

# Die Nebenwirkung von Arsen- und Salizylpräparaten auf den gesunden Magen.

Von

**Bruno Leichtentritt.**

(Aus dem physiologischen Institut Hamburg.)  
(Der Redaktion zugegangen am 9. Dezember 1918.)

Der Arzt gibt Arzneimittel kranken Menschen, die Pharmakologie hat dagegen viele Jahre lang ihre Untersuchungen fast ausschließlich an gesunden Tieren angestellt. Erst in letzter Zeit ward es deutlich, daß man bei der Prüfung und Beurteilung von Arzneimitteln im Tierversuch experimentelle Pathologie treiben muß. Man muß bei Tieren erst den Krankheitszustand hervorrufen, bei dem das betreffende Heilmittel angewandt werden soll, und dann erst seine Wirkung erforschen. Eine Ausnahme macht der Einfluß von Arzneimitteln auf den Magen-Darmkanal, insofern sie auf andere kranke Organe des Körpers wirken sollen, nebenher aber den gesunden Magen und Darm treffen, weil sie ihn beim Einnehmen passieren müssen. Man spricht hier von Nebenwirkungen auf den gesunden Magen- und Darmkanal. Klocman<sup>1)</sup> hat 1912 an Duodenalfisteltieren die Einwirkung von salizylsaurem Natron, Antipyrin, Chinin, Arsen, Eisen und Digitalis bestimmt. Er fand, daß Salizylsäure, Eisen, Chinin und Digitalis die Menge der Verdauungssäfte stark herabsetzen, Antipyrin und Arsen sie stark vermehren. Antipyrin und Eisen hatten außerdem Einfluß auf die Gallenabscheidung, Eisen und Chinin bemerkenswerte Nachwirkung. Bei Arsen und Digitalis war die Gewöhnung sehr auffallend.

<sup>1)</sup> L. Klocman, Zeitschr. f. physiol. Chemie 80, 17 (1912).

Auf Vorschlag von Herrn Prof. Kestner habe ich die Klocmanschen Versuche mit gleicher Methodik fortgesetzt, und zwar von folgender Überlegung aus: Neben die alten bekannten Arzneimittel treten im Laufe der Zeit eine große Zahl von neuen Mitteln, die Abänderungen der älteren Mittel darstellen; zu ihrer Empfehlung wird angegeben, daß sie besser bekömmlich seien als die alten oder gewisser unangenehmer Nebenwirkungen entbehrten. Um festzustellen, wie weit ein Mittel diese Vorzüge tatsächlich aufweist, ist man bisher in der Regel nur auf recht unsichere Anhaltspunkte angewiesen. Durch Beobachtung der Fieberkurve, des Gewichts und anderer Symptome kann der Kliniker sich überzeugen, ob ein Arzneimittel wirkt oder nicht, für die Bekömmlichkeit oder Ertragbarkeit aber ist er in der Regel auf die Angaben der Patienten angewiesen, die natürlich subjektiv gefärbt sind. Es hat nicht an Stimmen gefehlt, die erklärten, es sei völlig gleichgültig, ob man einem Kranken die Solutio Fowleri, eine arsenhaltige Quelle oder ein organisches Arsenpräparat gäbe, ebenso seien alle die vielen Eisenpräparate im Grunde ganz unnütz oder hätten höchstens die Bedeutung, daß sie dem Arzt ermöglichen, bei länger dauernden Kuren abzuwechseln. Demgegenüber stellt die Methode der Untersuchung der Präparate an Duodenalfistelhunden zum ersten Male eine objektive Bestimmung der Nebenwirkungen vor.

Ich habe drei Gruppen von Stoffen untersucht:

1. Verschiedene Salizylpräparate, die sich wie das Aspirin ungemeiner Verbreitung und Beliebtheit erfreuen.
2. Verschiedene Arsenikpräparate.
3. Die Kombination von Eisen und Arsenik.

Nach Klocmans Feststellungen vermehrt Arsenik die Magensaftsekretion; Eisen vermindert sie. Bei einem bestimmten Mengenverhältnis war zu erwarten, daß sich ihre unerwünschte Nebenwirkung auf den Verdauungskanal gerade aufheben würde. Um die blutbildenden Organe oder das Nervensystem zu beeinflussen, gibt der Arzt häufig eine Kombination von Eisen und Arsenik.

Die Versuche sind im Sommersemester 1914 ausgeführt worden. Infolge des Krieges, der Prof. Kestner und mich im Heeresdienste festhielt, können sie erst heute veröffentlicht werden. Der Krieg hat auch den Abschluß der Versuche verhindert, sodaß sie, besonders die Salizylversuche, lückenhaft und unvollständig sind.

Die Versuche habe ich an Duodenalfistelhunden<sup>1)</sup> angestellt. Die Tiere trugen eine seitenständige Kanüle mit Einspritzvorrichtung im Duodenum. Bei geschlossener Kanüle war die Verdauung ganz normal. Bei offener fiel und floß alles heraus, was die Fistelstelle passierte; dieses wurde durch ein Drahtnetz filtriert, gemessen und sofort abwärts wieder dem Darm zugeführt. Die Fisteln lagen so, daß außer dem Mageninhalt auch Pankreassaft und Galle sich völlig nach außen entleerten. Durch die Einspritzung sind alle Einflüsse auf die Verdauungsdrüsen erhalten; dabei gelingt es, die Zeit der Magen- und Duodenalverdauung und vor allem die absolute Menge der Verdauungssekrete zu bestimmen. Etwaige Abweichungen in der Absonderung eines der Sekrete lassen sich sofort erkennen, ebenso die gute oder schlechte Verdauung der Nahrung. Das leistet keine andere Methode. Das Röntgenverfahren läßt erstens nur die Motilität erkennen, und zweitens beeinflußt Wismut an sich die Motilität<sup>2)</sup>; das Röntgenverfahren ist daher bei pharmakologischen Versuchen unverwertbar. Ferner hat Klocman gezeigt, daß die Untersuchung des Mageninhalts nicht genügt, um Abweichungen in der Sekretion zu erkennen.

Die Tiere bekamen das zu prüfende Mittel bei festen Substanzen mit Fleisch, bei flüssigen mit Milch. Die Fleischmenge betrug 70 g, die Milchmenge 100 ccm, zur Hälfte mit Wasser verdünnt. Es ist zweckmäßig, Festes und Flüssiges zu geben,

---

<sup>1)</sup> Außer Klocman vgl. zur Methodik: O. Cohnheim in Abderhaldens Biochem. Arbeitsmethoden. Ergänzungsband. — Ferner E. Thomsen, Zeitschr. f. physiol. Chemie 84, 425 (1913). — O. Wolfberg, ebenda, 91, 344 (1914).

<sup>2)</sup> F. Best u. O. Cohnheim, Münchener Med. Wochenschr. 1911, Nr 51.

weil sich Flüssigkeiten und feste Stoffe im Magen verschieden verhalten können. Klocman hatte das Probefrühstück verfüttert, 400 ccm Wasser mit etwas Milch und 50 g Brot, in das Wasser eingebrockt. Ich bin zu Milch und Fleisch übergegangen, weil bei den größeren Sekretmengen größere Ausschläge zu erwarten waren. Doch zeigen die Ergebnisse, daß das schwerlich ein Vorteil gewesen ist. Erstens sind die Versuche reichlich lang gewesen und zweitens scheint grade die stärkere Sekretion die Unterschiede zu verwischen und nicht herauszuarbeiten (s. u.).

Vergleichende Versuche dürfen nur an einem und demselben Hunde gemacht werden, da verschiedene, zumal verschieden große Hunde erhebliche Unterschiede zeigen können. Zwischen die Versuchstage müssen längere Ruhepausen eingeschaltet werden, da die Nachwirkung mancher Stoffe überraschend groß ist, zumal bei Stoffen, wie den Schwermetallen oder der Salizylsäure, die in den Verdauungskanal ausgeschieden werden und so einen intermediären Kreislauf durchmachen. Auch ist es nötig, öfter Normalversuche einzuschalten. Bei einem meiner Hunde stellte sich, nachdem er zu einer größeren Zahl von pharmakologischen Versuchen gedient hatte, heraus, daß seine Normalsekretion erheblich verändert war, vielleicht infolge der verschiedenen Stoffe, die er bekommen hatte. Es blieb nichts übrig, als alle Versuche der Zwischenzeit zu verwerfen.

Ich gebe im Folgenden nur die Gesamtmenge der Verdauungssäfte und die Dauer bis zur Magenleere wieder. Die graphische Darstellung, deren sich Klocman, Wolfsberg und Thomsen bedienten, ergab hier keine weitere Aufklärung.

### 1. Salizylpräparate.

0,5 g salizylsaures Natron setzte in Klocmans Versuchen die Sekretmenge von 301 und 281 ccm auf 160 und 147 ccm herab, bei einem anderen Versuchstier von 367 auf 186 ccm. Meine Ergebnisse enthält folgende

Tabelle I.

Hund Pascha

normal . . . . .	345 ccm	5 Std.	3 Min.
normal . . . . .	296 "	4 "	17 "
0,5 g Aspirin . . . . .	420 "	4 "	10 "
0,5 g Aspirin . . . . .	435 "	3 "	57 "
0,5 g Aspirin . . . . .	457 "	4 "	37 "
0,5 g Natr. salicylicum . . . . .	436 "	3 "	56 "
0,5 g Salol . . . . .	525 "	4 "	19 "

Im Gegensatz zum Probefrühstück wurde die Sekretion auf Fleisch durch salizylsaures Natron vermehrt. Bei Fleisch kommt zu der psychischen Sekretion die Hormonsekretion hinzu; es ist durchaus möglich, daß beide verschieden beeinflußt werden. Bei Morphinum hat sich herausgestellt, daß die Beeinflussung der Magensaftsekretion verschieden ist, je nachdem das Morphinum auf einen stark tätigen oder ruhenden Magen traf<sup>1)</sup>. Daß das salizylsaure Natron bei dem Probefrühstück die Sekretion stärker stört als beim Genuß von Fleisch und Milch, hat vermutlich die Vorschrift entstehen lassen, Salizylpräparate nur auf vollen Magen zu nehmen. Fleisch ruft eine wesentlich lebhaftere Tätigkeit des Magens als ein Probefrühstück hervor. Aspirin weicht nicht merklich von salizylsaurem Natron ab. Salol steigert die Sekretmenge erheblich.

Die Versuche sind leider ganz unvollendet und zeigen eigentlich nur die geringe Störung der normalen Verdauung durch Aspirin.

## 2. Arsen-Präparate.

5 Tropfen Solutio Fowleri (Liq. Kal. arsenic.) steigern nach Klocman die Sekretmenge von 309 auf 536 und von 37 auf 256 ccm. Bei Wiederholung der Dosis fiel die Wirkung schnell ab. Ich fand:

Tabelle II.

Hund Tiras

normal . . . . .	402 ccm	4 Std.	38 Min.
normal . . . . .	459 "	4 "	35 "

<sup>1)</sup> O. Cohnheim u. G. Modrakowski, Zeitschr. f. physiol. Chemie 71. 273 (1911).

5 Tr. Sol. Fowleri (2,5 mg As <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ) . . . . .	746 ccm	4 Std.	41 Min.
15 ccm Dürkheimer Max- quelle (nach Aufdruck 0,3 mg As <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ) . . . >	700	4	30
<b>Hund Cäsar</b>			
normal . . . . .	430	5	20
5 Tr. Sol. Fowleri (2,5 mg As <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ) . . . . .	498	4	33
<b>Hund Pascha</b>			
normal . . . . .	345	5	3
normal . . . . .	296	4	17
3 Tabletten Elarson, ein Arsenpräparat der Firma Baeyer-Leverkusen, nach Angabe 1,5 mg As <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	460	5	13
0,2 g Arsacetin, ein Atoxyl- derivat, subkutan . . .	448	5	24
<b>Jagdhund</b>			
normal . . . . .	718	6	14
5 Tr. Sol. Fowleri (2,5 mg As <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ) . . . . .	818	6	45
5 Tr. Sol. Fowleri (2,5 mg As <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ) . . . . . >	736		

Die Dürkheimer Maxquelle wirkt also genau wie die Solutio Fowleri. Elarson, ein organisches Arsenpräparat, zeigt ebenfalls Arsenwirkung, nur ist die „Nebenwirkung“ auf den Magen bedeutend schwächer. Arsacetin, ein Atoxyl-derivat, zeigt dieselbe Wirkung bei subkutaner Injektion. Ob dabei eine Ausscheidung in den Magen-Darmkanal stattfindet, und ob Arsenik aus den organischen Präparaten frei wird, habe ich nicht untersucht.

### 3. Arsen und Eisen.

Tabelle III.

<b>Hund Tiras</b>			
normal . . . . .	402 ccm	4 Std.	38 Min.
normal . . . . .	459	4	35
2 Blandsche Pillen (80 mg Fe) + 1 mg As <sub>2</sub> O <sub>3</sub> . . .	637	4	17

Hund Hektor

normal . . . . .	738 ccm
Eisen-Elarson, Präparat der Firm. Baeyer-Leverkusen (1,5 mg $As_2O_3$ + 90 mg Fe)	770 .

Hund Pascha

normal . . . . .	345	5 Std.	3 Min.
normal . . . . .	296	4	17
Eisen-Elarson (wie oben)	294	3	28

Hund Cäsar

normal . . . . .	430	5	20
5 Tr. Sol. Fowleri (2,5 mg $As_2O_3$ ) . . . . .	498	4	33
15 ccm Levico-Versand- wasser (0,03 mg $As_2O_3$ + 10 mg Fe) . . . . .	540	4	37
30 ccm Levico-Versand- wasser (3 Tage später)	565	5	8

Es zeigt sich, daß Eisen und Arsen sich in ihrer Wirkung tatsächlich aufheben können, allerdings nur bei einem starken Eisenüberschuß. Kommt 1 mg  $As_2O_3$  auf 80 mg Fe, Versuch an Hund Tiras, oder 0,03 mg  $As_2O_3$  auf 10 mg Fe, wie im Levico-Wasser, so überwiegt noch die As-Wirkung. Von den von mir untersuchten Stoffen ist nur in dem sog. Eisen-Elarson ein Verhältnis erreicht, bei dem sich die Nebenwirkungen grade herausheben. Auf 1,5 mg  $As_2O_3$  kommen nach dem Aufdruck 90 mg Fe. Allerdings handelt es sich hierbei um das ohnehin schwächer wirkende Arsen in organischer Bindung.

Mit diesen Zahlen, so unvollkommen sie sind, glaube ich vor allem methodisch gezeigt zu haben, wie die Frage nach der Nebenwirkung verschiedener Arzneimittel in Angriff genommen und gelöst werden muß.