Inj.	4 Stdn. n. d. Inj.	6 Stdn. n. d. Inj.		
1	Schwefel- ammonium	4,0	1820	0,107	0,117	0,106	0,104	0,098	0,090	—16%
2	Gerbsäure	4,0	2000	0,092	0,090	0,089	0,073	0,074	0,085	—21%
3	Pikrinsäure	4,0	1830	0,085	0,067	0,061	0,063	0,070	0,075	—23%
4	Karbol-Schwe- felsäure	2,0	1720	0,108	0,084	0,080	0,082	0,086	0,088	—26%
5	Schwefelsäure- Alkohol	2,0	1900	0,094	0,088	0,079	0,050	0,040		—57%

Die Hypoglykämie erzeugende Substanz in der normalen Schweinegalle.

Aus der frischen Blasengalle von Schwein wird das Extrakt mittels der Alkoholmethode dargestellt und einem vorher gefasteten Kaninchen subkutan gespritzt. Die Gallenmenge der einzelnen Blase schwankt ziemlich bedeutend, nämlich zwischen 57 und 120 ccm. Die Resultate sind in der Tabelle II angegeben. Bei Fall 3 und 8 sieht man keine bemerkbare Veränderung des Prozentgehalts von Blutzucker, während bei den anderen 6 Fällen auffallende Senkung vorkommt. Es ist aus dieser Tabelle verständlich, dass die blutzuckersenkende Substanz in den meisten normalen Gallen enthalten ist. Dass in einigen Fällen keine Hypoglykämie erzeugende Substanz nachgewiesen wird, bedeutet nicht, dass solche Substanz in der Galle fehlt, weil sie durch diese Methode nur in halber Menge herausgenommen wird.

Hypoglykämie erzeugende Substanz in Harn und Galle von normalen Kaninchen.

Ferner hatte ich geprüft, ob die Hypoglykämie erzeugende Substanz in Harn sowie in Galle des normalen Kaninchens vorhanden ist oder nicht.

Der Harn wird durch Katheterisation gesammelt und nach der Gerbsäuremethode extrahiert. Die Galle wurde in folgender Weise gewonnen; man hat das Kaninchen auf dem Operationstische gefesselt, die Bauchhöhle in der Mittellinie oberhalb des Nabels aufgemacht, den Ductus choledochus in der Nähe der Einmündungsstelle in Duodenum unterbunden und dann eine Kanüle, welche mittels eines Gummirohrs mit in der Mitte ausgebauchtem und leicht gebogenem Glasrohr kommuniziert, in denselbe eingelegt. Dann wird die Öffnung geschlossen, indem man die Kanüle an der Haut und Muskelschicht zusammennäht, um vor Abrutschen zu hüten. Die für die Operation nötige Zeit beträgt ca. 10–20 Minuten. Die ausgeschiedene Galle sammelt sich durch so eingerichtete Kanüle in der Ampulle.

Fall 1. Kaninchen, 2150 g. In 5 Stunden gewann ich 27,9 ccm Galle, deren Extrakt 13%ige Erniedrigung des Blutzuckers hervorrief.

Fall 2. Kaninchen, 2000 g. Während 2 Stunden entleerte das Kaninchen 14,0 ccm Galle und 30,0 ccm Harn. Das Extrakt aus diesen zwei Stoffen erzeugte 17%ige resp. 14%ige Hypoglykämie.

Fall 3. Kaninchen, 2000 g. Während 9 Stunden wurden 80,0 ccm Galle und 37,0 ccm Harn ausgeschieden. Bei jedem Extrakt kommt mässige Hypoglykämie zustande, nämlich 16% beim ersteren und 13% beim letzteren.

Wir kommen aus diesen Versuchen, die in der Tabelle II genau zusammengestellt sind, zum Schluss, dass das Extrakt sowohl aus der Galle als auch aus dem Harn vom normalen Kaninchen hypoglykämisch einwirken kann.

Tabelle II.

Die Hypoglykämie erzeugende Substanz in der normalen Schweine- und Kaninchengalle und Kaninchenharn.

[illegible]

Quantitative Veränderung der blutzuckersenkenden Substanz in Galle und Harn nach der Injektion von Pankreashormon.

Ich konnte die den Blutzucker senkende Substanz in Galle und Harn vom normalen Kaninchen nachweisen, obwohl in kleiner Menge. Wenn nun das Pankreashormon bei Überschuss für Assimilation von Kohlenhydraten in die Galle ausser dem Harn abgesondert würde, so müsste man stärker wirksames Extrakt aus der Galle nach der Hormoninjektion herzustellen vermögen als vor derselben, weil der präexistierende Anteil mit dem ausgeschiedenen zusammen herausgenommen wird. Ich hatte den Harn und die Galle je vor und nach der Hormoninjektion angesammelt und jedes Extrakt auf die blutzuckersenkende Wirkung geprüft.

Fall 1. Kaninchen, 2000 g. Ehe die Operation ausgeführt wurde, wurde 19,0 ccm Harn in normalem Zustand katheterisiert und zur Extraktion benutzt. Ich hatte 4 Kanincheneinheiten Pankreashormon 3mal eingeteilt subkutan gespritzt und danach 47,1 ccm Galle im Laufe von 6 Stunden und 20 Minuten bekommen, deren Extrakt 9%ige Verminderung des Blutzuckers zeigt; man kann nämlich den Einfluss von Hormoninjektion auf den Gehalt an hypoglykämischer Substanz in der Galle nicht konstatieren. Dagegen erweist das Extrakt aus dem Harn nach der Injektion 13%ige Hypoglykämie, während bei dem vor derselben keine Veränderung des Zuckergehaltes zustande kommt.

Fall 2. Kaninchen, 2400 g. Nach dem Ansammeln von 8,0 ccm Harn und 13,2 ccm Galle in 80 Minuten wurden 7 Kanincheneinheiten 4mal verteilt subkutan appliziert. Nach der Injektion konnten wir 77,5 ccm Galle und 11,0 ccm Harn in 7 Stunden gewinnen. Trotzdem das Extrakt aus beiden vor der Einverleibung keinesfalls Hypoglykämie verursacht, zeigt dasjenige aus der Galle nach der Injektion vielmehr Hyperglykämie, während auf die Injektion desjenigen aus dem Harn nach der Pankreashormoninjektion 18%ige Erniedrigung erfolgt.

Fall 3. Kaninchen, 1790 g. 47,0 ccm Galle und 53,0 ccm Harn werden im Laufe von 9 Stunden ausgeschieden. Danach bekommt das Kaninchen 2mal je 2 Kanincheneinheiten subkutan. Nach der Injektion konnte ich nur 8,3 ccm Galle, aber leider keinen Harn entnehmen. In der Tabelle III ist die Wirkung jedes Extraktes angegeben. Wenn man dieselbe aus der Galle vor und nach der Injektion vergleicht, so kann man keinen bemerkbaren Unterschied wahrnehmen.

Fall 4. Kaninchen, 1980 g. Gallenmenge vor und nach der Injektion beträgt je 57,4 ccm in 5 Stunden und 21,0 ccm in 3 Stunden. Jedes Extrakt erzeugt je 8%ige und 12%ige Herabsetzung von Blutzuckergehalt. Betreffs des Harns bemerkt man, dass das Extrakt vor der Injektion hyperglykämisch wirkt, während das nach derselben 22%ige Senkung aufweist.

Wenn man die oben genannten Resultate betrachtet, so wird man erkennen, dass in der normalen Galle eine Hypoglykämie erzeugende Substanz, wenn auch in geringer Menge, enthalten ist, die aber durch Hormoninjektion keine Vermehrung erfährt, und dass man diejenige Substanz aus dem normalen Harn von Kaninchen extrahieren kann, die im Gegensatz

Tabelle III.

Quantitative Veränderung der Hypoglykämie erzeugenden Substanz in Galle und Harn nach der Injektion von Pankreashormon.

Nr.	Material und Menge (ccm)	Kanin. Körper- gew. (g)	Blutzucker (%)					Ferkungs- koeffz.	Bemerkung		
			Vor d. Inj.	1 Std. n.	2 Std. n.	3 Std. n.	4 Std. n.				
				d. Inj.	d. Inj.	d. Inj.	d. Inj.			d. Inj.	
1	V. d. Inj.	Harn 19,0	1570	0,102	0,107	0,100	0,104	0,114	0,106	±	4 Kanincheneinheiten einverleibt.
	N. d. Inj.	Galle 47,1 Harn 11,0	2210 1560	0,107 0,097	0,103 0,089	0,102 0,084	0,098 0,087	0,107 0,092	0,115 0,090	— 9% — 12%	
2	V. d. Inj.	Galle 13,2 Harn 8,0	2200 1620	0,088 0,086	0,082 0,086	0,088 0,087	0,081 0,090	0,087 0,090	0,093 0,087	± ±	7 Kanincheneinheiten einverleibt.
	N. d. Inj.	Galle 77,5 Harn 11,0	1600 1610	0,073 0,102	0,089 0,093	0,083 0,090	0,080 0,084	0,081 0,091	0,074 0,098	+ 11% — 18%	
3	V. d. Inj.	Galle 47,0 Harn 53,0	2260 1790	0,094 0,090	0,088 0,085	0,086 0,083	0,087 0,082	0,093 0,086	0,090 0,085	— 9% — 9%	4 Kanincheneinheiten einverleibt.
	N. d. Inj.	Galle 8,3	1850	0,104	0,098	0,103	0,107	0,100		±	
4	V. d. Inj.	Galle 57,4 Harn 62,0	1950 1480	0,105 0,088	0,109 0,098	0,102 0,091	0,100 0,096	0,097 0,098	0,100 0,098	— 8% + 10%	6 Kanincheneinheiten einverleibt.
	N. d. Inj.	Galle 21,0 Harn 2,5	1950 2000	0,114 0,103	0,115 0,109	0,107 0,098	0,101 0,095	0,103 0,090	0,107 0,079	— 12% — 22%	

zur Galle, nach der Hormoninjektion sich stark vermehrt. Zum Beispiel ist Fall 4 am auffallendsten, in welchem das Extrakt aus nur 2,5 ccm Harn nach der Injektion 22%ige Hypoglykämie hervorrufen konnte.

Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass das einverleibte Pankreashormon beim Überschuss nicht in die Galle, sondern vorwiegend in den Harn ausgeschieden wird.

Reduzierende Substanz der Galle.

Seit langer Zeit ist es ein Problem der Physiologen, festzustellen, ob der Traubenzucker ein Bestandteil der normalen Galle sei. Mosler,⁴⁾ Charcot,⁵⁾ Krehl⁶⁾ und Brauer⁷⁾ behaupteten, dass die Galle im normalen Zustand keinen Traubenzucker enthält. Harley⁸⁾ hatte dagegen mitgeteilt, dass der Traubenzucker in der Galle von Ochs, Hund und Menschen immer nachweisbar ist. Naunyn⁹⁾ war der Ansicht, dass die Glukose in der Blasengalle bald fehle, bald vorhanden sei, während sie in der von Ductus choledochus ausfliessenden frischen Galle immer enthalten sei, doch sei der Gehalt an derselben so klein, dass er ohne besondere Behandlung nicht nachgewiesen wird und dass der Traubenzucker nach dem Zuckerstich in der Galle immer vorkomme, was aber Brauer⁷⁾ auf Grund seiner Experimente verneinte. Nach Hirayama¹⁰⁾ beträgt die Zuckermenge der Galle von Kaninchen, welchem Pilokarpin eingespritzt ist, zwischen 0,012% und 0,103%, durchschnittlich 0,058%. Nach Nagai¹¹⁾ schwankt der Zuckerwert normaler Kaninchengalle zwischen 0,035% bis 0,011%. Wenn man solche Mitteilung durchsieht, fällt es ins Auge, dass der Zucker von Galle nur in sehr kleiner Menge enthalten ist und also nach der Empfindlichkeit der Methode und Genauigkeit der Ausführung der Bestimmung oft entgehen wird, folglich konnte man nicht zu einem übereinstimmenden Schluss kommen. All diese Arbeiten sind mit Reduktionsmethoden ausgeführt worden. So weit ich aus der mir zugänglichen Literatur ersehe, ist keine Untersuchung vorhanden, die den Beweis geliefert hat, dass die reduzierende Substanz der Galle wirklich Glukose ist. Ich unter-

4) Mosler, Zit. nach Brauer (7).

5) Charcot, Zit. nach Brauer (7).

6) Krehl, Zit. nach Brauer (7).

7) Brauer, Zeitschr. für physiol. Chem., 1903, 40, 182.

8) Harley, Zit. nach Brauer (7).

9) Naunyn, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., 1875, 3, 85 u. 157.

10) Hirayama, Tohoku Jour. of Exper. Med., 1924, 4, 507.

11) Nagai, Nihon Naikagakkai Zasshi, 1924, 12, 520 u. 632.

nahm erstens zu erkennen, wie viel reduzierende Substanz in der Galle von Schwein und Kaninchen enthalten ist und zweitens nachzuweisen, dass dieselbe aus Zuckerarten besteht.

Beim Schwein wird die Galle aus frischen Gallenblasen ins Becherglas übertragen und durch Umrühren mit Glasstab vollständig gemischt, weil sie auch in einer Blase verschiedene Konzentration besitzt, und ein Teil davon zur Bestimmung der reduzierenden Substanzen benutzt ist. Beim Kaninchen ist die Galle in oben genannter Weise gewonnen. Die Bestimmung ist nach der neuen Bang'schen Methode¹²⁾ ausgeführt. Hierbei muss man darauf acht geben, dass bei Anwendung von zu viel Galle eine Trübung der Extraktionsflüssigkeit erscheint, was bei der genauen Bestimmung störend wirkt.

Tabelle IV.
Reduzierende Substanz der Galle (%).

Tier	Schwein		Kaninchen
Gehalt an der reduzierenden Substanz	0,0483	0,0343	0,0377
	0,0722	0,0375	0,0192
	0,0227	0,0275	0,0185
	0,0315	0,0319	0,0166
	0,0287	0,0272	0,0245
	0,0453	0,0207	
	0,0302		
Durchschnitt	0,0306		0,0233

Aus der Tabelle IV sieht man, dass die reduzierende Substanz der Galle beim Schwein zwischen 0,0207% und 0,0722% und beim Kaninchen von 0,0166% bis 0,0377% schwankt, d. h. durchschnittlich 0,0306% beim ersteren und 0,0233% beim letzteren zeigt. Wenn man die reduzierende Substanz von zweierlei Tieren vergleicht, so liegt die von Schwein etwas höher als die von Kaninchen. Dass aber die reduzierende Substanz nach Bang'scher Methode durch Injektion von Pankreashormon parallel mit Blutzucker allmählich vermindert, wie später mitgeteilt wird, deutet gerade darauf hin, dass diese reduzierende Substanz höchstwahrscheinlich nichts anderes als Zucker ist. Ferner konnte ich bestätigen, dass diese reduktionsfähige Substanz tatsächlich Zucker ist, indem ich auf Glukosazonbildung, Reduktions-, Polarisationsvermögen und Vergärung prüfte.

12) Bang, Mikromethoden z. Blutuntersuchung. München u. Wiesbaden, 1922 35.

500–900 ccm Galle wurde aus mehreren Gallenblasen gesammelt und nach Patein und Dufau'scher Methode, welche von Kumagai und Ohara¹³⁾ in unserer Klinik für die Enteiweissung aus verschiedenen Medien mit kleiner Modifikation angewandt wurde, enteiweisst. Um die Salze, welche eigentlich in der Galle enthalten sind und bei der Enteiweissungsprozedur zugebracht werden, möglichst zu entfernen, hatten wir das Filtrat nach Enteiweissung durch Vakuumdestillation vollständig abgedampft. Leicht erwärmter Methylalkohol wird in den Kolben eingegossen, stark umgerührt, und dann abfiltriert. Man verjagt Alkohol, indem man das Filtrat in Vakuum abdampft, und danach mit destilliertem Wasser auf 1/5–1/10 Volum der originellen Gallenmenge verdünnt. Diese kondensierte Flüssigkeit benutzten wir in folgender Weise.

1. Glukosazonbildung. Man nimmt in jedem Fall 20 ccm von der zu prüfenden Lösung und bringt dazu 0,5 g salzsaures Phenylhydrazin und 1 g essigsäures Natrium hinein, filtriert und erhitzt das Filtrat auf dem Wasserbad ca. 1 Stunde lang. Nach der Abkühlung kann man schön nadelförmiges Glukosazonkristall bei Anwesenheit von Zucker mikroskopisch nachweisen.

2. Das Reduktionsvermögen wird nach Momose¹⁴⁾ bestimmt.

3. Zur Beobachtung der Polarisation diene uns ein Polarimeter von Schmidt-Hänsch, der bis auf 0,01° genau abzulesen gestattet.

4. Die Vergärung wird mit Bierhefe ausgeführt. Jedenfalls ist Zuckerlösung und destilliertes Wasser zur Kontrolle angewandt.

Zuerst hatten wir die Empfindlichkeit der Phenylhydrazinreaktion gegen Traubenzucker geprüft. Wir stellten 0,2%ige Traubenzuckerlösung als Stammlösung dar, sie zehnfach und dann doppelt verdünnend, so dass 0,02–, 0,01–, 0,005–, 0,0025– und 0,00125%ige Zuckerlösungen bereitet wurden. Das schön typische Glukosazon wird aus der Lösung von 0,02–, 0,01– bis 0,005%iger Konzentration auffallend, aus der von 0,0025%iger ganz spärlich und aus der von 0,00125%iger keinesfalls gebildet. Da 20 ccm Lösung zur Reaktion gebraucht wird, kann man $0,0025 \times \frac{20}{100} = 0,0005$ g Traubenzucker nach dieser Reaktion nachweisen.

Diese chemische Reaktion kann durch zugleich enthaltene verschiedene andere Substanzen abgeschwächt oder ganz gestört werden. Darum hatten wir zu erforschen versucht, ob diese Enteiweissungsmethode irgendeinen Einfluss auf die Phenylhydrazinreaktion, Reduktions-, Polarisations- und Gährungsvermögen ausübt. Wie schon angezeigt ist, beträgt die reduzierende Substanz der Galle nach Bang'scher Methode durchschnitt-

13) Kumagai u. Ohara, Chugai Iji Shinpo, 1925, 1073, 1.

14) Momose, Tōkyō Igakkai Zasshi, 1915, 29, 903.

lich 0,0233% bei Kaninchen, und 0,0306% bei Schwein. Deshalb stellten wir 0,02%ige Traubenzuckerlösung her, die der ganz gleichen Prozedur wie bei Enteiweissung unterworfen und durch die Vakuumdestillation bis auf 1/10 Volum, d. h. 10 facher Konzentration der Originallösung eingedampft wird; so muss diese letzte Lösung demnach Traubenzucker zu 0,2% enthalten, womit ich auf Phenylhydrazinreaktion, Reduktions-, Polarisations- und Gährungsfähigkeit prüfte. Was die Osazonbildung anbetrifft, so sieht man dieselbe bei 0,005%iger Lösung, was etwas schwächere Reaktionsfähigkeit als reine Traubenzuckerlösung zeigt. Der Zuckergehalt dieser konzentrierten Lösung nach Reduktions- und Polarisationsvermögen beträgt 0,163% resp. 0,152%, umgerechnet für Originallösung je 0,0163% und 0,0152%, d. h. es ist 0,0037%iger Verlust nach dem ersteren und 0,0048%iger nach dem letzteren zustande gekommen. Die Gährungsprobe mit Bierhefe fiel stark positiv aus.

Ferner stellten wir zur Kontrolle einen Versuch mit Galle, die Traubenzucker zu 0,1% enthält, an. Das Resultat ist im folgenden kurz angezeigt.

		Osazon- bildung bis	Reduzier. Kraft (um- gerechnet für Original- lösung)	Polarisation (umgerechnet für Original- lösung)	Gährung
1.	1,72fach verdünntes Filtrat nach der Enteiweissung	0,0025% (+)	0,1286%	0,1309%	nicht versucht
2.	bis zur Originalkonzentra- tion kondensiert	0,0025% (+)	0,1200%	0,1330%	„
3.	bis auf 1/5 Volum der Ori- ginalkonzentration kondensiert	0,0050% (+)	0,1140%	0,1160%	(+)

Aus der Tabelle erkennt man folgendes: Die Osazonbildung bekommt nach der Kondensation leichtgradige Störung, und Reduktionsvermögen zeigt bei 1 und 2 mässig und bei 3 nur gering höheren Wert als 0,1%, was die Verminderung der reduzierenden Substanz während der Kondensation bedeutet. Woher kommt dieser höhere Wert? Sicherlich muss dieser Unterschied auf den in der Galle enthaltenen reduzierenden und drehenden Substanzen beruhen, und dieser Überschuss entspricht gerade der Reduktion nach Bang'scher Methode. Bezüglich der Gährungsprobe kann man keine Hemmung beobachten.

Resultat bei der Schweinegalle.

500 ccm Galle aus 7 Stücken. Nach der Enteiweissung gewannen wir 840 ccm Lösung, die 2 fach verdünnt wurde. Die Flüssigkeit wurde bis $\frac{1}{3}$ Volum der originellen Gallenmenge kondensiert.

1. Polarisation: $+0,04^\circ$, als Glukose 0,0762%, umgerechnet für originelle Galle 0,0152% ;

2. Reduktion: als Glukose 0,096%, umgerechnet für originelle Galle 0,0192% ;

3. Glukosazonbildung mit 20 ccm: (+) ;

4. Vergährung: (+).

Aus den obigen Ergebnissen ist einwandlos hervorgegangen, dass der Traubenzucker ein Bestandteil der normalen Galle ist.

Die Gallensekretion.

Dobreff¹⁵⁾ hat beschrieben, dass sich die Gallensekretion bei im Hunger befindlichen Hund durch Pankreashormon steigert und zwar nach 30–60 Minuten das Maximum erreicht, um danach in anderthalb oder 2 Stunden bis zum Anfangswert zurückzukehren. Brugsch und Horsters¹⁶⁾ berichteten auch analoges Verfahren ; sie konnten nämlich am Hunde mit 20 Einheiten Pankreashormon 87%ige Sekretionszunahme herbeiführen. Ausserdem kommt Sakurai¹⁷⁾ zum gleichen eindeutigen Schluss der genannten Autoren. Wir studierten den Einfluss des Pankreashormons auf die Sekretion von Galle an Kaninchen, welches für unsere Arbeiten am zweckmässigsten ist, da die Galle bei Grasfressern immer fortdauernd in den Darm fliesst.

Gallensekretion im normalen Zustand.

Zuallererst muss man die Gallensekretion im normalen Zustand kennen. In der oben genannten Weise wird die Gallenausscheidung beim auf dem Operationstisch gefesselten Kaninchen während langer Zeit beobachtet.

Fall 1. Kaninchen, 2150 g. Operationsdauer 20 Minuten. 4 Stunden hindurch wird die Sekretionsveränderung studiert. Schon nach 2 Stunden sieht man auffallende Verminderung der Sekretion, sie nimmt nämlich als Stundenmenge von 8,2 ccm bis 5,8 ccm ab.

15) Dobreff, Bioch. Zeitschr., 1924, **154**, 364.

16) Brugsch und Horsters, Med. Klinik, 1924, 661.

17) Sakurai, Tōkyō Igakkai Zasshi, 1926, **40**, 928.

Fall 2. Kaninchen, 2000 g. Operationsdauer 14 Minuten. 8 Stunden lang erfolgt die Gallensekretion. Die Gallenmenge ist im Laufe der Zeit allmählich vermindert wie beim vorigen. Der Blutzucker zeigt nach 8 Stunden 2fach grösseren Wert als den vor der Operation.

Wie die folgende Tabelle zeigt, nimmt die Sekretion mit dem Verlauf der Zeit ab, was wahrscheinlich von allgemeiner Schwäche durch Inanition und Operation, d. h. von herabgesetzter Lebensfähigkeit verursacht wird.

Tabelle V.

Gallensekretion bei Kaninchen in normalem Zustand.

Nr.	Zeit	Gallenmenge (ccm)	Blutzucker (%)
1	♀, 2150 g. Operation 20 Minuten	5 ^h 2'–6 ^h 2'	8,2
		6 ^h 2'–7 ^h 2'	5,8
		7 ^h 2'–8 ^h 2'	5,3
		8 ^h 2'–9 ^h 2'	5,6
		9 ^h 2'–9 ^h 32'	2,3
2	♀, 2000 Operation 14 Minuten	10 ^h 50'–11 ^h 50'	10,0
		11 ^h 50'–12 ^h 50'	9,9
		12 ^h 50'–1 ^h 50'	10,8
		1 ^h 50'–2 ^h 50'	10,2
		2 ^h 50'–3 ^h 50'	9,9
		3 ^h 50'–4 ^h 50'	9,2
		4 ^h 50'–5 ^h 50'	8,5
		5 ^h 50'–6 ^h 50'	6,7
		6 ^h 50'–7 ^h 50'	4,9
			0,086 (10 ^h 30')
			0,192 (1 ^h 55')
			0,172 (5 ^h 0')
			0,180 (7 ^h 30')

Gallensekretion bei Pankreashormoninjektion.

Es ist bekannt, dass der Blutzuckergehalt beim Kaninchen durch Fesselung oder Operation eine merkliche Erhöhung erfährt. Bei unseren Experimenten, bei welchen Kaninchen während mehrerer Stunden auf dem Operationstisch festgebunden werden und die Bauchhöhle aufgemacht werden muss, zeigt auch der Zuckergehalt des Blutes 8 Stunden nach der Operation noch 2fach grösseren Wert als den Anfangswert, wie schon angegeben ist. Also bedarf es in diesem Falle einer viel grösseren Menge Pankreashormon als im normalen Zustand, um die Wirkung desselben genügend entfalten zu lassen. Wir spritzten Pankreashormon bei mehrmaliger Einteilung subkutan ein.

Fall 1. Kaninchen, 2300 g. Operationsdauer 20 Minuten. Pankreashormon 4 Kanincheneinheiten. Vor der Injektion von Pankreashormon beträgt die Gallenmenge durchschnittlich 2,4 ccm pro 20 Minuten und die nach der Einverleibung von Pankreashormon vermehrt sich allmählich 60–80 Minuten danach bis zum Maximum, 3,4 ccm, d. h. 30%ige Zunahme der Sekretion. Zum zweiten Mal, 3 Stunden nach der ersten Injektion, wird 1 Kanincheneinheit und abermals 1 Kanincheneinheit 1 Stunde danach subkutan appliziert,

wodurch man jedoch keine Vermehrung der Gallenausscheidung konstatieren konnte. 4 Stunden nach der ersten Injektion kommt die Ausscheidungsmenge zum Ausgangswert zurück und vermindert sich danach mehr und mehr, was wahrscheinlich darauf zu beruhen scheint, dass durch Hunger und Operation die Lebenskraft allmählich abgeschwächt wird. Der Blutzuckerwert steigt wegen der Operation bis zu zweifach grösserer Menge, der aber nach der Injektion von Pankreashormon allmählich sich vermindert. Der durch Operation erhöhte Zuckergehalt von Galle weist durch Pankreashormon ca. 50%ige Herabsetzung auf.

Fall 2. Kaninchen, 2400 g. Operationsdauer 9 Minuten. Pankreashormon 7 Kanincheneinheiten. Bei diesem Fall sieht man reichliche Absonderung der Galle in der ersten 20 Minuten, was wohl vom plötzlichen Ausfliessen der Flüssigkeit, welche sich durch Unterbindung von Ductus choledochus während der Operation staut, herkommen muss. Die Gallenmenge beträgt durchschnittlich 3,3 ccm auf 20 Minuten vor der Hormoninjektion. Von 60 bis 80 Minuten nach der ersten subkutanen Injektion von 2 Kanincheneinheiten Pankreashormon wird 4,9 ccm und nach der zweiten 5,2 ccm Galle pro 20 Minuten sezerniert, d. h. 55%ige Zunahme. Danach aber neigt sie zur Verminderung trotz der Hormoninjektion. Der Blutzucker erhöht sich zweifach durch die Operation, aber erniedrigt nach der Hormonapplikation bis 0,035%. Die Zuckermenge der Galle erfährt keine Vermehrung durch die Operation, doch 50%ige Senkung durch die Hormoninjektion.

Beim Durchsehen dieser Versuche fällt uns auf, dass das Pankreashormon auf die Gallensekretion steigernd wirkt und diese Zunahme nach ca. 80 Minuten das Maximum, nämlich 40–50%, erreicht, um danach allmählich mit dem Laufe der Zeit abzunehmen, was die Abschwächung der Lebenskraft des Tiers durch die Operation und Inanition bedingt. Das Pankreashormon wird die Funktion der Leber reizen und folglich die Gallensekretion zur Vermehrung bringen. Die Verminderung der reduzierenden Substanzen nach Bang'scher Methode nach der Pankreashormonapplikation spricht dafür, dass dieselbe überhaupt aus Zucker besteht.

Aus obengenannten Versuchen erkennt man schon die Steigerung der Gallenabsonderung durch das Pankreashormon. Beruht dies aber nicht auf dem als Lösungsmittel des Pankreashormons eingeführten Wasser, wie Zunahme der Harnmenge bei Wasserzufuhr? Zur Kontrolle hatte ich dem Kaninchen gleiche Menge von physiologischer Kochsalzlösung unter ganz gleichen Bedingungen eingespritzt. Das Resultat ist in der Tabelle IV zusammengestellt, woraus man ersieht, dass dadurch keine Vermehrung der Gallensekretion zustande kommt, und dass sowohl Blutzucker als auch Gallenzucker während mehrerer Stunden erhöht bleibt.

Zusammenfassung.

1. Das Pankreashormon wird nicht in die Galle, sondern in den Harn ausgeschieden.

Tabelle VI.
 Gallensekretion nach der Hormoninjektion.

1. Kaninchen, ♂, 2300. Operation 20 Minuten.					2. Kaninchen, ♂, 2400. Operation 9 Minuten.					3. Kontrolle; Kaninchen, ♂, 1790. Operation 21 Minuten.				
Zeit	Gallenmenge (ccm)	reduzierende Substanz der Galle (%)	Blutzucker (%)	Hormon- menge	Zeit	Gallenmenge (ccm)	reduzierende Substanz der Galle (%)	Blutzucker (%)	Hormon- menge	Zeit	Gallenmenge (ccm)	reduzierende Galle (%)	Blutzucker (%)	Kochsalz- lösung (ccm)
11 ^h 53'			0,089		10 ^h 5'			0,084		8 ^h 30'			0,089	
12 ^h 5/-12 ^h 25'	2,8	0,0377			10 ^h 32/-10 ^h 52'	4,7	0,0192			8 ^h 55'			0,155	
25/-45'	1,9				52/-11 ^h 12'	2,4				9 ^h 5/-	25/-	3,5		
45/-1 ^h 5'	2,5				11 ^h 12/-32'	3,1	0,0194			25/-45'	2,3	0,0185		
1 ^h 5/-25'	2,5	0,0407			32/-52'	3,0	0,0185	0,151	2 K.E. (11 ^h 25')	45/-10 ^h 5'	1,9			
25/-45'	2,3				52/-12 ^h 12'	3,1				10 ^h 5/-25'	2,0			
45/-2 ^h 5'	2,7				12 ^h 12/-32'	4,1				25/-45'	2,2	0,0231	0,164	
2 ^h 5/-25'	3,2				32/-52'	4,8				45/-11 ^h 5'	1,9			
25/-45'	3,4				52/-1 ^h 12'	4,9				11 ^h 5/-25'	1,5			
45/-3 ^h 5'	3,0				1 ^h 12/-32'	4,2	0,0096	0,130	2 K.E. (1 ^h 22')	25/-45'	1,4			
3 ^h 5/-25'	3,0	0,0172	0,138		32/-52'	5,2				45/-12 ^h 5'	1,3			6,0 (12 ^h 5')
25/-45'	2,8				52/-2 ^h 12'	4,1				12 ^h 5/-25'	1,2	0,0201	0,150	
45/-4 ^h 5'	2,8				2 ^h 12/-32'	4,1				45/-1 ^h 5'	1,3			
4 ^h 5/-25'	2,8	0,0171	0,097	1 K.E. (4 ^h 25')	32/-52'	4,4	0,0051	0,085	2 K.E. (2 ^h 56')	1 ^h 5/-25'	1,2			
25/-45'	2,4				52/-3 ^h 12'	4,0				25/-45'	1,1	0,0181	0,138	6,0 (1 ^h 48')
45/-5 ^h 5'	2,2			1 K.E. (5 ^h 25')	3 ^h 12/-32'	4,3				45/-2 ^h 5'	1,0			
5 ^h 5/-25'	2,6		0,069		32/-52'	4,0				2 ^h 5/-25'	1,2			
25/-45'	2,2				52/-4 ^h 12'	4,0			1 K.E. (4 ^h 22')	25/-43'	1,2			
45/-6 ^h 5'	2,1	0,0180			4 ^h 12/-32'	3,7	0,0096	0,060		45/-3 ^h 5'	1,2			
6 ^h 5/-25'	1,9				32/-52'	3,5				3 ^h 5/-25'	1,1	0,0133	0,144	
25/-45'	2,4				52/-5 ^h 12'	3,6				25/-45'	1,2			
45/-7 ^h 5'	1,7				5 ^h 12/-32'	3,2				45/-4 ^h 5'	1,3			
7 ^h 5/-25'	1,9				32/-52'	2,9	0,0068	0,035		4 ^h 5/-25'	1,1			
25/-45'	1,5	0,0158	0,049		52/-6 ^h 12'	3,2				25/-45'	1,2			
					6 ^h 12/-32'	2,3				45/-5 ^h 5'	1,1	0,0151	0,126	
										5 ^h 5/-25'	1,0	0,0135	0,126	
										25/-45'	1,0			
										45/-6 ^h 5'	1,1			

2. Die blutzuckersenkende Substanz ist auch in der Galle vom normalen Kaninchen oder Schwein nachweisbar.
3. Die reduzierende Substanz der Galle besteht hauptsächlich aus Glukose und wird durch Injektion des Pankreashormons vermindert ; mit anderen Worten ist der Traubenzucker ein Bestandteil von normaler Galle.
4. Das Pankreashormon beschleunigt die Gallensekretion.

Die Kosten für diese Untersuchung sind von der Saito-Hōonkai-Stiftung bestritten worden, wofür ich hierbei den besten Dank ausspreche.

Prof. T. Kumagai.