

Acta Medica Okayama

Volume 2, Issue 1

1930

Article 8

AUGUST 1930

Über den Zusammenhang zwischen der Gallensaureausscheidung und dem pH der Galle (1)

Tei Itoo*

*Okayama University,

Copyright ©1999 OKAYAMA UNIVERSITY MEDICAL SCHOOL. All rights reserved.

Über den Zusammenhang zwischen der Gallensaureausscheidung und dem pH der Galle (1)*

Tei Itoo

Abstract

1. Aus den oben dargestellten Versuchsergebnissen darf man schliessen, dass das pH der Lebergalle durch die Zufuhr von Cholsäure gesteigert wird. 2. Diese Steigerung von pH geht mit der Menge der Gallensaureausscheidung fast parallel. Es scheint sich mir aus diesen Befunden zu ergeben, dass die Gallensäure in der Galle als regulierender Faktor der Wasserstoffionenkonzentration eine gewisse Rolle spielt. Ferner scheint sich mir zu ergeben, dass die Gallensäure mit der Bildung der Gallensteine in innigem Zusammenhang steht und dass sie die Alkalität des Darmes bei der Verdauung beeinflusst. Darüber sind die Arbeiten indes noch im Gange. Zum Schluss möchte ich nicht verfehlen, Herrn Prof. Dr. T. Shimizu und Herrn Direktor Dr. M. Honda im Kurashiki-Chuwo-Institut für seine freundliche Leitung und Anregung im Verlaufe dieser Arbeit meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

Aus dem physiologisch-chemischen Institut Okayama
(Vorstand : Prof. Dr. T. Shimizu).

Über den Zusammenhang zwischen der Gallensäureausscheidung und dem pH der Galle (1).

Von

Tei Itoo.

Eingegangen am 20. Mai 1930.

Seit *Minkowski* und *Naunyn* (1886) ist es bekannt, dass die Gallensäure in der Leber gebildet und die durch die Galle in den Darm geleitete von der Darmschleimhaut wieder aufgenommen, von der Leber abgefangen und dann aufs neue zur Gallenbildung verwendet wird. So entsteht der enterohepatische Kreislauf der Gallensäure, wie ihn *Schiff* (1870) und *Stadelmann* (1896) nachgewiesen haben.

Bekanntlich fördert die Gallensäure die lipolytische Wirkung der Pankreaslipase und Magenlipase, und diese Wirkung der Gallensäure ist am stärksten in pH 8.04, wie *Shoda* (1926) in seinem Versuche bewiesen hat. Es ist allgemein anerkannt, dass das Fett im Darne nach dem Choleinsäureprinzip von *Wieland* (1910) resorbiert wird, wie *Brugsch* u. *Fränkel* (1923) dies experimentell bewiesen haben.

Es ist wohl denkbar, dass die Gallensäure neben der fettspaltenden Wirkung noch eine physiologisch wichtigere Bedeutung haben könnte, weil die Gallensäure einen enterohepatischen Kreislauf bildet und eine bestimmte Menge von ihr aus der Leber sezerniert wird.

Durch die Untersuchung von *Karasawa* (1926, 1927), *Hatakeyama* (1927) u. *Okemura* (1928) ist nachgewiesen, dass die Gallensäure die Wirkung der Nukleïnase in der Leber und im Darm sowie den Nukleïnstoffwechsel im Organismus fördert und dass dadurch die Phosphorsäure im Harn sich vermehrt.

Auf Grund dieser Tatsachen kann man wohl zu der Auffassung kommen, dass die Phosphorsäure bzw. die Primären u. sekundären Phosphate infolge der fördernden Wirkung der Gallensäure auf den Nukleïnstoffwechsel sich in der Galle vermehren und dadurch die Wasserstoffionenkonzentration in der Galle beeinflusst werden soll.

Wenn die Gallensäure die Wasserstoffionenkonzentration in der Galle regulieren könnte, so würde sie bei der Verdauung im Darm physiologisch von Bedeutung sein, um die Alkalität in der Darmverdauung herbeizuführen.

In diesem Sinne ist es von grosser Bedeutung, bei Gallensäurezufuhr die Wasserstoffionenkonzentration in der Galle zu untersuchen, besonders wenn die Wasserstoffionenkonzentration die Kolloidstabilität der Galle beeinflusst und bei der Gallensteinbildung eine gewisse Rolle spielen dürfte, wie *Inoue* (1924), *Kirita* (1927), *Kurokawachi* (1929) und *Usuki* (1929) behaupten.

Andrerseits weiss man, dass der Salzstoffwechsel mit der Funktion des vegetativen Nervensystems in innigem Zusammenhange steht und durch die Gallensäure stark beeinflusst wird.

Sekito hat bereits (1929, 1930) nachgewiesen, dass die Gallensäure den Kalziumstoffwechsel beeinflusst, indem das Kalzium im Blute durch überschüssige Zufuhr herabgesetzt wird. Das Kalzium wirkt bebanntlich im Organismus im Sinne einer sympathischen Reizung. Diese hypokalzaemische Wirkung der Gallensäure wird durch Splanchnikotomie aufgehoben.

Nach *Tsuji* (1930) wird die hypoglykämische Wirkung der Gallensäure, die durch *Misaki* (1927), *Hatakeyama* (1928, 1929), *Murakami* (1928) und *Okamura* (1928) bewiesen wurde, durch Splanchnikotomie aufgehoben, indem die Gallensäure auf den Sympathicus lähmend einwirkt. Daher steht die Gallensäurewirkung mit der Funktion des vegetativen Nervensystems in innigem Zusammenhang. In diesem Sinne muss die Gallensäureausscheidung in der Galle von der Funktion des vegetativen Nervensystems abhängig sein.

Okamura hat bereits (1929) beobachtet, dass die vegetativen Nervengifte Morphin, Koffein, Atropin usw., die eine Wirkung ausüben auf die Sympathischen und parasymphathischen Nerven, die Gallensäureausscheidung in der Galle hemmen.

Aus den oben erwähnten Gründen habe ich das Thema gewählt, um einerseits den Zusammenhang zwischen der vegetativen Nervenfunktion und der Gallensäureausscheidung klar zu stellen, andererseits in der Hoffnung, eine Erkenntnis davon zu gewinnen, wie die Wasserstoffionenkonzentration in der Galle und im Darm durch Gallensäure reguliert werden kann.

Experimenteller Teil.

Unter Morphinäthernarkose habe ich den Hunden nach *Bickel* (1912) eine permanente Gallenblasenfistel angelegt, und zwar habe ich die Blasenkanüle nach *Ikoma* (1927) eingenäht, den Ductus choledochus in der Nähe seiner Mündungsstelle im Darm an zwei Stellen doppelt gebunden und ihn zwischen den beiden Bindungen geschnitten. Um die infolge Gallenstauung manchmal vorkommende Störung einer

Verwachsung der Gallenblase mit dem Peritoneum der Bauchwand zu verhindern, habe ich die Blase mit dem Omentum major unwickelt.

Eine Woche nach der Operation erholten sich die Hunde und wurden dann zum Versuche verwendet.

Während des Versuches stellte ich die Hunde in ein Gestell, wobei ich unter dem Bauche des Hundes eine Leinwand ausspannte. Die Galle wurde während 6 Stunden (von 10 Uhr morgens bis 4 Uhr abends) in eine Glaskugel aufgesammelt.

Es steht fest, dass zwischen Gallenabsonderung und Nahrungsaufnahme eine bestimmte Beziehung besteht und dass ferner die Art der Nahrung von Einfluss ist. *Yonemura* (1927), *Sugano* (1927) und *Murakami* (1928) haben schon bewiesen, dass das Biosterin, das Vitamin A u. D enthält, die Gallensäureausscheidung vermehrt. Ich habe also bei meinem Versuche den Hunden immer eine bestimmte Menge von Nahrung hineingereicht und zwar 2 mal täglich mittags und 4 Uhr abends.

Wie bereits bekannt ist, fördert die Gallensäure die Gallen- und Gallensäureausscheidung. Während des Versuches wurde den Hunden daher ein Maulkorb über den Mund gebunden, um das Ablecken der abfließenden Galle zu verhindern.

Für den Versuch wurde den Hunden eine Stunde vor der Gallensammlung 0.3–0.5 cc einer 2%igen Natriumcholatlösung pro Kg Körpergewicht subkutan oder intraperitoneal an der Bauchwand injiziert, und die Galle wurde 6 Stunden lang in die Glaskugel gesammelt.

Als Vor- und Nachprobe sowie eigentliche Probe habe ich 10 Tage hindurch täglich 6 stündige Galle gesammelt und die Menge der Galle, Gallensäure, spezifisches Gewicht, Gefrierpunktniedrigung und pH der Galle bestimmt.

Die Gallensäure wurde nach *Foster* u. *Hooper* (1919) gasometrisch bestimmt und das pH der Galle mittels der Chinhydronmethode gefunden.

Die Ergebnisse sind in folgender Tabelle mit Kurven (1–3) zusammengestellt.

Aus Tabelle 1–3 und den Kurven 1–3 ist ersichtlich, dass die Galle und Gallensäure mit der Zeit sich allmählich vermindert, wenn der Hund eigene Galle nicht ableckt, obgleich er täglich die gleiche bestimmte Nahrung aufnimmt. Durch die Zufuhr der Cholsäure steigt die Gallen- und Gallensäuremenge allmählich an, um wieder zum Ausgangswert zurückzukehren.

Besonders merkwürdig ist es, dass das pH in der Galle durch die Zufuhr der Gallensäure ohne Ausnahme gesteigert wird. Diese Zunahme von pH geht parallel mit der Vermehrung der Galle und Gallensäure.

Tabelle

Datum (1929) Okt.	Körper- gewicht Kg	Ausgeschied. Gallenmenge cc	Spez. Gewicht	pH
7	5.835	32.0	1012	7.684
8	5.630	25.0	1013	7.979
9	5.690	24.0	1013	7.927
10	5.920	22.0	1013	7.823
11	5.520	28.0	1013	8.135
12	5.720	32.0	1014	8.499
13	5.500	23.5	1012	8.118
14	5.400	21.8	1013	8.048
15	5.200	18.2	1014	7.944
16	5.420	20.0	1012	8.048

Tabelle

Datum (1929) Dez.	Körper- gewicht Kg	Ausgeschied. Gallenmenge cc	Spez. Gewicht	pH
22	7.320	28.0	1011	7.615
23	7.455	27.5	1012	7.598
24	7.120	27.0	1012	7.702
25	6.850	26.0	1012	7.615
26	6.795	30.0	1012	7.962
27	6.650	32.0	1012	8.204
28	6.780	18.5	1011	8.048
29	6.520	22.0	1011	8.118
30	6.795	22.5	1011	8.135
31	6.600	25.0	1012	8.152

Tabelle

Datum (1930) Jan.	Körper- gewicht Kg	Ausgeschied. Gallenmenge cc	Spez. Gewicht	pH
21	7.000	20.0	1011	8.100
22	6.845	16.0	1011	8.048
23	6.930	26.0	1010	7.972
24	7.080	24.0	1010	7.736
25	7.225	29.0	1011	8.066
26	7.120	31.2	1011	8.135
27	7.090	19.5	1011	7.962
28	7.150	23.5	1010	7.892
29	7.030	15.3	1011	8.135
30	7.180	18.4	1011	8.031

1.

Aminostickstoff		Taurocholsäure in 6 Stunden mg	Bemerkungen
in 1 cc Galle mg	in 6 Stunden mg		
0.057	1.843	67.662	2% Na. Cholatlös. pro Kg Körpergewicht 0.4 cc subkutan ←injiziert. ← „
0.038	0.967	35.526	
0.037	0.900	33.048	
0.025	0.563	20.680	
0.083	2.324	85.337	
0.085	2.745	100.818	
0.053	1.252	45.991	
0.066	1.440	52.909	
0.075	1.372	49.687	
0.083	1.660	60.955	

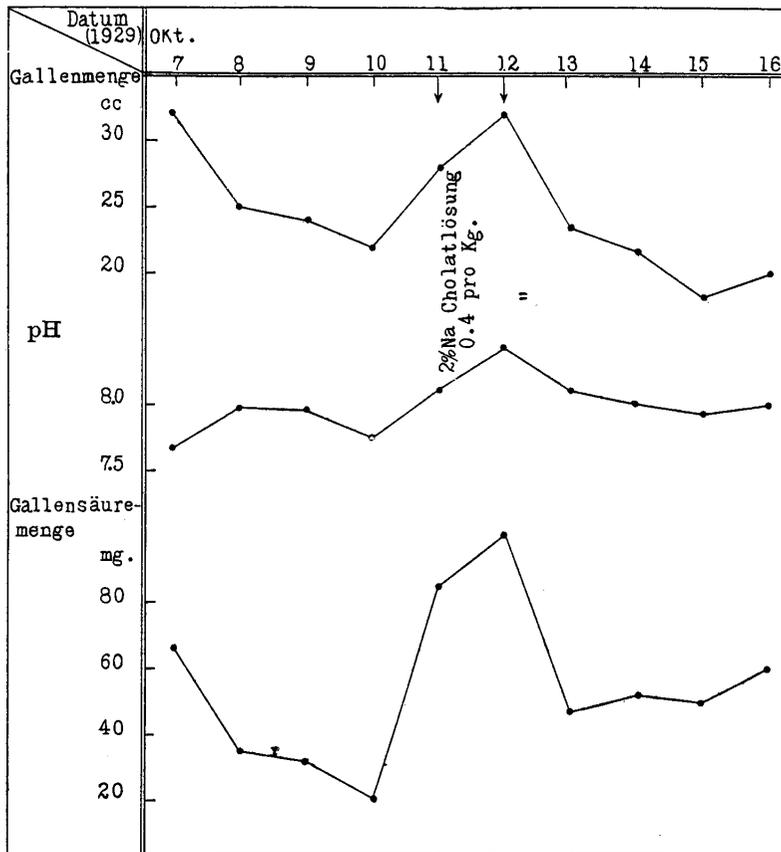
2.

Gefrierpunkt- niedrigung	Aminostickstoff		Taurocholsäure in 6 Stunden mg	Bemerkungen
	in 1 cc Galle mg	in 6 Stunden mg		
-0.60	0.080	2.200	80.784	2% Na. Cholatlös. pro Kg Körpergewicht 0.5 cc subkutan ←injiziert. ← „
-0.63	0.075	2.062	75.716	
-0.62	0.093	2.511	92.203	
-0.60	0.092	2.382	87.467	
-0.59	0.107	3.210	117.871	
-0.57	0.145	4.645	170.564	
-0.58	0.041	0.753	27.852	
-0.58	0.067	1.474	54.125	
-0.62	0.030	0.675	24.786	
-0.63	0.075	1.875	68.850	

3.

Gefrierpunkt- niedrigung	Aminostickstoff		Taurocholsäure in 6 Stunden mg	Bemerkungen
	in 1 cc Galle mg	in 6 Stunden mg		
-0.60	0.053	1.068	39.216	2% Na. Cholatlös. pro Kg Körpergewicht 0.3 cc intraperitoneal ←injiziert. ← „
-0.64	0.068	1.094	40.171	
-0.62	0.045	1.162	42.668	
-0.62	0.041	1.005	36.903	
-0.61	0.044	1.294	47.515	
-0.59	0.051	1.605	58.935	
-0.63	0.037	0.729	26.768	
-0.63	0.034	0.806	29.596	
-0.63	0.030	0.465	17.074	
-0.62	0.029	0.548	20.122	

Kurve 1.



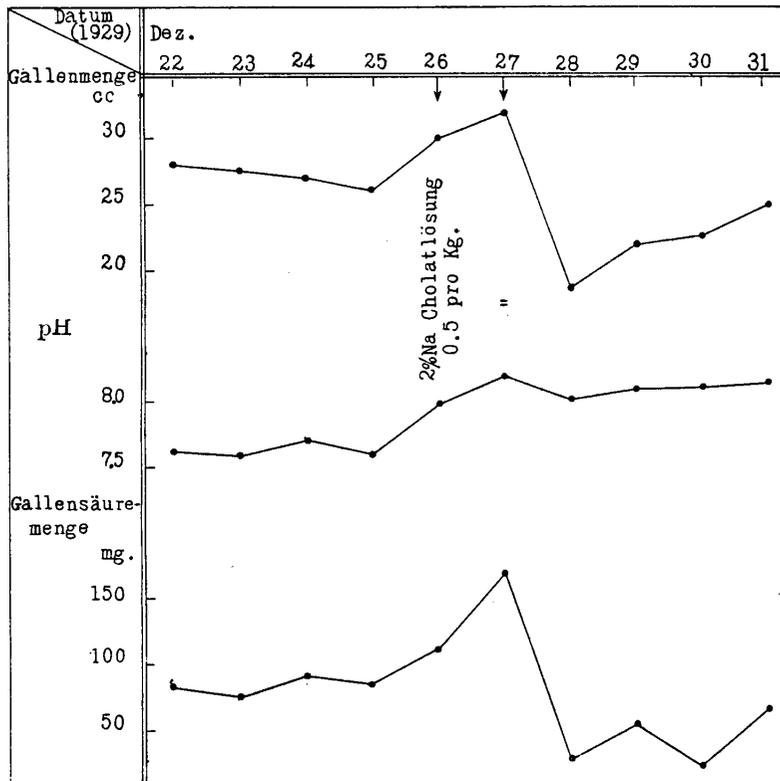
Bereits seit *Stadelmann* (1896), *Brugsch* (1924), *Goodman* (1907) ist es bekannt, dass beim Hunde die gallensauren Salze zu einer sehr erheblichen Mehrausscheidung von Galle und Gallensäure durch die Galle führen, wie ich dies nachgewiesen habe.

Was das spezifische Gewicht und die Gefrierpunkterniedrigung anbetrifft, so erleidet das erstere keine Veränderung, während die letztere durch die Zufuhr der Gallensäure etwas herabgesetzt wird. Diese Herabsetzung scheint mir durch die Verdünnung der Galle bedingt zu sein, indem die Wasserausscheidung durch die Galle sich vermehrt.

Durch *Kawada* (1930) ist schon nachgewiesen, dass die Phosphorsäureausscheidung in der Galle durch die Zufuhr von Gallensäure deutlich vermehrt wird. Auf Grund dieser Tatsache scheint mir, dass das vermehrte pH bei Zufuhr von Gallensäure auf der Vermehrung des Phosphates beruht, wenn auch dabei die Gefrierpunkterniedrigung durch Verdünnung der Galle nicht gesteigert wird.

Was die Wasserstoffionenkonzentration der duodenalen Galle, der Lebergalle oder der Blasengalle des Menschen und der Tiere betrifft, so

Kurve 2.



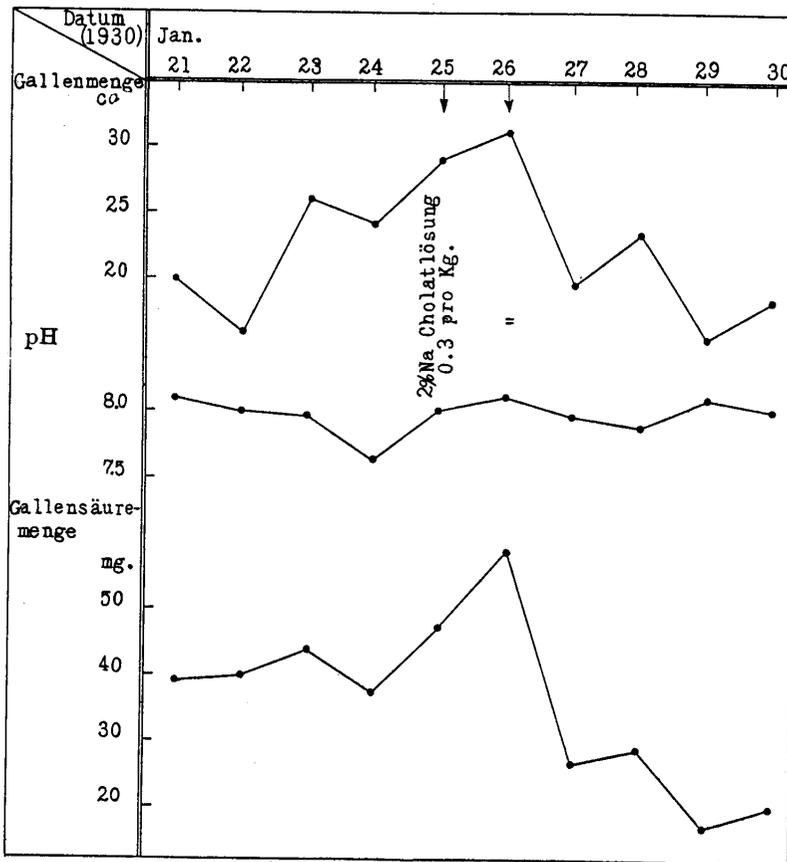
urde sie von vielen Autoren wie *Auerbach* (1912), *Mc Clendon* (1915), *Kada* (1920), *Mc Clure* (1924), *Drury* (1924), *Inoue* (1924), *Kirita* (1927), *Ishikawa* (1927, 1928), *Kurokawachi* (1929), *Ogawa* (1928, 1929), *Kato* (1929) und *Usuki* (1929) bereits untersucht.

Inoue, *Kato*, *Kirita* und *Kurokawachi* haben die duodenale Galle des gesunden sowie des an Gallenstein erkrankten Menschen untersucht und behaupten, dass das pH der Galle mit der Steinbildung in innigem Zusammenhange steht. *Usuki* hat den Einfluss der Nahrung auf die Gallensteinbildung bei Kaninchen untersucht und gefunden, dass das pH der Leber- und der Blasengalle von Kaninchen, die mit fettlöslicher, vitaminarmer Nahrung gefüttert wurden, im Vergleiche zu dem der Kontrolltiere allgemein herabgesetzt ist.

Vor kurzem hat *Merkelbach* (1929) experimentell bewiesen, dass das Cholesterin in der Galle desto besser lösbar ist, je höher ihr pH ist.

Desgleichen haben *Yonemura* (1927), *Murakami* (1929) und *Higashi* (1930) den experimentellen Nachweis erbracht, dass das die Vitamine A u. D enthaltende Biosterin, das Ergosterin und bestrahlte Ergosterin die Gallensäureausscheidung erhöhen, und nach *Sugano* (1927) enthält

Kurve 3.



die Galle der Gallensteinkranken ganz wenig oder fast gar keine Gallensäure.

Die oben erwähnten Tatsachen lassen den Schluss zu, dass das pH der Galle von Gallensteinkranken oder von mit fettlöslicher vitamin-A-armer Nahrung gezüchteten Kaninchen sich viel niedriger darstellt als beim gesunden oder Kontrolltiere.

Wenn also das pH der Galle, das mit der Gallensteinbildung in einem innigen sekundären Zusammenhang zu stehn scheint, bei Gallensteinkranken oder bei avitaminosen (A u. D) Tieren niedriger gefunden wird, so kann man wohl zu der Folgerung kommen, dass in solcher Galle die Gallensäure fehlt oder in viel geringerem Masse vorhanden ist.

Die Ansicht dass, wie *Kurokawachi* annimmt, die Gallensteinbildung auf dem Salze der Nahrung beruhe, lässt sich wohl so erklären, dass die Gallensteinbildung von den durch die Gallensäure beeinflussten Phosphaten abhängig zu sein scheint.

Zusammenfassung.

1. Aus den oben dargestellten Versuchsergebnissen darf man schliessen, dass das pH der Lebergalle durch die Zufuhr von Cholsäure gesteigert wird.

2. Diese Steigerung von pH geht mit der Menge der Gallensäureausscheidung fast parallel. Es scheint sich mir aus diesen Befunden zu ergeben, dass die Gallensäure in der Galle als regulierender Faktor der Wasserstoffionenkonzentration eine gewisse Rolle spielt.

Ferner scheint sich mir zu ergeben, dass die Gallensäure mit der Bildung der Gallensteine in innigem Zusammenhange steht und dass sie die Alkalität des Darmes bei der Verdauung beeinflusst.

Darüber sind die Arbeiten indes noch im Gange.

Zum Schlusse möchte ich nicht verfehlen, Herrn Prof. Dr. *T. Shimizu* und Herrn Direktor Dr. *M. Honda* im Kurashiki-Chuwo-Institut für seine freundliche Leitung und Anregung im Verlaufe dieser Arbeit meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

Literatur.

- Auerbach & Pick*, Cit. nach Inoue, 1912. — *Bickel, A. u. Katsch, G.*, Chirurgische Technik zur normalen und pathologischen Physiologie des Verdauungsapparates, S. 36, 1912. — *Brugsch, Th. u. Fränkel, E.*, Zeitschr. f. gesamt. exp. Med., 38, 398, 1923. — *Drury, D. R., McMaster, P. D., Rous, P.*, Journ. exp. Med. 39, 403, 1924. — *Foster, M. G. und Hooper, C. W.*, The Journ. of biolog. chem., 38, 355, 1919. — *Goodman, E.*, Hofmeisters Beiträge, 9, 91, 1907. — *Hatakeyama, T.*, The Journal of Bioch., 8, 241, 1927. — *Hatakeyama, T.*, The Journal of Bioch., 8, 371, 1928. — *Hatakeyama, T.*, The Journal of Bioch., 11, 273, 1929. — *Hishikawa, K.*, The Journ. of Gastroenterol., 2, 746, 1927-1928. — *Hishikawa, K.*, The Journ. of Gastroenterol., 2, 983, 1927-1928. — *Higashi, S.*, Arbeit. aus d. med. Universität Okayama, 1, 582, 1930. — *Inoue, S.*, Rinsyo, 1, 1165, 1924 (Japanisch). — *Ikoma, S.*, Okayama Igakkai Zasshi, 39, 1089, 1927. — *Kirita, K.*, The Journ. of Gastroenterol., 2, 1129, 1927. — *Kurokawachi, M.*, The Journ. of Gastroenterol., 4, 336, 1929. — *Karasawa, R.*, The Journ. of Bioch., 6, 139, 1926. — *Karasawa, R.*, The Journ. of Bioch., 7, 145, 1927. — *Kato, H.*, Hokuetsu Igakkai Zasshi, 42, 687, 1927 (Japanisch). — *Kawada, Y.*, noch nicht veröffentlicht, 1930. — *Minkowski u. Naunyn*, Schmiedberg's Arch., 21, 1, 1886. — *McClendon, J. F.*, American Journ. Physiol., 38, 180, 1915. — *McClure, C. W., Montague, O. C. and Campbell, L. L.*, Arch. Internal Med., 33, 524, 1924. — *Murakami, K.*, The Journ. of Bioch., 9, 321, 1928. — *Merkelbach, O.*, Schweiz. med. Wochenschr., 59, 620, 1929. — *Okada, S.*, Nippon Shokukibyogakkai Zasshi, 19, 129, 1920 (Japanisch). — *Okamura T.*, The Journ. of Bioch., 8, 391, 1928. — *Okamura, T.*, The Journ. of Bioch., 9, 271 u. 445, 1928. — *Okamura, T.*, Arbeit. aus d. med. Universität Okayama, 1, 400, 1929. — *Ogawa, S.*, Nippon Nukugakkai Zasshi, 16, 798, 1928-1929 (Japanisch). — *Schiff, M.*, Pflüger's Arch., 3, 598, 1870. — *Stadelmann, E.*, Zeitschr. f. Biol., 34, 1, 1896. — *Shoda,*

M., The Journ. of Bioch., 6, 395, 1926. — *Sugano, D.*, The Journ. of Bioch., 7, 457, 1927. — *Sekitoo, T.*, The Journ. of Bioch., 11, 251, 1929. — *Sekitoo, T.*, The Journ. of Bioch., 11, 391, 1930. — *Tsuji, T.*, The Journ. of Bioch., 12, 1930. — *Usuki, T.*, The Journ. of Gastroenterol., 4, 832, 1929. — *Wieland, H. u. Sorge, H.*, Zeitschr. f. physiol. Chem., 97, 1, 1916. — *Yonemura, S.*, The Journ. of Bioch., 7, 101, 1927.
