

Enterohormone und endokrines Pankreas

von Sotos Raptis

Geleitwort von Ernst Friedrich Pfeiffer

Gastroenterologie und Stoffwechsel

Herausgegeben von H. Bartelheimer, H. A. Kühn,
V. Becker, F. Stelzner Band 5



Georg Thieme Verlag Stuttgart 1974



William Maddock BAYLISS
(2. Mai 1860 – 7. August 1924)



Ernest Henry STARLING
(17. April 1866 – 3. Mai 1927)

“The Only Language of Science is Fact; the Only Argument of Science is Experiment.”

(E.H. STARLING)

Abbildungen aus: K. E. ROTHSCHU, Geschichte der Physiologie, Seite 199 und 200. Lehrbuch der Physiologie, Trendelenburg und Schütz. Springer 1953

Geleitwort

Die Wiederentdeckung der Beziehungen zwischen dem der äußeren Verdauung dienenden System: Intestinale Hormone – exokrines Pankreas und dem für große Teile des Intermediär-Stoffwechsels verantwortlichen sogenannten endokrinen Teil der Bauchspeicheldrüse, ließ an einem geradezu klassischen Beispiel die Künstlichkeit aller in der Wissenschaft gezogenen Grenzen erkennen. Offensichtlich kümmert sich die Natur wenig um unsere Klassifikationsversuche. Sie richtet sich allein nach den Bedürfnissen des Organismus: Sich unter jedweden Bedingungen die Brennstoffe zu beschaffen, die für Erhaltungs- und Betriebsstoffwechsel benötigt werden. Ein einheitliches System sorgt dafür, daß der in den äußeren Verdauungstrakt eingeführte Nahrungstoff auch in die intrazelluläre Utilisation gelangt.

Inwieweit dieses System bei den fortgeschrittenen Säugern und insbesondere den Menschen der modernen Industriegesellschaft noch benötigt wird, sei dahingestellt. Es ist auch ohne Belang, ob es die isolierten intestinalen Hormone sind, die die Langerhansschen Inseln zur Abgabe von Insulin und/oder Glukagon veranlassen. Es kann sich auch um Substanzen handeln, die bisher nicht bekannt sind oder mit anderen Funktionen in Verbindung gebracht werden. Von Bedeutung scheint allein die Tatsache zu sein, daß ein derartiger Mechanismus existiert. Er wird durch den unterschiedlichen Effekt der parenteral oder oral verabreichten Nahrungsstoffe demonstriert.

Herr Priv.-Doz. Dr. SOTOS RAPTIS hat in dieser Monographie die bisher bekannt gewordenen Daten zusammengetragen und in übersichtlicher Weise dargestellt. Wesentliche Beiträge wurden von ihm und seinen Kollegen geliefert. Nach Ausbildung und Arbeitsrichtung von der Endokrinologie und Stoffwechsellhre herkommend, hat er sich auch mit der gastroenterologischen Problematik dieser Zusammenhänge vertraut gemacht. Hierfür sollten ihm vor allem die Gastroenterologen dankbar sein. Sie werden ohnehin von der Entwicklungsarbeit der Endokrinologen auf diesem Gebiet den größten, ja bleibenden, Nutzen haben.

Über die Bedeutung des Tages hinaus haben derartige kompilatorische Werke ihren Sinn erfüllt, wenn sie der zukünftigen Forschung neue Impulse liefern. Dies wäre im vorliegenden Falle erfüllt, wenn uns in nicht zu ferner Zukunft die entwicklungsgeschichtliche Bedeutung und die Variationen des hier besprochenen Funktionskreises verständlich werden würden. Es kann zwar keinem Zweifel unterliegen, daß die intestinalen Hormone ihren Einfluß auf das endokrine Pankreas unter der Wirkung verschiedener Nahrungsstoffe auch noch beim Menschen ausüben. Ihre besondere und möglicherweise vitale Bedeutung ist jedoch in ferner Vergangenheit zu suchen. Möglicherweise haben diese Hormone dazu beigetragen, daß in der phylogenetischen Entwicklung ganz verschiedenartige Zusammensetzungen der Nahrung zu immer gleichen Stoffwechselabläufen führten.

Diese Zusammenhänge aufzuspüren ist nicht nur Aufgabe der Biologie. Auch die Klinik sollte danach streben, die Experimentalkraft des „Laboratoriums der Natur“ zu untersuchen. Es erscheint nicht ausgeschlossen, daß wesentliche therapeutische Ergebnisse auf dem Wege über eine selektive Beeinflussung des hormonalen Systems durch Variationen der Nahrungsbestandteile erreicht werden können. Dies gilt nicht nur für die Adipositas und den beginnenden Diabetes mellitus.

In diesem Sinne wünsche ich der vorliegenden Monographie allen Erfolg.

Ulm, im September 1973

Prof. Dr. E. F. PFEIFFER
Zentrum für Innere Medizin und Kinderheilkunde
der Universität Ulm, Department für Innere Medizin

Vorwort

Bereits von den Entdeckern BAYLISS u. STARLING (1902) wurde der Einfluß des Sekretins auf die Funktion der Langerhansschen Inseln erkannt. Auch MOORE u. Mitarb. (1906) diskutierten diese Beziehung zum endokrinen Pankreas:

The internal secretion of the pancreas might be stimulated and initiated (similarly to the external secretion) by a substance yielded by the duodenal mucosa.

Nach der Wiederentdeckung der gastrointestinalen Hormone (JORPES u. MUTT 1960) förderte vor allem die Feststellung, daß Sekretin auch die Insulinsekretion stimuliert (McINTYRE u. Mitarb. 1965; PFEIFFER u. Mitarb. 1965), das Interesse zahlreicher Arbeitsgruppen.

Tierexperimentelle Untersuchungen in vitro und in vivo, aber ebenso Untersuchungen am Menschen haben inzwischen gezeigt, daß neben Sekretin wahrscheinlich auch die übrigen Enteroenzyme die Inselfunktion des Pankreas beeinflussen.

Die enge Beziehung zwischen dem endokrinen und exokrinen Teil des Pankreas und ihre Steuerung durch die Enteroenzyme aufzuzeigen, war das Ziel dieser Monographie. Wegen der herausragenden Bedeutung und zugunsten einer übersichtlichen Darstellung wurde vor allem der Einfluß der intestinalen Hormone auf die menschliche Bauchspeicheldrüse berücksichtigt. Wo notwendig, werden tierexperimentelle Befunde und Ergebnisse in vitro diskutiert.

Nach einem historischen Rückblick wird auf die chemischen Eigenschaften und Bildungsstätten der Enteroenzyme sowie ihre wichtigen physiologischen Wirkungen auf das Verdauungssystem eingegangen.

Es schließt sich ein Überblick über den heutigen Stand der biochemischen und radioimmunologischen Nachweismethoden der gastrointestinalen Hormone an.

Dem Einfluß der Enteroenzyme auf die Insulin- und Glukagonsekretion des Menschen sowie der Beziehung zwischen endokrinem und exokrinem Pankreas wurde ein besonderes Kapitel gewidmet.

Die endgültige Klärung der physiologischen und pathophysiologischen Bedeutung der „Enteroinsulären Achse“ bedarf jedoch künftiger exakter Bestimmungsmethoden sämtlicher Enteroenzyme im Organismus.

Meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. E. F. PFEIFFER, möchte ich an dieser Stelle für die ständige Bereitschaft und seinen Rat in zahlreichen Fragen und Problemen dieser Monographie herzlichst danken. Mein besonderer Dank gilt auch meinem Kollegen und Mitarbeiter, Herrn Dr. H. C. DOLLINGER von der Sektion Gastroenterologie unseres Zentrums, für die ausgezeichnete und befruchtende Zusammenarbeit.

Ebenso danke ich den Herren Dres. K. E. SCHRÖDER und G. ROTHENBUCHNER für die vielen Diskussionen und Anregungen. Nicht zuletzt gilt mein aufrichtiger Dank Frau M. LENZ und vor allem Fräulein C. MASŁOW für die unermüdliche und seit Jahren ausgezeichnete technische Mitarbeit.

Ein Großteil der experimentellen Untersuchungen wurde durch die großzügige Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft ermöglicht (SFB 87/Projekt G).

Ulm, im September 1973

S. RAPTIS

Inhaltsverzeichnis

Geleitwort	VIII
Vorwort	IX
Historische Einleitung	1
Chemische Eigenschaften und Bildungsstätten der gastrointestinalen Hormone ...	4
Sekretin	4
Gastrin	6
Cholezystokinin-Pankreozymin (CZK-PZ)	7
Caerulein	9
Pankreatisches Glukagon	9
Enteroglukagon	9
Serotonin	11
Physiologische Wirkungen der intestinalen Hormone auf das Verdauungssystem ...	11
Sekretin	12
Hemmung der Magensäuresekretion durch intestinale Hormone	12
Gastrin	14
Cholezystokinin-Pankreozymin (CZK-PZ)	16
Caerulein	18
Pankreatisches Glukagon	18
Enteroglukagon	20
Serotonin	20
Nachweis der gastrointestinalen Hormone im menschlichen Blut	21
Vorbemerkungen	21
Sekretin	22
Cholezystokinin-Pankreozymin (CZK-PZ)	25
Gastrin	26
Pankreas- und Enteroglukagon	30
Serotonin	31
Gastrointestinale Hormone und Insulin- und Glukagonsekretion des menschlichen Pankreas	33
Unterschiedliche Insulinsekretion bei oraler bzw. intravenöser Verabreichung betazytotroper Substanzen	33
Sekretin	38
Cholezystokinin-Pankreozymin (CZK-PZ)	49
Pankreatisches Glukagon	53
Enteroglukagon	57
Gastrin	59
Duodenalextrakte	61
Serotonin	63
Caerulein	64

Hinweis zur Einleitung

Wirkung der intestinalen Hormone auf das endokrine Pankreas bei chronischer Pankreatitis 65

 Tierexperiment 65

 Exokrine Pankreasinsuffizienz 66

 Pankreatitis und Diabetes 69

 Angriffspunkte 70

 Pankreas-Exkretion 72

Hemmung oder Stimulierung der Wirkung der intestinalen Hormone auf das endokrine Pankreas 73

 Diazoxid, Adrenalin 73

 Beta-Rezeptoren-Blocker, Methylxanthine 76

 Atropin 79

Extrapankreatische Wirkungen der gastrointestinalen Hormone 84

Physiologische und pathophysiologische Bedeutung der intestinalen Regulation der Inselfunktion 86

Zusammenfassung 88

Summary 90

Résumé 92

Literatur 94

Sachverzeichnis 111

Nicht so einfach Glukose zu beschreiben können wir nun per se isolieren, es heißt wie als zweite Gattung verteilte Theorie haben CLAUDE BERNARD (1877) und PAVY (1884) an, daß die von dem menschliche Glukose nach der ersten perioden Zeit nach dem großen Teil von der Leber aufgenommen wurde.

Erste Male der fünfziger Jahre, als experimentelle Techniken zur Analyse der Glukose im Blutgenau verwendet wurde, wurde belegt, daß bei gleichem Nahrungsaufnahme aber nach operativer Zufuhr der Blutglukosepiegel schneller abfiel als nach Intake von Gabe (CONARD u. MINOR, 1953; SCOW u. CORNFELD, 1954; CONARD, 1955). SCHERER u. JANTSON kam die ersten einer Klänge dieser Befunde zu stehen: Er zeigte, daß bei vorliegenden einer Glukosegabe auch einer intensiven Glukosebelastung der Blutglukose abfallend abfiel. Demnach mußte die Glukose im Darmtrakt irgendwie Substrat der Darmwand abfallen, die durch die Verwertung der intestinalen, soeben Zucker, beschleunigt.

Das ein Faktor der Darmregulation, so wie wir, wie schon durch die Arbeiten von MAYLE u. STARLING seit 1907 bekannt, es wurde aber, wie in dieser Zusammenfassung gezeigt. Die Entdecker nannten das Sekretin und schreiben ihn anfanglich nur der exokrinen Funktion des Pankreas zu. 1904 wurde Sekretin als Hormon bezeichnet. Durch den Experimenten von VAN MERING u. MINKOWSKI (1889) war schon klar, daß intestinale Sekret der Bauchspeicheldrüse den Schilddrüsenstoffwechsel steuert. STARLING selbst (MORRE u. Minor, 1906) schrieb von Anfang an, daß Sekretin nicht

Historische Einleitung

Die Wechselbeziehungen zwischen gastrointestinalen Störungen und Stoffwechselkrankheiten, darunter auch dem Diabetes mellitus, haben das Interesse zahlreicher Forscher frühzeitig erweckt. Viele Arbeitsgruppen und ärztliche Standesorganisationen, wie z.B. die „Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten“, befassen sich mit diesem wichtigen Komplex.

Bis vor kurzem wurde die durch Zuckeraufnahme oder Hormone hervorgerufene Hyperglykämie als einziger Stimulus für das Freisetzen von Insulin durch die Beta-Zellen des Pankreas angesehen. In den letzten 6 Jahren wurde jedoch gezeigt, daß Sekretin, Pankreozym, Glukagon und Gastrin, unabhängig vom Plasmaspiegel der Glukose, die Insulinsekretion anregen können (PFEIFFER 1967; PFEIFFER u. RAPTIS 1968; PFEIFFER 1969).

Schon lange ist bekannt, daß die Bauchspeicheldrüse unterschiedlich reagiert, je nachdem, ob Glukose intravenös oder oral appliziert wird. Noch bevor man den Blutzucker exakt messen konnte, zeigten daher BIEDL u. KRAUS (1896), daß schon kleine Mengen von intravenös gegebener Glukose eine Glukosurie erzeugen; im Gegensatz dazu stellten TAYLOR u. HULTON (1916) fest, daß viel größere Gaben noch keine Glukosurie hervorrufen, wenn sie oral verabreicht werden. LENNOX (1927) sowie KOEHLER u. HILL (1938) demonstrierten schließlich, daß die gleiche Menge Glukose, intravenös gegeben, den Blutzucker höher ansteigen läßt als nach oraler Gabe.

Für die Interpretation dieser Befunde wurden um die Jahrhundertwende hauptsächlich 2 Theorien diskutiert. WOODYATT u. Mitarb. (1916) fanden, daß eine Dauerinfusion von Glukose erst bei einer Zufuhr von 1,8 g pro kg Körpergewicht und Minute zu einer Glukosurie führt; mit größeren Dosen von oral gegebenem Zucker erreichten sie nie eine Glukosurie. Daraus folgerten die Forscher, daß der Darm gesunder Menschen nicht so schnell Glukose resorbieren könne, wie ihm per infusionem zugeführt wird. Als zweite damals vertretene Theorie nahmen CLAUDE BERNARD (1877) und PAVY (1894) an, daß die vom Darm resorbierte Glukose nach der ersten portalen Zirkulation zum größten Teil von der Leber aufgenommen werde.

Erste Mitte der fünfziger Jahre, als ausgefeilte Techniken zur Analyse der Glukoseassimilation entwickelt waren, wurde belegt, daß bei gleichem Blutzuckermaximum nach oraler Zufuhr der Blutzuckerspiegel schneller abfällt als nach intravenöser Gabe (CONARD u. Mitarb. 1953; SCOW u. CORNFIELD 1954; CONARD 1955). SOMERSALO (1950) kam als erster einer Klärung dieser Differenzen etwas näher. Er stellte fest, daß bei vorheriger oraler Glukosegabe nach einer intravenösen Glukosebelastung der Blutzucker beschleunigt absinkt. Demnach müßte die Glukose im Dünndarm irgendeine Substanz der Darmwand aktivieren, die dann die Verwertung des intravenös gegebenen Zuckers beschleunigt.

Daß ein Faktor der Darmschleimhaut existiert, war schon durch die Arbeiten von BAYLISS u. STARLING seit 1902 bekannt; er wurde aber nie in diesen Zusammenhang gebracht. Die Entdecker nannten ihn Sekretin und schrieben ihn anfänglich nur der exokrinen Funktion des Pankreas zu. 1904 wurde Sekretin als Hormon bezeichnet. Nach den Experimenten von VON MERING u. MINKOWSKI (1889) war schon klar, daß irgendein Sekret der Bauchspeicheldrüse den Kohlenhydratstoffwechsel steuert. STARLING selbst (MOORE u. Mitarb. 1906) schrieb von Anfang an dem Sekretin nicht

nur bei der exokrinen, sondern auch bei der endokrinen Funktion des Pankreas eine wichtige Rolle zu. Auf Anregung STARLINGS gab ein Arzt namens SPRIGGS einem Patienten mit Diabetes mellitus „Sekretin“ als Dünndarmextrakt, doch verstarb dieser einige Tage später im Coma diabeticum.

Die Funktion der Langerhansschen Inseln wurde zu dieser Zeit noch nicht richtig verstanden. Damals glaubte man, daß die Bauchspeicheldrüse nur einen Typ von Zellen für die exokrine wie auch die hypothetische endokrine Funktion besitze und daß diese Zellen durch Sekretin angeregt würden. Man diskutierte deshalb das Fehlen von Sekretin als einen der pathogenetischen Faktoren des Diabetes mellitus. Als Konsequenz verabreichten MOORE u. Mitarb. (1906) 3 Diabetikern per os einen Extrakt aus Duodenalschleimhaut. Tatsächlich wurde dadurch die Glukosurie beseitigt. Viele Untersucher haben später Extrakte der Dünndarmmukosa Diabetikern gegeben, allerdings mit unterschiedlichen Resultaten (BAINBRIDGE u. BEDDARD 1906; DAKIN u. RANSOM 1906; FOSTER 1906; CORFTON 1909).

1923 gaben OEHME u. WIMMERS Kaninchen und Hunden intravenös Sekretin, was nicht nur den Blutzucker senkte, sondern auch den Blutzuckeranstieg nach intravenöser Glukosebelastung abflachte. Als erster dachte NOVOA SANTOS (1925) daran, daß möglicherweise dieser intestinale Extrakt eine Insulinsekretion provoziert.

Allerdings präparierten IVY u. FISCHER (1924) einen Extrakt, der auch bei pankrearektomierten Tieren den Blutzucker senkte. Sie schlossen daraus, daß dieser Extrakt die Aufnahme von Glukose in die Gewebe erhöhe. PENAU u. SIMMONET (1925) u. TAKACS (1927a und 1927b) kamen zu den gleichen Resultaten. Auch sie nahmen an, daß Sekretin auf den Kohlenhydratstoffwechsel unabhängig vom Pankreas wirke. Da die Extrakte damals nicht weiter gereinigt werden konnten, ist es nicht ausgeschlossen, daß sie Beimengungen von Insulin enthielten. Aus diesem Grunde extrahierten LA BARRE u. STILL (1930) das rohe Präparat mit 90%igem Äthanol und injizierten Hunden den Rückstand; daraufhin sank der Blutzuckerspiegel. Der Effekt blieb bestehen, wenn man diesen Rest vor der Injektion mit Salzsäure und Pepsin inkubierte und damit alle Insulinmoleküle zerstörte. Jedoch wirkte dieser Extrakt nach Pankrearektomie nicht mehr.

ZUNZ u. LA BARRE (1928) bewiesen schließlich, daß Sekretin direkt die Insulinausschüttung stimuliert. Sie bedienten sich des klassischen Anastomoseexperimentes. Bereits nach 20-30 Minuten dauernder Verbindung der Kreisläufe zweier Hunde zeigte die Hypoglykämie den Übertritt einer blutzuckersenkenden Substanz vom Spender, dem ungereinigten Sekretin injiziert worden war, in den Empfänger (Abb. 1). Daraus leiteten die Autoren ab, daß der Spender nach Injektion von Sekretin eine blutzuckersenkende Substanz freisetzt, die mit Insulin identisch ist. Außer dieser blutzuckersenkenden Wirkung beobachteten schon ZUNZ u. LA BARRE (1928), daß die Gabe von ungereinigtem Sekretin die Pankreassaftproduktion erhöht.

Intraduodenal gegebene Salzsäure stimuliert die exokrine Pankreasfunktion, jedoch nicht direkt, sondern via Sekretin: Durch die HCl-Reizung setzt die Darmwand Sekretin frei, das seinerseits die Ausschüttung von Pankreassaft anregt. Wenn aber Sekretin die Insulinsekretion erhöht, kenntlich am Blutzuckerabfall, sollte auch nach intraduodenaler Gabe von Salzsäure der Zuckerspiegel sinken.

Tatsächlich beobachteten FREUD u. SAADI-NAZIM (1926) einen solchen Effekt an narkotisierten Hunden. 2 Jahre später instillierten auch GLEY u. HAZARD (1928)

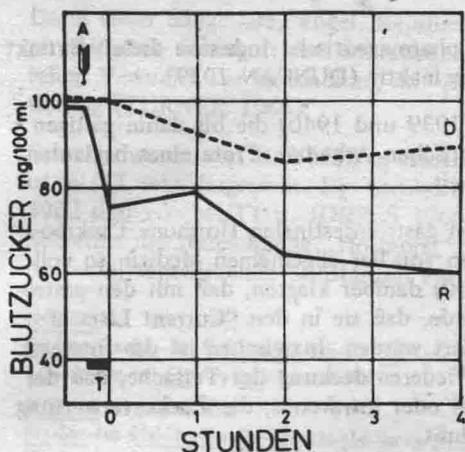


Abb. 1 Verhalten des Blutzuckers des Spenderhundes (D) und des Empfängerhundes (R) nach intravenöser Injektion von 12 mg Sekretin, das zum Zeitpunkt A dem Spenderhund gegeben worden war. Während des Zeitintervalls (T) floß das Blut aus der V. pancreaticoduodenalis in die V. jugularis des Empfängers (aus LA BARRE: La secrétine. Masson, Paris 1936)

Hunden Salzsäure ins Duodenum und stellten danach einen zuckersenkenden Faktor im pankratikoduodenalen Blut fest, den sie mit Insulin gleichsetzten. ZUNZ u. LA BARRE (1930) bestätigten diese Befunde. Außerdem beobachteten sie, daß der Blutzucker nicht signifikant abfällt, wenn die intraduodenale Instillation von HCl zu keiner nennenswerten Zunahme des Duodenalsaftes führt. Das spricht wiederum dafür, daß Beziehungen zwischen endokrinem und exokrinem Teil des Pankreas bestehen und daß beide von dem gleichen intestinalen Faktor beeinflusst werden.

Bereits 1904 hatte DALE in Starlings Laboratorium beobachtet, daß nach wiederholten Sekretininjektionen die Langerhansschen Inseln hypertrophisch und hyperplastisch werden. Er sah dies als einen weiteren Hinweis für die Fähigkeit des exokrinen Pankreasgewebes an, sich in Inselgewebe umzuwandeln.

In späteren Jahren sind viele widersprüchliche Arbeiten über den blutzuckersenkenden Effekt der Extrakte der intestinalen Mukosa und des Sekretins erschienen (MELLANBY 1928; STILL 1929; STILL u. SHPINER 1930).

Von Anfang an schrieben ZUNZ u. LA BARRE (1928) die sekretagoge, also die die exokrine Funktion fördernde Wirkung und den blutzuckersenkenden Effekt des unge reinigten Sekretins ein- und derselben Substanz zu. Sie versuchten die Isolierung aus 2 Fraktionen. Die Fraktion, die nur den exokrinen Teil des Pankreas stimulieren sollte, bezeichneten sie als „Exkretin“. Der Fraktion, die nur den Blutzucker senkte, gaben sie den Namen „Inkretin“. In den folgenden Jahren versuchten LA BARRE und seine Kollegen den Wirkungsmechanismus von Inkretin auf den Kohlenhydratstoffwechsel zu klären. LEDRUT (1936) stellte dazu 1934 fest, daß Inkretin auch den Blutzucker pankreatektomierter Tiere senkt. 1935 zeigte er, daß Inkretin die arteriovenöse Glukosedifferenz sowohl bei normalen wie auch bei diabetischen Hunden erhöht. Inkretin reduzierte unerwarteterweise auch nach oraler Gabe den Blutzuckerspiegel (LA BARRE u. LEDRUT 1934). Diese Beobachtung veranlaßte wieder viele Forscher, Diabetiker mit „Inkretin“ zu behandeln, auch diesmal mit wechselndem Erfolg.

Viel Interesse wurde auf den metabolisch wirksamen Stoff im Sekretinextrakt konzentriert. HELLER sprach 1931 über das blutzuckersenkende Hormon der Darmschleimhaut und nannte es „Duodenin“. DUNCAN u. Mitarb. (1935) stellten nach der Methode von LAUGHTON u. MACALLUM (1932) einen Duodenaextrakt her, der per os

ebenfalls den Blutzucker senkte. Als aber die pharmazeutische Industrie diesen Extrakt in größeren Mengen produzierte, war er per os inaktiv (DUNCAN 1939).

Ein Jahr später bedachten LOEW u. Mitarb. (1939 und 1940) die bis dahin gültigen Vorstellungen mit einer Reihe von überaus kritischen Arbeiten. Trotz eines brillanten Startes geriet Sekretin praktisch in Vergessenheit.

Das gleiche Schicksal teilten später die anderen gastrointestinalen Hormone Pankreozymin-Cholezystokinin und Gastrin. Sie wurden von der allgemeinen Medizin so vollständig vergessen, daß JORPES u. MUTT (1960) darüber klagten, daß mit den gastrointestinalen Hormonen so wenig gearbeitet würde, daß sie in den "Current Lists of Medical Literature" nicht einmal mehr registriert würden. Inzwischen ist das Interesse aber neu erwacht. Der Anstoß kam von der Wiederentdeckung der Tatsache, daß der Weg, auf dem die Glukose zugeführt wird, oral oder intravenös, die Zuckerwertung des Organismus auf verschiedene Weise beeinflusst.

Bevor wir aber die in den letzten Jahren gewonnenen Erkenntnisse über die Wirkung der gastrointestinalen Hormone auf die endokrine Pankreasfunktion besprechen, sollen die Chemie dieser Substanzen, ihre Wirkung auf das Verdauungssystem und die Möglichkeiten, sie zu bestimmen, skizziert werden.

Chemische Eigenschaften und Bildungsstätten der gastrointestinalen Hormone

Die klassischen Untersuchungen von PAWLOW (1898) haben die Grundlagen für das Verständnis der vielschichtigen Regulation der Verdauung gelegt. Der Nahrungsreiz veranlaßt die Zellen des Verdauungstraktes, Hormone in den Blutkreislauf abzugeben. Diese stimulieren oder hemmen dann an anderen Stellen Funktionen des Magen-Darm-Kanals. Solche Hormone des Gastrointestinaltrakts sind Sekretin, Gastrin, Cholezystokinin-Pankreozymin, pankreatisches Glukagon, Enteroglukagon und im weiteren Sinn auch das Serotonin.

TRACK (1969) versuchte evolutionäre Zusammenhänge zwischen den Darmhormonen Sekretin, Glukagon, Gastrin und Insulin herzustellen. Er hält für möglich, daß die 4 Hormone sich aus einem sekretinähnlichen Protein, der gemeinsamen Vorstufe, entwickelt haben.

Sekretin

Als erstes aus der Reihe der gastrointestinalen Hormone wurde das Sekretin identifiziert. Man isolierte es aus der Schleimhaut des oberen Dünndarms. Der Gehalt an extrahierbarem Hormon wird zunehmend geringer, je weiter aboral die Schleimhautpräparation entnommen wird. Der genaue zelluläre Ursprung des Hormons ist bisher nicht bekannt. Vermutlich ist es ausschließlich in den Mikrovilli lokalisiert. Sekretin wurde aus dem

Darm vieler Säugetiere, Vögel, Reptilien, Amphibien und -Fische gewonnen. Eine Hypophysectomie verringert den Sekretgehalt vom Rattendünndarm (gemessen im biologischen Versuch), die Behandlung mit ACTH und STH führt wieder zu einer Normalisierung (TURNER 1966).

Sekretin wurde von BAYLISS u. STARLING 1902 entdeckt und 1961 von JORPES u. MUTT rein dargestellt. Die Struktur des Sekretins wurde von JORPES u. Mitarb. 1962 und von MUTT u. JORPES 1966 aufgeklärt. 1904 schlugen die Entdecker des Sekretins die Bezeichnung „Hormone“ für ähnliche körpereigene, mit dem Blut transportierte, fernwirkende Substanzen vor.

GLUCAGON Mol. WGT. 3485

His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Ser-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Try-Leu-Met-Asn-Thr.

SECRETIN Mol. wght. 3055

His-Ser-Asp-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Glu-Leu-Ser-Arg-Leu-Arg-Asp-Ser-Ala-Arg-Leu-Gln-Arg-Leu-Leu-Gln-Gly-Leu-Val-NH₂.

CHOLECYSTOKININ-PANGREOZYMIN Mol.wght. 3727 (CCK-PZ)

Lys-(Ala,Gly,Pro,Ser)-Arg-Val-(Ileu, Met, Ser)-Lys, Asn-(Asn, Gln, His, Leu, Leu, Pro, Ser, Ser)-Arg-Ileu-(Asp, Ser)-Arg-Asp-Tyr-Met-Gly-Try-Met-Asp-Phe-NH₂.

SO₃

Synthet.OCTAPEPTIDE from CCK-PZ Mol. Wght. 1143 (Ondetti, 1968)

Asp-Tyr-Met-Gly-Try-Met-Asp-Phe-NH₂.

SO₃

GASTRIN I (Human) Mol. Wght. 2200

Pyr-Gly-Pro-Try-Leu-Glu-Glu-Glu-Glu-Glu-Ala-Tyr-Gly-Try-Met-Asp-Phe-NH₂.

GASTRIN II (Human) Mol. Wght. 2280

Pyr-Gly-Pro-Try-Leu-Glu-Glu-Glu-Glu-Glu-Ala-Tyr-Gly-Try-Met-Asp-Phe-NH₂.

SO₃

GASTRIN PENTAPEPTIDE (ICI) Mol. Wght. 653

Gly-Try-Met-Asp-Phe-NH₂.

CAERULEIN Mol. Wght. 1258

Pyr-Gln-Asp-Tyr-Thr-Gly-Try-Met-Asp-Phe-NH₂.

SO₃

Abb. 2 Aminosäuresequenz der verschiedenen gastrointestinalen Hormone (aus E. F. PFEIFFER u. Mitarb. In: XVI. Nobel Symposium. Frontiers in Gastrointestinal Research, 1970. Almquist & Wiksell, Stockholm 1973)

Glukagon:

His

Ser

Gln

Gly

Thr

Phe

Thr

Ser

Asp

Tyr

Ser

Lys

Tyr

Leu

Asp

Ser

Arg

Arg

Ala

Gln

Asp

Phe

Val

Gln

Try

Leu

Met

Asn

Thr

Sekretin:

His

Ser

Asp

Gly

Thr

Phe

Thr

Ser

Glu

Leu

Ser

Arg

Leu

Arg

Asp

Ser

Ala

Arg

Leu

Gln

Arg

Leu

Leu

Gln

Leu

Val

I

NH₂

Abb. 3 Aminosäuresequenz von Glukagon und Sekretin. Die identischen Aminosäuren sind unterstrichen (aus E. F. PFEIFFER u. Mitarb. In: XVI. Nobel Symposium. Frontiers in Gastrointestinal Research, 1970. Almquist & Wiksell, Stockholm 1973)

Sekretin ist ein lineares Polypeptid mit einem Molekulargewicht von 3055 und enthält keine schwefelhaltigen Aminosäuren. Es besteht aus 27 Aminosäuren (Abb. 2). 14 Aminosäuren des Sekretins stimmen mit denen des Glukagonmoleküls überein (Abb. 3) (MUTT u. Mitarb. 1965; WEINSTEIN 1968). Am Aminoende stehen Histidin, Serin und schließ-

Die Zellen, an die sich der fluoreszierende Antikörper gegen Gastrin bindet, sind mit den von SOLCIA u. Mitarb. (1967) beschriebenen „G-Zellen“ identisch. Möglicherweise wird Gastrin auch von den D-Zellen der Pankreasinseln sezerniert (BLOOM 1931; THOMAS 1937). LOMSKY u. Mitarb. (1969) konnten ebenfalls bei Säugetieren und Menschen mit Hilfe von Gastrinantikörpern eine Fluoreszenz der D-Zelle nachweisen.

HELLMANN u. Mitarb. (1962) unterscheiden im Pankreas Alpha-1- und Alpha-2-Zellen. Die Alpha-2-Zellen sind nach ihrer Meinung die glukagonproduzierenden Zellen. CAVALLERO u. Mitarb. (1967) halten die Alpha-1-Zellen für identisch mit den D-Zellen, die besonders beim Zollinger-Ellison-Syndrom stark proliferieren. Unter physiologischen Bedingungen kann nur aus dem Antrum des Magens Gastrin gewonnen werden. Aus normalem Pankreasgewebe wurde bis vor kurzem noch niemals in überzeugender Weise Gastrin extrahiert. Es war daher unklar, wieso in der Mehrzahl der Zollinger-Ellison-Fälle die gastrinproduzierenden Tumoren ihren Ursprung vom Pankreas nehmen (CREUTZFELDT 1969).

CREUTZFELDT u. Mitarb. (1971) konnten schließlich von einem Zollinger-Ellison-Tumor Gastrin extrahieren und die hormonproduzierenden Zellen immunhistologisch darstellen.

DAIDRUP u. FORSSMANN (1970) fanden elektronenoptisch Gastrinzellen im Pylorus von 18 Tage alten Rattenembryonen. 12 Stunden nach der Geburt, wenn die jungen Ratten bereits gesäugt haben, beobachtet man Gastrinzellen, deren Sekretgranula teilweise entleert sind. Diese Veränderungen in den Gastrinzellen dürften mit der Nahrungsaufnahme zusammenhängen, die die Gastrinsekretion stimuliert (FORSSMANN u. ORCI 1969).

Cholezystokinin-Pankreozymin (CZK-PZ)

BAYLISS u. STARLING berichteten 1902, daß Sekretin nicht nur die Pankreas-, sondern auch die Gallensekretion stimuliert. Einige Forscher beobachteten auch einen kontrahierenden Effekt der Präparate auf die Gallenblase. Diesen schrieben 1928 IVY u. OLDBERG einer spezifischen Substanz zu, die vom Sekretin getrennt werden konnte. Dem neuen Hormon gaben sie den Namen Cholezystokinin (CZK). Beim Fraktionieren des Duodenalextraktes für die Reindarstellung der obengenannten Hormone haben 1943 HARPER u. RAPER einen dritten Stoff entdeckt, der weniger die Mengen des Pankreassaftes steigert als vielmehr dessen Fermentgehalt, das Pankreozymin (PZ).

Ein homogenes Polypeptid aus der Dünndarmmukosa des Schweines hatte einen starken Cholezystokinin- und Pankreozymin-effekt; die beiden Aktivitäten behielten während aller Reinigungsschritte eine konstante Relation (MUTT u. JORPES 1968/1970). Heute führen wir beide Wirkungen nicht mehr auf 2 Hormone zurück; sie werden durch ein einziges Hormon bewirkt. Cholezystokinin und Pankreozymin sind höchstwahrscheinlich identisch, so daß wir weiterhin nur noch von Cholezystokinin-Pankreozymin (CZK-PZ) sprechen. Der genaue Bildungsort von CZK-PZ ist bis jetzt nicht bekannt. Aus 20 km Schweinedärmen werden 20 mg des reinen CZK-PZ erhalten (JORPES 1969).

Vor kurzem gelang es, Einblick in die Struktur dieses Polypeptids zu nehmen (JORPES u. MUTT 1966; MUTT u. JORPES 1968; JORPES u. MUTT 1970). Es besteht aus 33 Aminosäuren und hat ein Molekulargewicht von 3919. Das carboxyterminale Ende stimmt mit dem des Gastrins und des Caeruleins überein (Abb. 5), doch hat das gesamte Molekül nur eine ganz geringe Gastrinwirkung. Das aktive Zentrum des CZK-PZ liegt wie beim Gastrin im Carboxyende.

Caerulein

ERSPAMER u. Mitarb. (1966) fanden in der Haut des australischen Frosches (*Hyla caerulea*) ein Dekapeptid mit Gastrinwirkung und isolierten es. Dieses „Caerulein“ besteht aus 10 Aminosäuren und wirkt 50mal stärker als Gastrin. Ein ähnliches Peptid mit 9 Aminosäuren (Glu statt Glu-Asp), das Phyllocaerulein, kommt in der Haut südamerikanischer Frösche vor, und zwar in einer Menge von 150-600 $\mu\text{g/g}$; das sind rund 500 000 Schwellendosen/g (ANASTASI u. ERSPAMER 1968/1970); BERNARDI u. Mitarb. (1967/1968) ist es gelungen, das Caerulein zu synthetisieren. Dieses künstliche Hormon hat die gleichen biologischen Eigenschaften wie das natürliche. Nicht weniger als 8 Aminosäurereste des Caeruleins kommen in derselben Sequenz im carboxyterminalen Ende des Cholezystokinin-Pankreozymins vor, nur mit einer Ausnahme: Ein Threonin des Caeruleins ist im CZK-PZ gegen Methionin ausgetauscht (s. Abb. 5, S. 8). Caerulein ist ein ungewöhnliches Peptid, denn es hat auch einen Pankreozymineffekt und bringt glatte Muskulatur zur Kontraktion (Schwellendosis 1-5 ng/kg Muskel).

Pankreatisches Glukagon

Kurz nach der Entdeckung des Insulins beobachtete McLEOD (1922), daß es nach einer intravenösen Gabe dieses Hormons vor dem Blutzuckerabfall zu einer kurzfristigen Hyperglykämie kommt. Seitdem ist immer wieder versucht worden, diesen hyperglykämisierenden, glykogenolytischen Faktor zu isolieren und vom Insulin abzugrenzen (GIBBS u. Mitarb. 1923). Erst 1953 gelang es STAUB u. Mitarb. aus Rohinsulin ein Oligopeptid auszukristallisieren, das die Eigenschaften von Glukagon besaß. BROMER u. Mitarb. (1956) machten den ersten Strukturvorschlag. Das Glukagon des Schweins ist eine einfache Kette aus 29 Aminosäuren mit einem Molekulargewicht von 3485 und einem Absorptionsmaximum bei 278 nm. Glukagon wird in den Alpha-Zellen der Langerhansschen Inseln gebildet. Da es kein Zystein enthält, fehlen die für das Insulin charakteristischen Sulfidbrücken. Seine Verwandtschaft mit Sekretin ist schon früher erwähnt worden (s. Abb. 3, S. 5).

1967 synthetisierte WÜNSCH das ganze Glukagonmolekül. Dieses vollsynthetische Hormon zeigte in vitro und in vivo die gleiche biologische und immunologische Reaktionsfähigkeit wie das aus Pankreasextrakten 2fach rekristallisierte Glukagon (WEINGES 1968; WÜNSCH 1968).

Enteroglukagon

Neuerdings wurde jedoch eine Substanz aus dem Darm isoliert, die immunologisch wie Glukagon reagiert, aber nicht dessen biochemische Funktionen besitzt (UNGER u. Mitarb. 1968). Vermutlich wird dieses Hormon während der Glukoseresorption im Darm freigesetzt, weshalb es auch den Namen *Enteroglukagon* erhielt (SAMOLS u. Mitarb. 1965; SAMOLS, TYLER u. Mitarb. 1966).

Diese Substanz wurde zuerst in einem Säure-Äthanol-Extrakt von Magen und Duodenum des Hundes gefunden (SUTHERLAND u. DE DUVE 1948; KENNY u. SAY 1962). Spätere Präparationen von menschlichem Magen, Duodenum und Kolon wirkten ebenfalls glukagonähnlich; als Test diente die Aktivierung der Adenylzyklase der Leber (MAKMAN u. SUTHERLAND 1964).

Wie sich die extrahierbare, glukagonähnliche Aktivität im Gastrointestinaltrakt 4 verschiedener Spezies verteilt, zeigt Abb. 6 (UNGER u. EISENTRAUT 1967b).

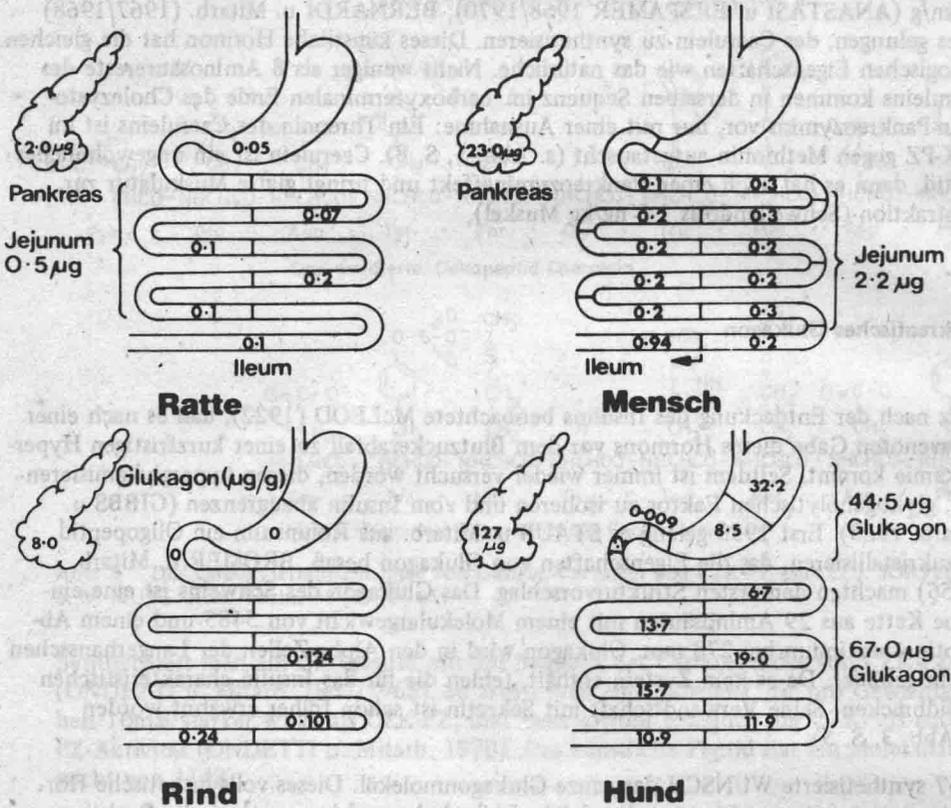


Abb. 6 Die Verteilung der extrahierbaren, glukagonähnlichen Aktivität in Pankreas und gastro-intestinalem Trakt von Ratten, Mensch, Rind und Hund 12 Stunden post mortem (aus R. H. UNGER u. A. M. EISENTRAUT: Glucagon. In: Hormones in blood I, hrsg. von C. H. GRAY and A. L. BACHARACH. Academic Press London and New York 1967)

ORCI u. Mitarb. (1968) entdeckten mit Hilfe des Elektronenmikroskopes in der Darmmukosa der Ratte Zellen, die den pankreatischen Alpha-Zellen ähnlich sind; wahrscheinlich sezernieren sie das Darmglukagon. Diese intestinalen α -Zellen wie auch die enterochromaffinen und die Gastrinzellen sind bei Ratten schon in der Embryonalzeit differenziert und zeigen ihre typischen Sekretgranula, die auf Funktionsbereitschaft hinweisen (DAIDRUP u. FORSSMANN 1970).