

## ŻOŁĆ STOSOWANA DOŻOŁADKOWO I ŚRÓDŻYLNIE A WYDZIELANIE ŻOŁADKOWE

Z Zakładu Fizjologii Akademii Medycznej w Krakowie

Kierownik: prof. dr J. Kaulbersz

Chociaż częste przedostawanie się żółci i soku trzustkowego do żołądka, a więc w kierunku przeciwnym do normalnego przesuwania treści w przewodzie pokarmowym, znane już było lekarzom od dawna, to jednak szczególną uwagę zwrócił na nie dopiero *Botdyrew* w r. 1907. Rozważając wpływ tego zjawiska, dość często występującego przy obfitym pożywieniu tłuszczowym, przypisywał mu nawet pewną rolę w wytwarzaniu wrzodów żołądkowych. Sądził, że trypsyna soku trzustkowego, trafiając do żołądka i pozostając w nim dłużej od kwaśnej treści, może w przypadku zmniejszonego wydzielania śluzu ochronnego działać destrukcyjnie na błonę śluzową.

W przeciwieństwie do tego zapatrywania wielu badaczy widziało w zobojętnieniu kwaśności żołądkowej sokami z dwunastnicy czynnik raczej zapobiegający wrzodom trawiennym. *Bogoras* w r. 1924 zaproponował leczenie żołądkowych ubytków stałym doprowadzaniem żółci do żołądka przez wszycie w jego ściany przewodu żółciowego, wykonywał więc cholecystogastrostomię. Jednakowoż spostrzeżenia *Manuitowa*, jak również *Terakado* i *Kadokura* na zwierzętach poddanych tej operacji, nie wykazały wpływu zapobiegawczego. Nie dochodziło do obniżenia objętości i kwasoty soku żołądkowego; przeciwnie, następowało nawet wzmożone wydzielanie zarówno na czczo, jak i po przyjęciu mięsa i tłuszczu.

*Ivy* i wsp. posługując się żołądeczkami Pawłowa zauważyli pobudzenie wydzielania po wprowadzeniu 50 ml. żółci do dużego żołądka, a *Carlson* i *Sullivan* stwierdzili, że najbardziej jest ono uwydatnione w razie wysokiej kwasności soku i że mięso nie wzmacnia już tego efektu. Po cholecystektomii doszło według najpierw wymienionych autorów (23) do wyraźnego obniżenia kwasoty u 3 spośród 5 operowanych psów, u pozostałych zmiany nie było. Tak samo *Bernhardt* stwierdził 3 razy na 5 przypadków usunięcia pęcherzyka żółciowego u psów zmniejszenie wydzielania i kwasoty, wraz ze stałym upośledzeniem czynności pepsyny.

*W. Orłowski* w swej „Nauce o chorobach wewnętrznych“ podaje, że odprowadzenie żółci i soku dwunastniczego do dolnych części jelita krętego wywołuje obok niedokrwistości i charłactwa wrzody w żołądku i dwunastnicy. *Iwanow* uważa, że żółć ma działanie antypeptyczne; istnieje ma pewien antagonizm między żółcią i pepsyną. W razie zwiększonej kwasoty przechodzenie żółci do żołądka bywa zmniejszone, w razie braku kwasoty — wzmożone.

Inne obserwacje kliniczne wskazują również na zmiany wydzielania żołądkowego w zaburzeniach żółciowych. Po usunięciu niedrożności, która doprowadziła do żółtaczki zastoinowej w przebiegu kamicy, *Jashe* i *Lewe*

stwierdzili zmniejszenie ilości soku żołądkowego, *Hunter* zaś obserwował czasem w tych przypadkach silną kwasotę. *Simnitzki*, jak również *Griffiths*, spostrzegli w okresie niedrożności wywołanej powstaniem kamieni żółciowych wzmożenie wydzielania w 90% przypadków. Podwiązanie psom z woreczkami Pawłowa wspólnego przewodu żółciowego wywierało wpływ pobudzający na sekrecję żołądkową w okresie nerwowym (26). Natomiast *Loessl* nie mógł stwierdzić zależności kwasoty żołądkowej od zaburzeń normalnego odpływu żółci, wycięcie pęcherzyka żółciowego według jego obserwacji również pozostawało bez wpływu. Uważa on, że zmiany kwasności tylko w związku z innymi objawami mogą mieć jakieś znaczenie dla różnicowego rozpoznania chorób dróg żółciowych.

Łączność między zaburzeniami w wydalaniu żółci i powstawaniem wrzodów trawiennych rozpatrywana była poza tym w dość znacznej ilości prac zarówno klinicznych, jak i eksperymentalnych. W dwunastnicy często spostrzegano owrzodzenia w razie wyłączenia dopływu żółci do jelita. Badania *Bollmana* i *Manna* wykazały, że doświadczenie wywołana niedrożność dróg żółciowych spowodowała u 73—74% psów (na ogólną liczbę 87) powstanie wrzodów nie tylko dwunastniczych, ale w  $\frac{1}{8}$  wypadków również żołądkowych. Przy tym żółtaczka zdawała się być czynnikiem bardziej predysponującym, niż brak żółci w jelicie. Przemawiać to może, jak podkreśla *Ivy*, za tym, że odporność błony śluzowej żołądka i jelita, pozbawionych żółci, zmniejszona jest w razie przesiąknięcia żółcią tkanek.

Również u psów z przetokami żółciowymi obserwowano w 60% przypadków wrzody peptyczne (30); udało się im zapobiegać przez podawanie z pożywieniem 15 g mucyny dziennie (17).

Badając poprzednio zmiany ruchliwości żołądka w okresie głodzenia pod wpływem dożołądkowo wprowadzonej żółci, stwierdził jeden z nas wspólnie z *Winfieldem* (31, 32) natychmiastowe pobudzenie skurczów głodowych. W toku tych badań można było zauważyć, że po wyciągnięciu z przetoki żołądkowej balonika rejestrującego ruchy więcej soku znajdowało się w żołądku, gdy wprowadzono żółć, niż po zapisywaniu skurczów głodowych bez wlewania żółci. W związku z tą obserwacją rozpoczęliśmy badania nad wpływem żółci na wydzielanie żołądkowe.

### Wpływ dożołądkowego wprowadzania żółci na czynność wydzielniczą żołądka.

#### METODYKA

Do doświadczeń służyły psy z woreczkami *Pawłowa*, *Heidenhaina* i z przetokami żołądkowymi. Roztwór 5—10% sproszkowanej żółci wołowej (*Desicol*, *Parke-Davis*) wlewano do żołądka za pomocą sondy przez jamę ustną lub bezpośrednio przez przetokę. Wydzielanie pobudzane było podskórnym wprowadzeniem histaminy — 0,1 mg/kg. Sok zbierany był w odstępach 10-minutowych przez 70 minut. W doświadczeniach kontrolnych wstrzykiwano tak samo histaminę, do żołądka zaś bądź nie wprowadzano nic, bądź wlewano sondą letnią wodę.

W pierwszych badaniach próby kontrolne odbywały się w innych dniach, niż właściwe doświadczenie (13); później posługiwaliśmy się tzw. podwójnie-histaminowymi pomiarami, wstrzykując histaminę dwukrotnie tego samego dnia; raz w czasie badania kontrolnego, drugi raz po wprowadzeniu żółci. Wreszcie za podstawę porównawczą próbowaliśmy przyjąć dwa okresy kontrolne tego samego dnia; jeden przed wprowadzeniem żółci, drugi zaś po wprowadzeniu, a więc stosowaliśmy doświadczenia, które nazwaliśmy potrójnie histami-

nowymi (14, 15, 16). Pozostawała jednak i w tym przypadku możliwość niedokładności, gdyż w drugim okresie kontrolnym uwydatnić się mógł jeszcze pewien wpływ poprzednio wlanej żółci. Przy stosowaniu więc żółci w okresie drugim potrójnie — histaminowego pomiaru pewniejsze było uważanie tylko pierwszego okresu za kontrolny. Ewentualność późnego wpływu żółci w jednym z okresów kontrolnych wyłączona była w razie stosowania jej w okresie trzecim, dlatego te potrójnie — histaminowe doświadczenia uważać należy za najpewniejsze, zawierały bowiem 2 okresy, które bez zastrzeżeń przyjąć można za kontrolne.

Z tego samego powodu najmniej można było polegać na podobnych doświadczeniach z wprowadzeniem żółci w okresie pierwszym. Kwasotę i objętość soku żołądkowego wyrażano w całkowitych miliekwiwalentach (mE) HCl (objętość soku  $\times$  mnożona przez mE w 1 litrze).

Siłę peptyczną soku żołądkowego oznaczano jako kwadrat mm słupka ściętego białka o średnicy 1 mm strawionego po 24 godzinach w temp. 37°.

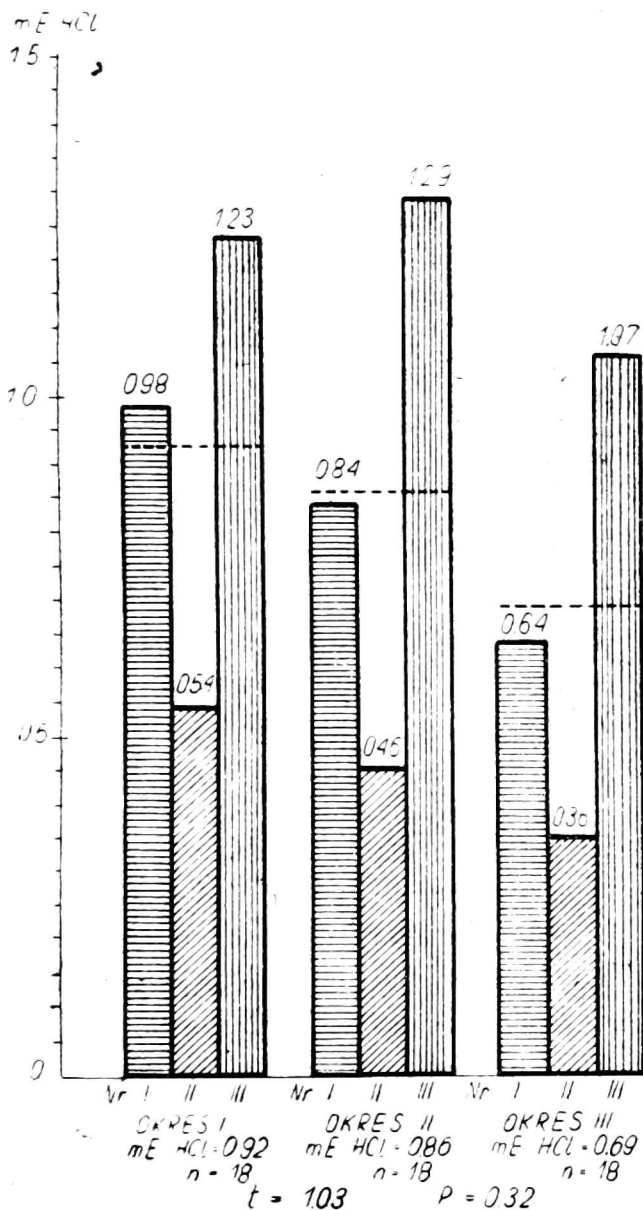
### WYNIKI

W początkowych doświadczeniach wykonywanych przez jednego z nas (13) na psach z żołądeczkami Pawłowa okazało się, że żółć wprowadzona do dużego żołądka wzmagają wydzielanie z woreczka, co było zgodne z poprzednimi obserwacjami *Meyera* i *Ivy'ego*. Również z przetok żołądkowych więcej wypływa soku po przepłukaniu żołądka żółcią. Jednakowoż wydzielanie z woreczków Heidenhaina po wprowadzeniu żółci do głównego żołądka nie wydawało się w początkowym okresie badań wyraźnie zmienione. Przyczyną mogło być to, że zbieranie soku po samej tylko histaminie, czyli próba kontrolna, odbywała się w innych dniach, niż właściwe doświadczenie z żółcią. Nieco pewniejsze podstawy porównawcze uzyskało się stosując podwójnie-histaminowe doświadczenia. Z uwzględnieniem poprzednio wzmiankowanych zastrzeżeń, wyniki można było uważać jeszcze za bardziej miarodajne gdy posługiwano się potrójnie-histaminowymi eksperymentami. Tych ostatnich doświadczeń z wprowadzeniem żółci do dużego żołądka i zbieraniem soku z woreczków Heidenhaina wykonano 54, stosując żółć w każdym z 3 poszczególnych okresów po 18 razy.

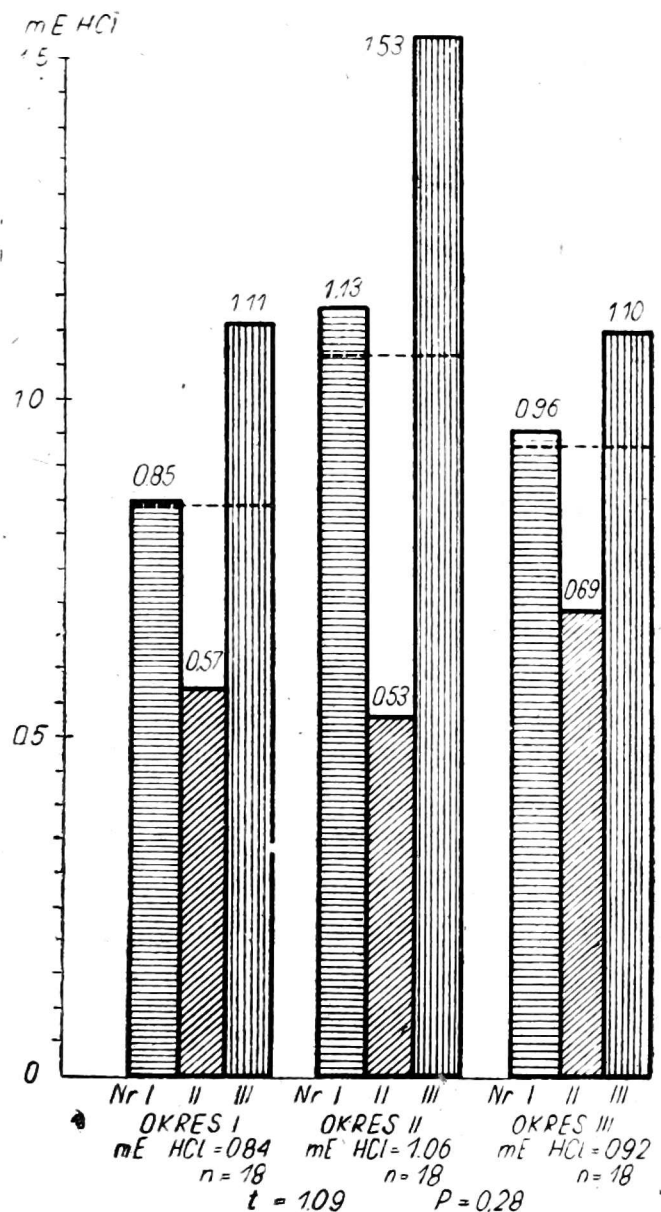
Dożołądkowe podanie żółci 3 psom w I okresie potrójnie-histaminowego doświadczenia każdemu sześciokrotnie, wywoływało obfitsze wydzielanie wynoszące średnio 0,92 mE, w porównaniu do kontrolnych okresów II i III, przeciętnie równych 0,78 mE HCl (ryc. 1). Słupki w tej i w następnych rycinach oznaczają średnie wartości dla poszczególnych psów (N. I, II, III), poziome linie — średnią dla wszystkich psów w każdym okresie. Głównie zwiększoną okazywała się objętość soku żołądkowego, a w mniejszym stopniu kwasota. Analiza statystyczna z uwzględnieniem wzorcowych błędów i wskaźnika różnicy istotnej (*t*) między trzema okresami kontrolnymi a trzema okresami z dożołądkowym podawaniem żółci nie wykazała dla tych doświadczeń zmian statystycznie ważnych; *t* również było 1,03, co wskazuje, że przeszło 30% takich wyników otrzymać można na drodze przypadku. Nie jest wyłączone że w okresie II, a częściowo i w III, utrzymywał się nadal pobudzający wpływ żółci na wydzielanie żołądkowe, a więc te dwa okresy przy stosowaniu żółci w okresie I nie mogą być uważane za właściwe okresy kontrolne.

Siła peptyczna soku żołądkowego została zmniejszona ze średniej obu okresów kontrolnych, wynoszącej 11,76 jednostek, na średnią okresu po podaniu żółci, wynoszącą 8,35 jednostek, czyli o 29%.

Wprowadzając żółć w okresie II i biorąc za kontrolne okresy I i III, (ryciny 2 i 3) otrzymaliśmy w 18 doświadczeniach średnie powiększenie ilości kwasu solnego z 0,88 mE na 1,06 mE. I tu zmiana nie była doniosła, gdyż  $t=1,09$ . Między okresem kontrolnym I i właściwym doświadczeniem różnica wypadła nieco większą (1,06 wobec 0,84 mE), co przemawiać może za tym, że wzmożenie wydzielania w następstwie wprowadzenia żółci utrzymywało się przez okres III. Dlatego wydawało się wskazanym w tej serii obliczyć statystycznie tylko różnicę między okresem I kontrolnym i II. W wyniku okazało się, że  $t$  wyniosło 1,21, co przemawia za przypadko-



Ryc. 1. Żółć dożołądkowo w I okresie potrójnie — histaminowego doświadczenia



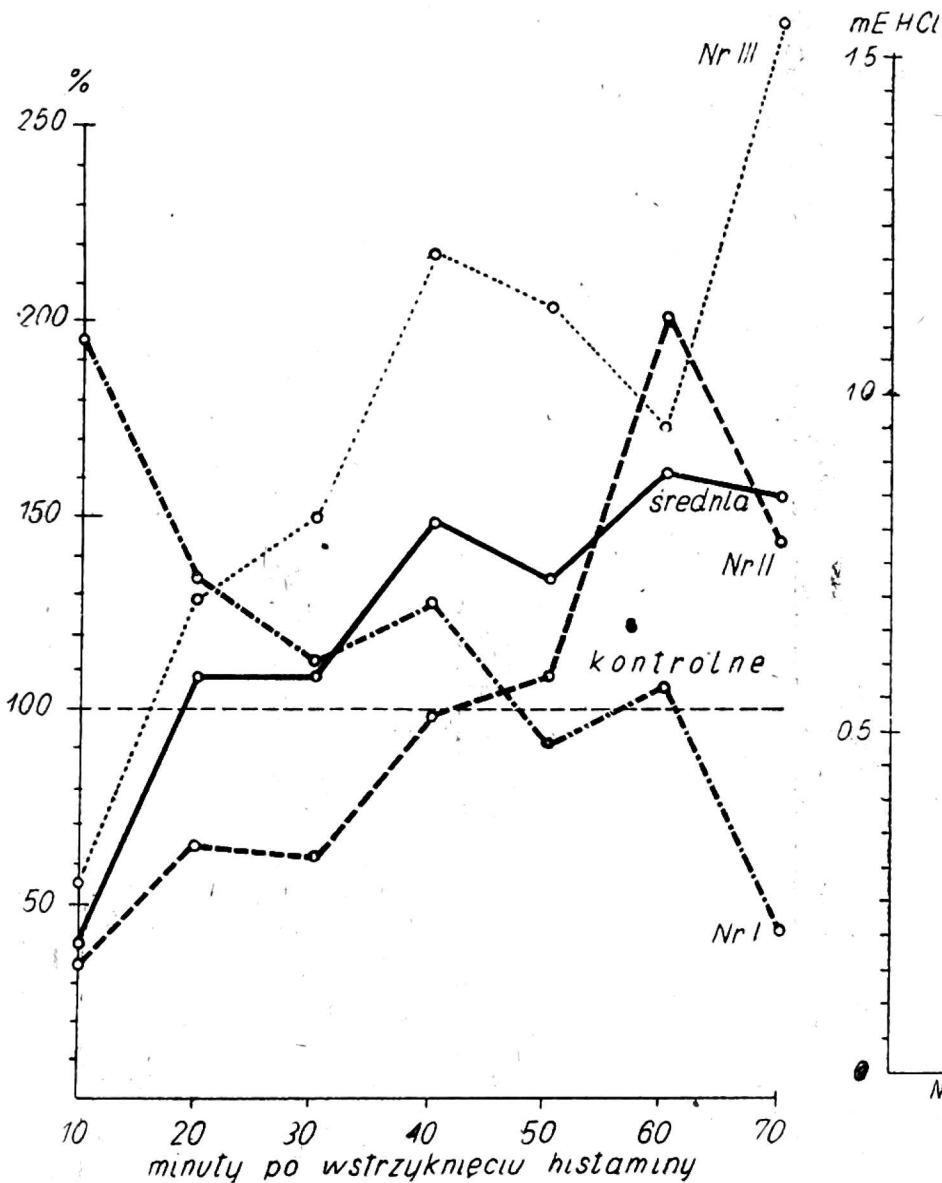
Ryc. 2. Żółć dożołądkowo w II okresie potrójnie — histaminowego doświadczenia

wością 20 i kilku %. Siła peptyczna też nie wykazywała w tej serii doświadczeń różnic istotnych.

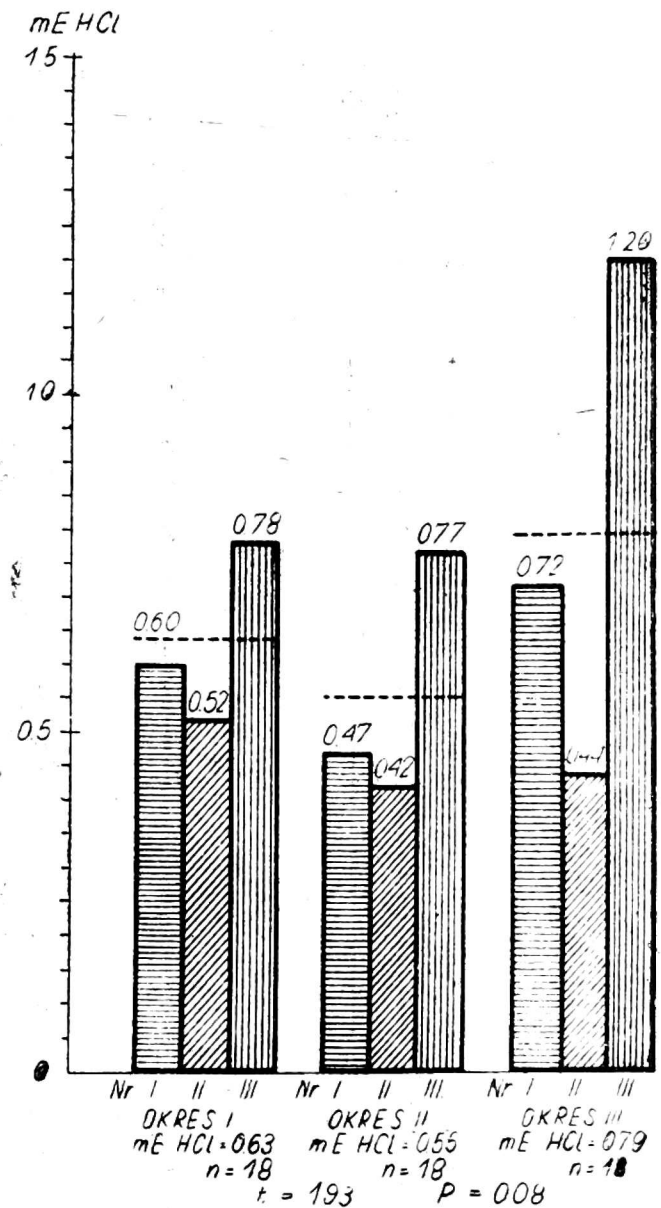
Stosując żółć w okresie III (ryc. 4) 18 razy, można było bez zastrzeżeń przyjąć średnią obu pierwszych okresów, czyli średnią z 36 próbek soku żołądkowego, za kontrolną. Wyniosła ona 0,59 mE wobec 0,79 mE HCl po wprowadzeniu żółci dożołądkowo, nastąpiło więc 34% powiększenie wydzielania. I tu wzmożenie dotyczyło bardziej objętości niż kwasoty soku żołądkowego. Obliczenie błędów wzorcowych wykazało dla  $t$  wartość 1,93, co przemawia za prawdopodobieństwem tylko 8 przypadkowych wyników na 100 podobnych doświadczeń. Siła trawienia w okresie podawania żółci

była średnio o 26% mniejsza od przeciętnej wspólnej dla obu okresów kontrolnych (10,43 wobec 14,15).

Porównanie średniej kwasoty wszystkich 54 próbek, w których wprowadzono żółć dożoładkowo w różnych okresach, ze średnią 108 kontrolnych dało wartości 0,92 mE wobec 0,75 mE, czyli 23% wzmożenie wydzielania pod wpływem żółci. Błąd wzorcowy wynosił 0,07, dla prób zaś kontrolnych — 0,039, skąd  $t=2,1$ , co przy tej ilości badań przemawia za przypadkowością tylko 3—4% (tabela I).



Ryc. 3. Żółć dożoładkowo w II okresie potrójnie histaminowego doświadczenia



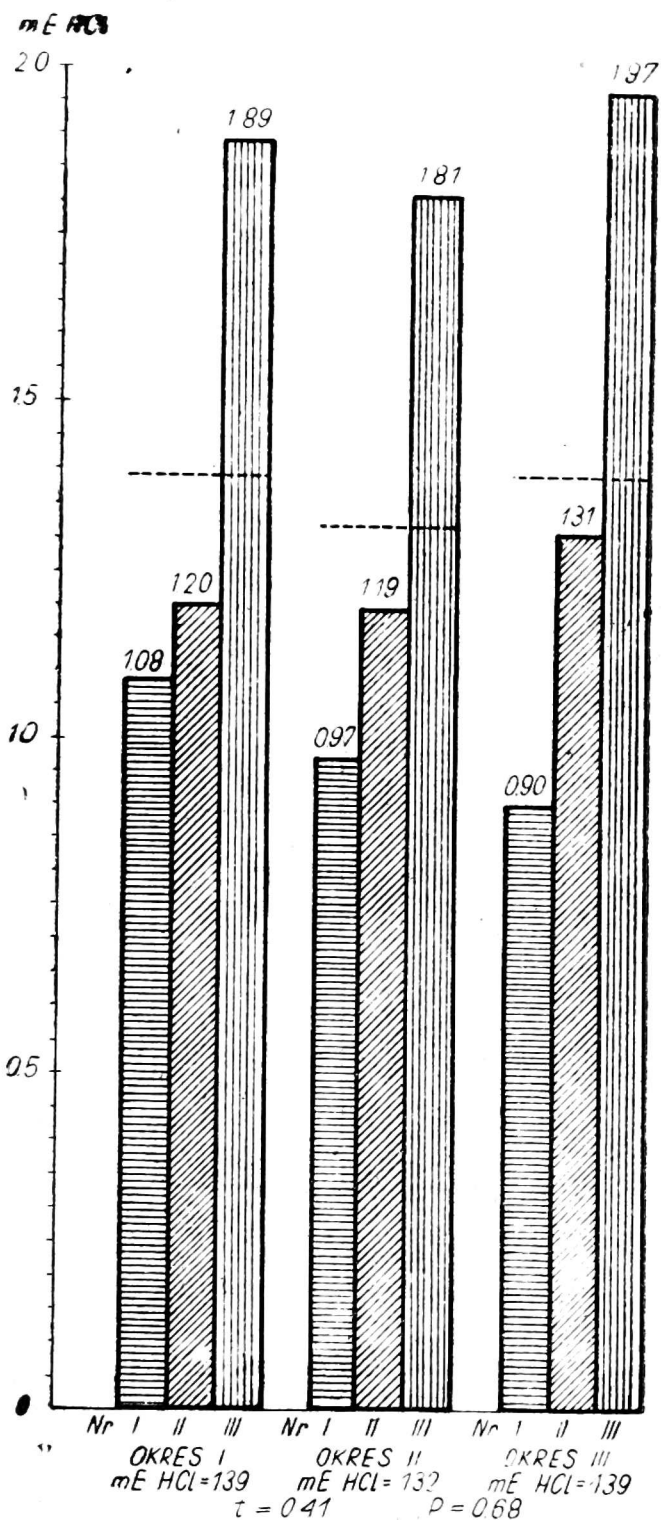
Ryc. 4. Żółć dożoładkowo w III okresie potrójnie — histaminowego doświadczenia

Tabela I

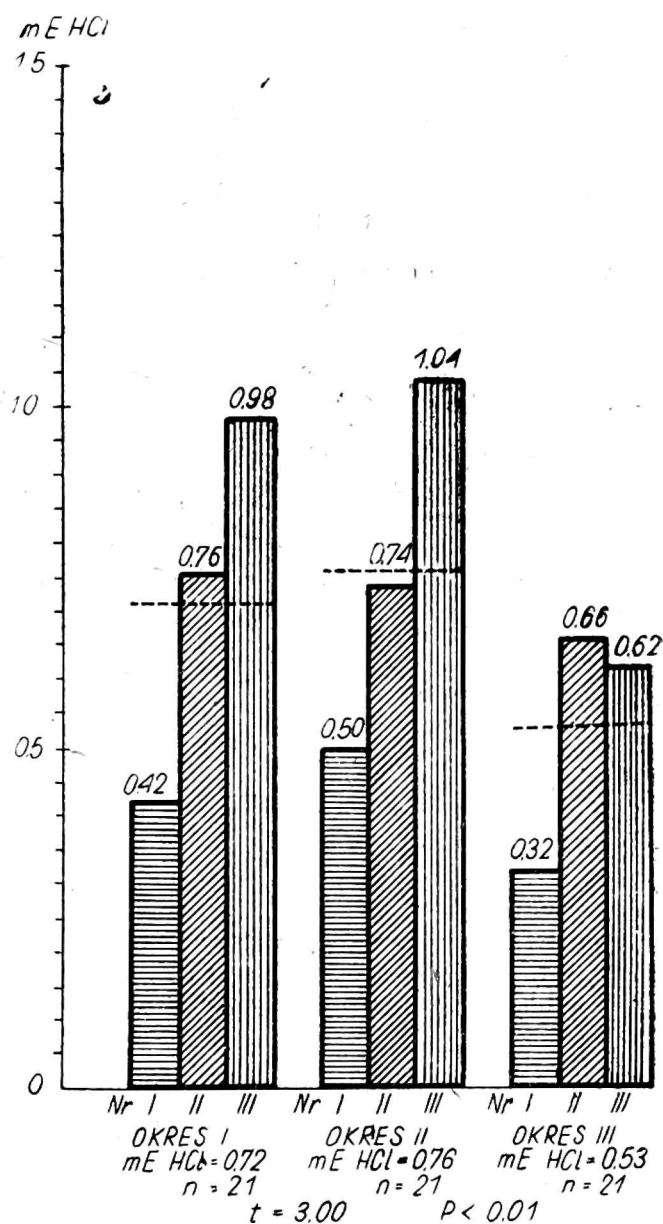
Wprowadzanie żółci do żołądka w różnych okresach potrójno-histaminowego doświadczenia

Histamina	Histamina + żółć
mE = 0.75	mE = 0.92
$s_1 = \frac{\sigma}{\sqrt{n}} = 0.04$	$s_2 = \frac{\sigma}{\sqrt{n}} = 0.07$
$n_1 = 108$	$n_2 = 54$
$s_D = \sqrt{s_1^2 + s_2^2} = 0.08$	
$t = \frac{0.17}{0.08} = 2.125$	
$P = 0.036$	

Jeszcze bardziej przekonujące wyniki otrzymuje się, jeśli z wyżej wymienionych powodów przyjąć za kontrolny tylko I okres przy stosowaniu żółci dożołądkowo w okresie II oraz okresy I i II przy wprowadzeniu żółci dożołądkowo w okresie III, wtenczas  $t$  wyniosło 2,89, co odpowiada prawdopodobieństwu przypadkowemu mniejszemu niż 1%.



Ryc. 5 Potrójnie — histaminowe doświadczenia kontrolne



Ryc. 6. Żółć dożylnie w III okresie potrójnie — histaminowego doświadczenia

Na podstawie tych obliczeń wnioskować można, że żółć dostająca się do żołądka ma pewien, choć niezbyt znaczny, wpływ pobudzający na wydzielanie żołądkowe, o wiele wyraźniejszy jednak aniżeli woda. Podawanie bowiem letniej wody sondą żołądkową w III okresie stosowania histaminy dało wyniki nie wybiegające poza granice normalnych wahań, u jednego psa średnia z trzech doświadczeń była identyczna w okresie drugim i trzecim, u drugiego różniła się o 6%, u trzeciego różnica między pierwszym i trzecim okresem nie przewyższała 5%.

Zastosowanie atropiny po dożoładkowym wprowadzeniu żółci znosiło wpływ pobudzający, co przemawia za tym, że utrzymanie wrażliwych zakończeń nerwowych potrzebne jest dla uwydatnienia wpływu żółci. Również siła trawienia po histaminie, atropinie i żółci była zbliżona do normy. Wydaje się rzeczą prawdopodobną, że czynnik nerwowy bierze udział w pobudzeniu wydzielania, spowodowanego przedostaniem się żółci do żołądka, co zgodne jest ze spostrzeżeniem, że pobudzenie to bardziej uwydatnia się na psach z woreczkami Pawłowa niż na psach z żołądeczkami Heidenhaina.

W doświadczeniach kontrolnych z samym tylko wprowadzeniem histaminy 3 razy dziennie — średnie mE HCl z 24 próbek soku żołądkowego były prawie identyczne we wszystkich 3 okresach (1,39, 1,32, 1,39), a t między średnią okresów I i III a okresem II wyniosło 0,41 (ryc. 5).

### Wpływ śródzylnego wprowadzania żółci na czynność wydzielniczą żołądka.

Z poprzednich doświadczeń jednego z nas wynikało, że żółć ze strony jelita nie wykazuje pobudzającego wpływu na wydzielanie żołądkowe (13), co potwierdzone zostało przez *Beamera, Friedmana* i wsp., można było wnioskować nawet o pewnym hamującym działaniu. Ponieważ jednak z drugiej strony szereg badań eksperymentalnych przemawiał za większą skłonnością do wrzodów trawiennych w następstwie zatkania dróg żółciowych, to wydawało się wskazanym zbadać wpływ żółci zastosowanej śródzylnie na objętość, kwaśność i siłę trawienną soku żołądkowego.

### METODYKA

Postępując się metodą wyżej opisanych potrójnie — histaminowych doświadczeń uważaliśmy za najodpowiedniejsze wprowadzenie żółci w okresie III, gdyż tylko wtenczas obydwa pozostałe okresy (I i II) uważać można za właściwe kontrolne.

W drugiej serii tych doświadczeń stosowaliśmy metodę wielokrotnie powtarzanego wstrzykiwania histaminy podskórnie co 10 minut po 0,02 mg/kg w przeciągu 6 godzin, wprowadzając żółć najczęściej w końcu 3 godziny od rozpoczęcia wstrzykiwań histaminy. Pierwsza godzina była zwykle okresem stopniowo wzrastającego wydzielania; w czasie 2 następnych godzin ilość soku żołądkowego utrzymywała się na stałym poziomie, a więc ten 2-godzinny okres można było przyjąć za kontrolny. Wyniki uzyskiwane w godzinach 4, 5, i 6, porównywało się do otrzymywanych w godzinie 2 i 3. Dla oznaczania siły peptycznej rozcieńczało się w tych doświadczeniach sok żołądkowy 16-krotnie  $\frac{n}{20}$  HCl.

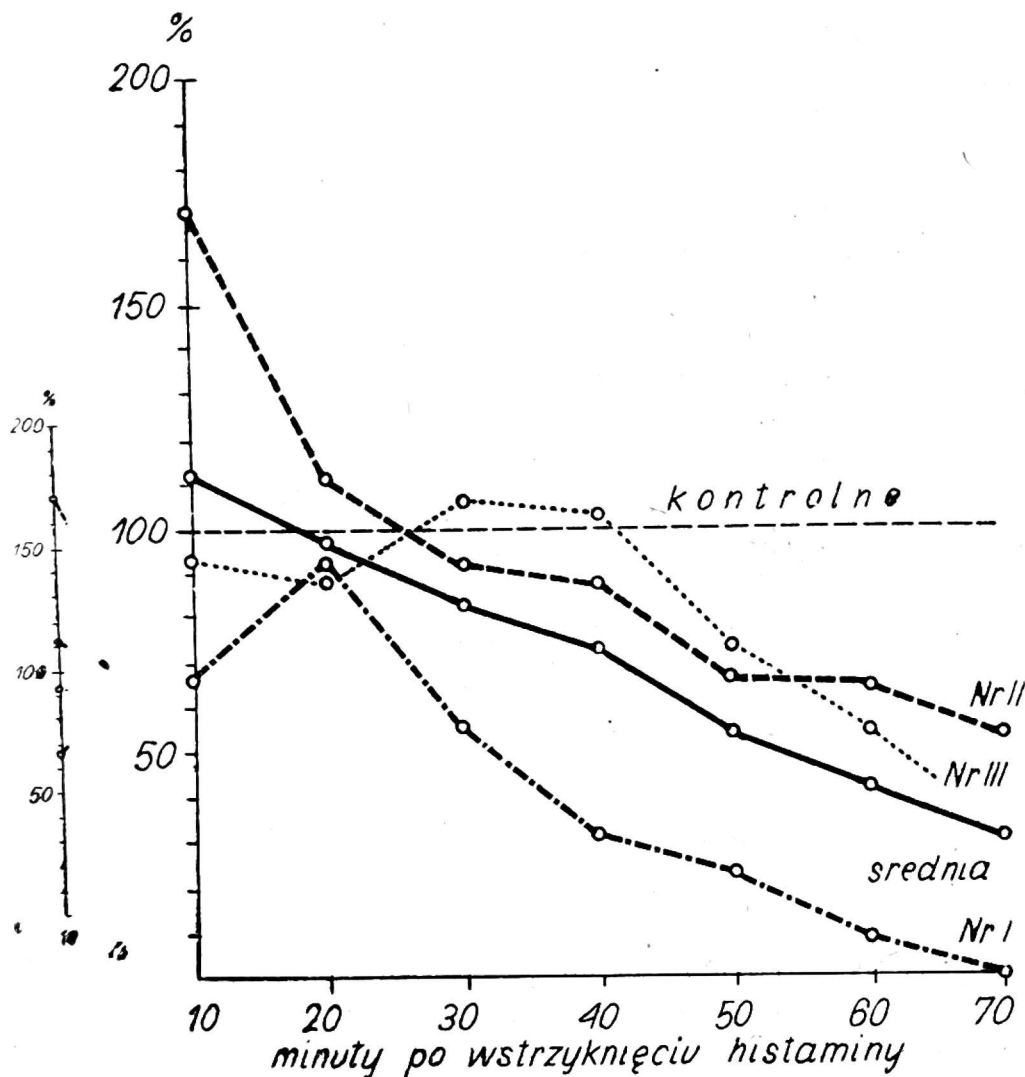
W niektórych doświadczeniach stosowano zamiast roztworów żółci suszonej w próżni (*desicol*) świeżo uzyskaną żółć bydlęcą, zagęszczoną przez ogrzewanie.

### WYNIKI

Ryciny 6 i 7 przedstawiają wyniki 21 doświadczeń potrójnie-histaminowych na 3 psach. Całkowita ilość kwasu solnego zmniejszona była u psa Nr 1 w okresie III w porównaniu z okresem II z 0,43 mE na 0,32 mE, czyli o 36%, u psa Nr 2 — z 0,74 mE na 0,66 mE, tj. o 11%; u psa Nr 3 — z 1,04 mE na 0,62 mE, czyli o 40%, podczas gdy średnie okresów kontrolnych u każdego z tych 3 psów różniły się o 14%, 3% i 6%. Biorąc zaś średnią obu okresów kontrolnych u wszystkich 3 psów jako porównawczą dla doświadczeń z żółcią w okresie III, otrzymuje się

0,74 mE wobec 0,53 mE HCl, a więc 26% zahamowanie w następstwie wprowadzenia żółci. Z analizy statystycznej wynika, że  $t$  wynosi 3,00, skąd  $P$  jest  $< 0,01$ , czyli że prawdopodobieństwo rezultatów uzyskanych na drodze przypadku nie przekracza 1%. Obliczając zaś  $t$  oddzielnie dla psa Nr 3 otrzymuje się je równe 3,28, co przy  $n = 7$  daje dla  $P$  wartość około 0,015.

Siła peptyczna po wprowadzeniu żółci w okresie 3 w większości doświadczeń okazywała się wyższą niż w okresach kontrolnych. Nie można



Ryc. 7. Żółć dożylnie w III okresie potrójnie — histaminowego doświadczenia

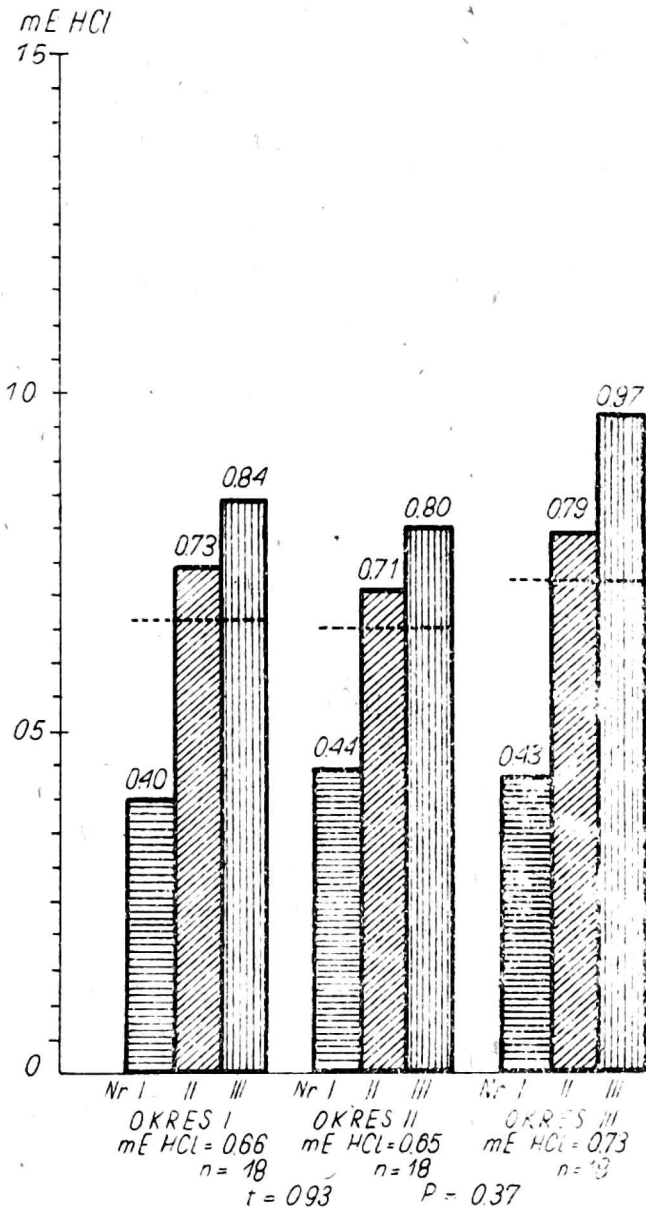
jednak bez zastrzeżeń przyjąć jej wzrostu jako następstwa wpływu żółci, ponieważ w 3. okresie, gdy służył on jako kontrolny, siła trawienna bywała nieraz również wyższa niż w okresach pozostałych.

Wprowadzenie dożołądkowe żółci wieprzowej przegotowanej było najczęściej bez wpływu na wydzielania zarówno kwasu jak i pepsyny, zniszczenie więc pewnych ciał ciepłochwiejnych w żółci znosiło jej wpływ hamujący na wydzielanie żołądkowe. Obserwacja ta zgodna jest ze spostrzeżeniami Brahmery co do obecności termolabilnych składników w żółci, zakomunikowanymi nam w dyskusji na XVIII Międzynarodowym Zjeździe Fizjologów. Natomiast wstrzykiwanie dożylnie w III okresie żółci 3-krotnie zagęszczonej w temperaturze poniżej 60° doprowadziło do obniżenia wydzielania żołądkowego w 8 doświadczeniach, średnio o 39%, a więc podobnie jak stosowanie roztworów żółci sproszkowanej.

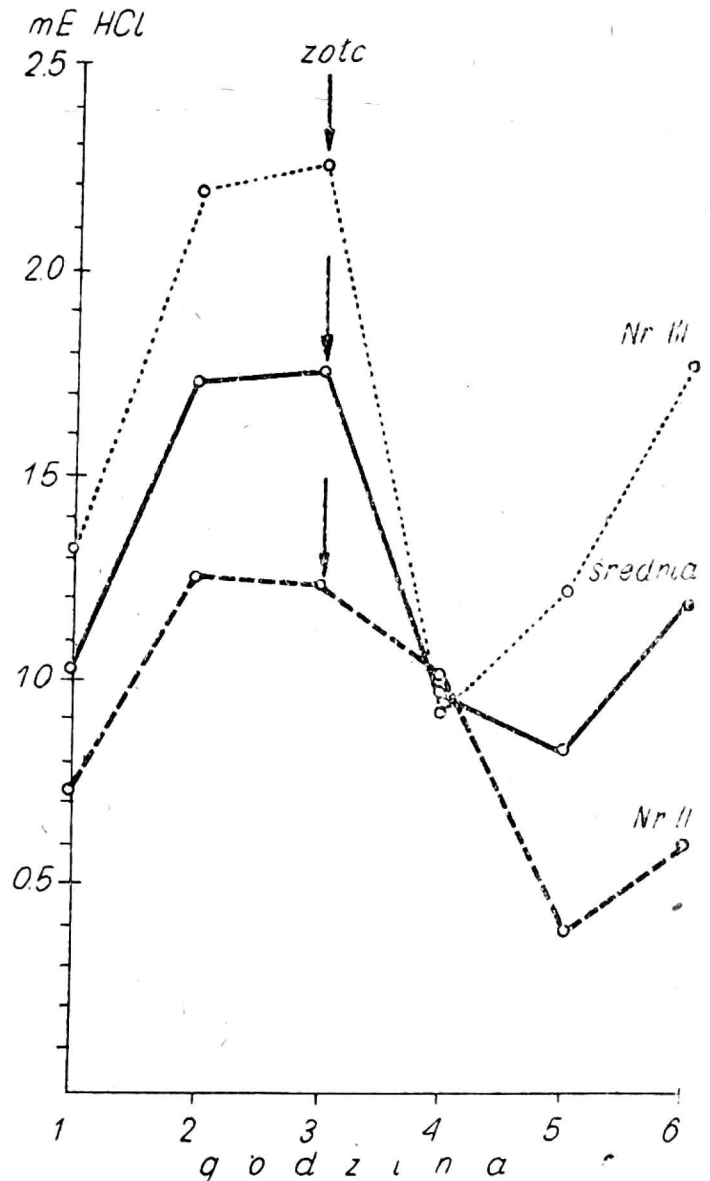


Kilkakrotnie wprowadzono dożylnie żółć fizjologiczną w III okresie. Nie było wtenczas żadnej zdecydowanej różnicy między wydzielaniem w okresie III i w okresach pozostałych (ryc. 8).

Stosując metodę powtarzanych co 10 minut wstrzykiwań histaminy w ciągu 6 godzin podskórnie i wprowadzając dożylnie żółć w końcu godziny 3, otrzymaliśmy (ryc. 9) zmniejszenie ilości soku żołądkowego u jednego psa o 52%, u innego o 58%. W obu poprzedzających godzinach,



Ryc. 8. Płyn fizjologiczny dożylnie w III okresie potrójnie — histaminowego doświadczenia



Ryc. 9. Żółć dożylnie w końcu trzeciej godziny wprowadzenia histaminy co 10 minut

tj. w 2. i 3, od początku wstrzykiwań histaminy, różnice nie przewyższały 3%; ten 2-godzinny okres można więc było bez zastrzeżeń przyjąć za kontrolny. Siła trawienna wzmożona była po zastosowaniu żółci do 49,5%. Wymiotów ani defekacji u żadnego z psów nie obserwowano, podwyższenie temperatury nie przewyższało 1°. Przypadków, w których występowały powyższe objawy, nie zaliczano do rzędu doświadczeń miarodajnych. Natężenie ich było wskaźnikiem toksyczności wstrzykiwanej żółci.

Zastosowanie atropiny w pierwszej godzinie wielokrotnego wstrzykiwania histaminy nie zapobiegało hamującemu działaniu dożylnie wprowadzonej żółci na wydzielanie żołądkowe w przeciwieństwie do doświadczeń z dożołądkowym wlewaniem żółci, w których atropina znosiła pobudzający wpływ.

Zółć wieprzowa przegotowana, w przeciwieństwie do roztworów żółci suszonej, i w tych doświadczeniach nie wywierała wyraźnego wpływu na czynność wydzielniczą żołądka. Gdy następnie zastosowaliśmy dożylnie żółć zgęszczoną, ale nie przegotowaną, zwracając uwagę, aby przy zagęszczaniu temperatura nie podnosiła się powyżej 60°, to działanie było takie samo, jak roztworów żółci suszonej. Wprowadzona dożylnie świeża żółć 3-krotnie zgęszczona odpowiadała 0,5 — 2 g. suchej wagi, objętościowo wynosiła 5—10 ml. Używaliśmy też żółć wołową i cielęcą obok wieprzowej, przy czym nie dało się zauważyć różnic gatunkowych.

Kilka doświadczeń z zastosowaniem dożylnie soli kwasów żółciowych dało wyniki podobne do wyżej opisanych z żółcią, wywołując obniżenie wydzielania żołądkowego.

Doświadczenia powyższe wskazują, że jednorazowe wprowadzenie żółci do obiegu krwi zmniejsza wydzielanie żołądkowe.

### DYSKUSJA

W związku ze spostrzeganym często przez klinicystów zjawiskiem przechodzenia żółci z jelit do żołądka, czyli jej regurgitacją, wskazane było zbadanie, czy zmienia ona wydzielanie żołądkowe. Stwierdzenie zdecydowanego wpływu żółci na objętość i kwasotę soku żołądkowego mogłoby tłumaczyć niektóre zaburzenia funkcji żołądka przy bardzo obfitym wydaniu żółci do jelit lub przy zastoju w drogach żółciowych. Doświadczenia wykonane na psach z woreczkami żołądkowymi według *Heidenhaina* wykazały, że w razie obecności żółci w żołądku dochodzi do pewnego (przy większej liczbie doświadczeń nawet statystycznie doniosłego) wzmożenia objętości wydzielanego soku i jego kwasoty, przy czym zmiana objętościowa przeważa nad jakościową. Ponieważ atropina znosiła wpływ pobudzający to prawdopodobnie czynnik nerwowy bierze udział w powstawaniu tej reakcji. Jednocześnie ze zwiększeniem kwasoty maleje nieco siła trawienna soku żołądkowego.

Regurgitacja powstawać może przy każdym obłitszym wpływie żółci do jelita, przy wzmożeniu tonusu dwunastnicy i zmniejszeniu napięcia ścian żołądka. Badania ostatnich dziesiątków lat nie potwierdzają dawniejszego zapatrywania, jakoby odźwiernik miał być przeważnie zamknięty i otwierał się tylko okresowo w czasie przejścia miazgi pokarmowej. *Alvarez* podkiesła, że często odźwiernik bywa szeroko otwarty przy pustym żołądku. Za pomocą gastrokopii obserwować można rytmiczne skurcze. Z wykresów *Quigley* i *Meschan'a* wynika, że odźwiernik kurczy się zwykle bezpośrednio przed skurczem opuszki dwunastniczej. Odnosi się wrażenie, że skurcz jego więcej zapobiega regurgitacji niż uchodzeniu pokarmu z żołądka. Znacznie dłużej trwa rozluźnienie odźwiernika niż jego skurcz, zawartość dwunastnicy tylko okresowo nie może przedostawać się do żołądka. Regurgitacja zmniejsza niezawodnie kwaśność treści pokarmowej pod koniec jej przebywania w żołądku. Według dzisiejszych poglądów *Alvarez*a zubożenie takie jest korzystne dla zapobiegania wrzodom trawiennym, a uszkodzenie tego mechanizmu może sprzyjać ich powstawaniu. Normalnie więc żółć dostająca się do żołądka obniża już tam kwaśność miazgi pokarmowej, która przechodząc do dwunastnicy zagrażać może w mniejszym stopniu całości jej błony śluzowej. Częstość występowania wrzodów dwunastniczych maleje. Jednocześnie jednak przedłużone zostaje wydzielanie kwaśnego soku żołądkowego i tym samym trawienie żołądkowe.

Nie jest dotychczas wyjaśnione, jakie ruchy jelita wywołują regurgitację — czy odcinkowe, czy antyperystaltyczne. Najczęściej dochodzi do niej po spożyciu tłuszczów, może dlatego, że tonus mięśniatury żołądka wtenczas zmniejsza się. *Mecray* 1941, dając kotom mieszaninę pożywienia z borem, nie obserwował nigdy ruchów antyperystaltycznych. Według *Ivy'ego*, fale biegną jednak zwykle od miejsca pobudzenia jelita w 2 kierunkach, np. zadrażnienie przetoki *Thiry'ego* wywołuje zarówno defekację, jak i wymioty, w następstwie zaś lewatywy nieraz żółć przechodzi do żołądka.

Ponieważ żółć wydalana do jelita zostaje częściowo wchłonięta do krwi i pewna mała jej ilość nie przedostająca się z powrotem przez komórki wątroby do dróg żółciowych znaleźć się może w normalnych warunkach okresowo w ogólnym obiegu krwi, wskazane było zbadanie, jaki wpływ na wydzielanie żołądkowe wywiera żółć wprowadzona dożylnie. Niektóre bowiem doświadczenia z podwiązywaniem dróg żółciowych i powstającą w ich następstwie cholemią wskazywały na zmniejszenie wtenczas odporności błony śluzowej żołądka i dwunastnicy.

Okazało się, że zarówno roztwór sproszkowanej żółci w soli fizjologicznej, jak i zgęszczona, lecz nie ogrzana powyżej 30° żółć naturalna w ilościach, które nie wywołują zjawisk toksycznych, działa hamująco na objętość wydzielanego soku żołądkowego i na jego kwasotę. *Atropina* nie zmieniała tego wpływu.

Jednorazowe więc wprowadzenie żółci do krwi zmniejszało wydzielanie soku żołądkowego. Czy stała cholemia wpływa inaczej, wykazać mogą tylko dalsze badania.

Siła peptyczna wykazuje najczęściej znaczny wzrost w próbkach soku zbieranych z żołądeczków po śródżylnym wprowadzeniu żółci. Lecz i przy długo trwającym stosowaniu samej tylko histaminy dochodzi w okresie późniejszym często do powiększenia siły trawiennej soku żołądkowego. Jeśli przyjąć zgodnie z *Lindem*, że pepsyna wydziela się ciągle niezależnie od wprowadzonej histaminy, natomiast w związku z produkowaną wciąż acetylocholiną, to powiększenie stężenia pepsyny w próbkach o mniejszej objętości soku byłoby całkiem zrozumiałe. Żółć, hamująca wydzielanie soku po histaminie, mogłaby być bez wpływu na ciągłą produkcję pepsyny. Jeśli zaś przyjąć, za *Bucher* i *Ivy*, że histamina pobudza tworzenie pepsyny, gdyż komórki główne mogą być jeszcze dalekie od wyczerpania w okresie zmniejszonego wydzielania z komórek okładzinowych, to należy sądzić na podstawie porównania doświadczeń właściwych z żółcią i kontrolnych, że żółć wzmaga nieco pobudzający wpływ histaminy na wytwarzanie pepsyny. Obecnie nasze doświadczenia nie pozwalają wyciągnąć wniosków co do tego, który z tych poglądów jest słuszny.

Obserwując wpływ różnych czynników na wydzielania żołądkowe trzeba mieć zawsze na uwadze, jak słusznie podkreśla *Grossman*, czy nie zawierają one substancji pirogennych, hamujących wydzielanie żołądkowe. Podwyższenie ciepłoty zwierzęcia przez wstrzyknięcie szczepionki bakterii ropnych (*Delbeccin*) wywoływało obniżenie wydzielania z woreczków *Heidenhaina*, o ile wzrost temperatury był większy od 1°. Jednak podwyższenie ciepłoty po wprowadzeniu używanych przez nas dawek żółci było tylko bardzo nieznaczne, nie przewyższające 1°, albo nie było go wcale, nie ma więc podstaw do przypuszczania, że osłabienie wydzielania żołądkowego wywołane było w naszych doświadczeniach hiperpireksją.

## WNIOSKI

1. Przechodzenie żółci do żołądka działa pobudzająco na wydzielanie żołądkowe. Obok zubożenia treści przyczyniać się ono może do dłuższej trwającej hipersekrecji.

2. Żółć wprowadzona do krążenia zmniejsza objętość i kwasotę soku żołądkowego.

Я. Каульберш и Р. Бильски

## ВНУТРИЖЕЛУДОЧНОЕ И ВНУТРИВЕННОЕ ВВЕДЕНИЕ ЖЕЛЧИ И ЖЕЛУДОЧНАЯ СЕКРЕЦИЯ

### Содержание

В нижеизложенных исследованиях мы пользовались собаками с желудочками Гейденгайна, Павлова и с желудочными фистулами. Растворы сушеной желчи или сгущенную свежую желчь вводилось в большой желудок и внутривенно. Секреция из желудочка Павлова, вызванная инъекцией гистамина, увеличивалась после введения в большой желудок желчи. Сок выделяемый из желудочных фистул, оказывался в некоторых случаях очень обильным и кислым после внутривенного вливания желчи. Секреция из желудочков Гайденгайна давала результаты довольно противоречивые если контрольные опыты производились в другие дни, чем подлинные опыты с желчью. Но если производились в тот же день одно или два контрольные исследования, т. е. производились вдвойне или втройне-гистаминовые опыты, то можно было констатировать, что желчь введенная в большой желудок увеличивала объем желудочного сока, влияя в менее значительной степени на его кислотность. Средние миллиэквиваленты HCl были 16—27% выше чем в контрольных опытах. Атропин уничтожал это возбуждающее влияние. Пептическая сила уменьшалась в некоторых опытах, в других не изменялась.

Так как из некоторых предыдущих результатов можна было сделать вывод о тормозящем действии желчи на желудочную секрецию, то было показано изучить влияние желчи введенной внутривенно на объем, кислотность и переваривающую силу желудочного сока. Для этого проводилось два ряда опытов: в одних применялась тройная проба, в других же гистамин вводилось каждые 10 минут подкожно 0,02mg/kg в течение 5—6 часов, а инъекция желчи производилась в конце 3-го часа. Сравнивались результаты второго и третьего часа как контрольные — с полученными в 4-том, 5-том и 6-том часу. В первой серии растворы желчи вводилось 3-м собаком в 21 опытах. Внутривенно введение желчи вызывало у каждой собаки уменьшение общего количества HCl II — 36%, тогда как в контрольных опытах разница не превышала 3 — 13%.

В другой серии продукция HCl в 18 опытах на 2 собаках оказалась в среднем уменьшена на 52—58%, тогда как отклонения в 2-х контрольных периодах не превышали 3%. Переваривающая сила возрастала в последние часы на 49,5%.

Кипяченая желчь не оказывала тормозящего влияние на выделение HCl но концентрированная желчь при температуре ниже 60° оказывала такое же влияние как применявшиеся в этой работе растворы сушеной желчи.

Вышеизложенные опыты показывают, что желчь, введенная в кругообращение крови уменьшает объем и кислотность желудочного сока, тогда как склонение желчи в желудке имеет возбуждательное действие на желудочную секрецию. Применение атропина уничтожает это возбужденное влияние со стороны желудка составляя без изменения задерживающее влияние со стороны кровообращения.

J. Kaulbersz and R. Bilski

## THE EFFECT OF BILE APPLIED INTRAGASTRICALLY AND INTRAVENOUSLY ON GASTRIC SECRETION

### S u m m a r y

In this study dogs with Heidenhain pouches, Pavlov pouches and gastric fistulas were used. Dried bile in solution and concentrated fresh bile were introduced into the main stomach and intravenously. Administration into the main stomach induced an increased amount of gastric secretion from the Pavlov pouches after histamine injection. In dogs with gastric fistula the amount and acidity of gastric secretion was found to be exceedingly high in several instances following histamine injection and the introduction of bile into the stomach. Bile seemed to have little if any effect on the secretion from the Heidenhain pouches, when the control experiments were not performed on the same days as the experiment proper. Using one or two control tests on the same day, thus performing double and triple histamine experiments on one day, it was possible to ascertain that bile solution introduced into the main stomach evoked an increase of the volume of secretion, affecting to a lesser degree the acidity, also in Heidenhain pouch dogs. The average mE were 16—27% higher than those of the controls. Atropine nullified the stimulatory effect. The peptic power decrease in some experiments, but in others remained without change.

As some previous results justified the supposition that absorption of bile from the intestine produces a decrease in gastric secretory activity, it appeared to us interesting to investigate the influence of bile injected intravenously on the total output of HCl in mE and on the peptic power of the gastric juice. Two series of experiments were employed: one in which the triple histamine method was used, another in which repeated histamine injections of 0.02 mg/kg every 10 min. during a period of 5—6 hours were applied, and bile introduced at the end of the 3rd hour. A comparison of the total output of HCl in the second and third hours served as control.

In the first series bile solution was administered in 21 experiments on 3 dogs. The results showed that after intravenous administration of bile in the 3rd period of a triple histamine experiment the total HCl output was diminished in each of the dogs by 11—36%, whereas the differences between the first and second control periods were 3—13%.

In the second series the total output of HCl, taken as an average of 18 experiments on 2 dogs, was diminished by 52—58%, whereas the differences in the 2 control periods did not exceed 3%. The peptic power was increased up to 49.5%. Fresh bile concentrated in a temperature below 60° C acted approximately in the same way, but concentration by boiling destroyed its inhibitory power on gastric secretion.

The results from these experiments that bile introduced into the circulation decreases the volume and acidity of gastric juice, whereas bile acting from the stomach exerts a stimulating effect on gastric secretion. Atropine administration nullifies the excitatory influence from the stomach but does not change the inhibitory effect after bile administration.

### PIŚMIENNICTWO

1. Alvarez W. C.: An Introduction to Gastroenterology, New. York, 1948. — 2. Beamer W. D., Friedman M. H. F., Thomas J. E., Reh fuss M. E.: Federation Proceedings, vol. 3, 1944. — 3. Bogoras N.: Arch. für klinische Chirurgie, 134:42, 1925. — 4. Bollman J. L. i Mann F. C.: Arch. Surg., 24:126, 1932. — 5. Bołdyrew W. N.: Pflüger's Archiv. 121, 13, 1908. — 6. Bucher G., Ivy A. C., Gray J.: Amer. J. of Physiology, 132:698, 1941. — 7. Griffiths H. E.: Lancet, 207:203, 1924. — 8. Grossman M. I.: Physiological Reviews, 30 : 33, 1950. — 9. Hunter W.: Lancet, 1 : 81, 1890.

10. *Ivy A. C. and Mc. Ilvain G. B.*: Amer. J. of Physiol., 67:124, 1923. — 11. *Ivy, Grossman, Bachrach*: Peptic ulcer. Philadelphia 1950. — 12. *Iwanow W.*: Russkaja Klinika, 5:381, 1926. — 13. *Kaulbersz J. and Winfield James M.*: Feder Proceed., vol. 1, N. 1, 1942. — 14. *Kaulbersz and Bilski R.*: Feder. Proceed., vol. 8, N. 1, 1949. — 15. *Kaulbesz J. i Bilski R.*: Acta Physiol. Polon., vol. 1., suppl., str. 52, 1950. — 16. *Kaulbersz J. and Bilski R.*: Abstracts of Communications of the XVIII Intern. Physiological Congress, Copenhagen 1950. — 17. *Kim M. S. a. Ivy A. C.*: Journ. of Amer. Med. Assoc., 97:1511, 1931. — 18. *Linde*: Acta Physiol. Scand., vol. 21, supplement. 74, Uppsala 1950. — 19. *Loessl Johan*: D. Ztschr. f. Chir., 193:325, 1925.

20. *Manuitow A., Mitteil*: Grenzgebiete Med. und Chirurgie, 41, 733—750, 1930. — 21. *Mecray P. M. Jr.*: Amer. J. Digest. Diseases, 8:76, 1941. — 22. *Meschan I. and Quigley J. P.*: Amer. J. of Physiol., 121 : 350, 1938. — 23. *Meyer, Jacob and Ivy A. C.*: Arch. of internal Medicine, 34:129, 1924. — 24. *Orłowski W.*: Nauka o chorobach wewnętrznych, t. V, str. 236, 1949. — 25. *Selesnjew A. W.*: Arch. f. patholog. Anatomie, 280:405, 1931. — 26. *Simnitzki S.*: Berliner Klinische Wochenschrift, 38:1077, 1901. — 27. *Simnitzki S.*: Dysertacja, Petersburg, 1901. — 28. *Sullivan, Still and Carlson A. J.*: Amer. Journ. of Physiol. 89:34, 1929. — 29. *Terakado M.*: Bull. Nev. Med. Assoc. 25, N. 4a, 6, 1936. — 30. *De Vincentiis A.*: Arch. „de Vecchi“ per anat. patol., 2:628, 1940. — 31. *Winfield J. M. a. Kaulbersz J.*: Amer. J. of Physiol., 133:494, 1941. — 32. *Winfield J. M. a. Kaulbersz J.*: J. of Pharmacol. a. Exper. Ther., 76:97, 1942.

Otrzymano: 22. IX. 1953.