

Zum Chemismus der Verdauung im tierischen Organismus.

IV. Mitteilung.

Über das Schicksal des per os gereichten Kalomels.

Von

M. H. Nemser.

(Aus dem pathologischen Laboratorium des K. Institutes für exper. Medizin und dem städtischen Peter-Paul-Spital zu St. Petersburg.)

(Der Redaktion zugegangen am 3. August 1906.)

I.

Es ist eine bekannte Tatsache, daß Kalomel, in den Magen eingeführt, nicht vollständig mit den Faeces entfernt wird. Ein Teil desselben bleibt im Organismus, und hierin liegt der Grund für seine spezifische Wirkung auf den Organismus.

Wir kennen die nahen Beziehungen, welche zwischen dem eingeführten Kalomel und der Leber existieren. Eine geschwollene, schmerzhafte, chronisch vergrößerte (z. B. hypertrophisch-cirrhotische) Leber wird nach innerem Gebrauch von Kalomel kleiner, weicher, weniger schmerzhaft.

Die Diurese, welche nach Einnahme von Kalomel eintritt, ist ein Ausdruck der nahen Verwandtschaft desselben zu den Nieren. Diese Kalomeldiurese darf nicht als eine Vergiftungserscheinung, sondern als Folge eines spezifischen Reizes des Nierenparenchyms betrachtet werden. Vergiftungserscheinungen treten viel später ein und oft erst dann, wenn die Diurese ausbleibt.

Die reichlichen Entleerungen, die nach Kalomeldarreichung eintreten, müssen ebenfalls als ein Ausdruck der spezifischen Beziehungen des Quecksilbers zur Schleimhaut des Darmes an-

gesehen werden. Dagegen sind die dysenterieartigen, eventuell blutigen Stühle, welche nach unvorsichtiger Darreichung von Kalomel oder bei längerem Ausbleiben des Stuhlganges eintreten, eine Folge der Quecksilbervergiftung.

Diese unbestreitbare Affinität des Kalomels zu gewissen Organen suchte ich auf dem Wege der chemischen Analyse und des Tierexperimentes näher zu verfolgen.

Da wir in unserem Spital einige Autopsien solcher Verstorbenen hatten, die bei Lebzeiten große Quantitäten Kalomels als Hydragogon und Diureticum per os eingenommen hatten, so benutzte ich diese Gelegenheit, um das Quecksilber in den Organen aufzusuchen. Ich hatte 3 solche Leichen, die alle von schweren Herzkranken mit gestörter Kompensation stammten. Das Nähere ist aus der Tabelle I ersichtlich.

Zur Analyse nahm ich gewöhnlich ca. 100 g Substanz. Lag ein größeres Organ vor, so wurden die zur Analyse benutzten Stückchen aus verschiedenen Teilen desselben ausgeschnitten. Die entnommenen Proben wurden in Formalin konserviert.

Die Analyse wurde in folgender Weise ausgeführt. Jede einzelne möglichst fein zerkleinerte Organprobe wurde mit Salzsäure und chlorsaurem Kali im Wasserbade oxydiert, die klare Flüssigkeit abfiltriert, bis zum Volumen von 80—100 ccm eingengt, in eine geräumige Platinschale quantitativ übergeführt und daselbst der Elektrolyse unterworfen. Die Platinschale wurde auf ein Dreieck aus Kupferdraht gestellt, mit dem Kupfer einer kleinen aus 3 Danielsen Elementen bestehenden Batterie in Verbindung gebracht und diente also als Anode. Eine 4 cm lange, 1 cm breite, 2,0 g schwere Goldplatte stand mit dem Zink der Batterie in Verbindung, ragte von oben in die Flüssigkeit hinein und diente also als Kathode. Nach 20stündiger Elektrolyse wurde die Goldplatte gewaschen, in einem Exsikkator getrocknet, gewogen, in einer Eprouvette auf einem Bunsenschen Brenner gegläht, abgekühlt und wieder gewogen.

In der Eprouvette wurde die qualitative Jodquecksilberprobe ausgeführt. Die gewonnenen Resultate sind aus Tabelle I zu ersehen.

Tabelle I.

Alter	Be- hand- lungs- dauer	Quantität des während dieser Zeit ver- brauchten Kalomels	Wieviel Tage vor dem Tode wurde die letzte Kalomel- dosis ver- abreicht	Quecksilbermenge													
				In der Leber	In den Nieren	Im Dünn- darm	Im Dick- darm	In der Milz	In den Lungen	Im Pan- kreas	Im Her- zen	Im Mesen- terium	Im Ma- gen	In der Haut	Im Ute- rus		
Fall I 40	3	30,0	14	0,003	0,003	Spuren	0,002	Spuren	Spuren	Spuren	—	—	—	—	—	—	—
Fall II 74	1	23,0	17	0,0045	0,020	0,001	0,002	0,001	—	—	0,001	0,001	0,001	0,001	0	0	0
Fall III 43	1/2	5,4	135	0,002	0,0115	Spuren	0,002	0	—	—	—	—	—	—	Spuren	—	—

Die Tabelle I zeigt, daß die Organe des Menschen die deutlich ausgeprägte Fähigkeit besitzen, das im Blute zirkulierende Quecksilber zu binden, daß diese Eigenschaft hauptsächlich der Leber, den Nieren und dem Dickdarme, also gerade denjenigen Organen innewohnt, deren Tätigkeit durch das Kalomel in spezifischer Weise gesteigert wird. Eine gewisse Quantität des fixierten Quecksilbers bleibt noch lange Zeit nach der Aufnahme in den Organen abgelagert. Obgleich die dabei abgelagerten Quecksilberquantitäten absolut nicht sehr groß sind, muß man doch diese Tatsache immer vor den Augen haben, den Weg der Kalomelkuren sehr vorsichtig betreten und sie nur dann anwenden, wenn alle andere Mittel, was noch leider sehr oft vorkommt, ohne Erfolg geblieben sind.

II.

Es drängt sich nun die Frage auf, wie sich das Kalomel im Innern des Magendarmkanals verhält. In allen Lehrbüchern der Pharmakologie findet man die Tatsache, daß Kalomel seine spezifische Wirkung dem in Lösung übergehenden (etwa sublimatähnlichen) Teile verdankt. Diese Voraussetzung schien a priori richtig zu sein, weil das Kalomel sich schon außerhalb des Organismus bei gewissen Bedingungen zu Sublimat oxydiert oder mit Ausscheidung von metallischem Quecksilber zerlegt wird. Um einen detaillierten Einblick in die Veränderungen des Kalomels im Magendarmkanal zu gewinnen, habe ich auf die Aufforderung meines Freundes, Herrn E. S. London, dem ich für seine liebenswürdige, sachverständige Hilfe bei dieser Arbeit meinen verbindlichsten Dank aussage, unternommen, den Vorgang an seinen Verdauungsfistelhunden¹⁾ stufenweise zu verfolgen.

Der Gang der Untersuchung war folgender: Jeder Hund bekam nach einem Hungertage 200,0 Fleisch (frisch oder vermittelt Wasser auf dem Eise extrahiert) und eine ganz genau gewogene Menge Kalomel (in sogenannten „Wiener Oblaten“). Nach einer bestimmten, bei jedem Fistelhunde verschiedenen Zeit, begann der Speisebrei herauszufließen. Alles wurde gesammelt, bis zu einem bestimmten Volumen (gewöhnlich zu

¹⁾ E. S. London und A. Th. Sulima, Diese Zeitschrift, Bd. XLVI, S. 209, 1905.

einem Liter) aufgefüllt, ein bestimmter Teil davon (gewöhnlich 100 ccm) klar abfiltriert. Das Filtrat wurde mit KClO_3 und Salzsäure oxydiert und auf Quecksilber in der oben beschriebenen Weise elektrolytisch untersucht. Der Speisebrei samt dem Filter und Filterrest wurde ebenfalls mit HCl und KClO_3 oxydiert und ein bestimmter Teil davon (gewöhnlich $\frac{2}{5}$) zur quantitativen Quecksilberbestimmung in Form von Schwefelquecksilber auf gewogenem Filter benutzt. Die Methode der quantitativen Bestimmung durch Reduktion der Flüssigkeit mit phosphoriger Säure und Fällung in Form von Kalomel ist nach meinen Versuchen für Flüssigkeiten organischer Herkunft vollständig zu verwerfen. Viel richtiger, wenn auch nicht vorwurfslos, ist die Schwefelwasserstoffmethode, obschon sie ein wenig zu große Zahlen gibt. Die im Filtrate und im Speisebrei gefundenen Quecksilberquantitäten wurden auf das ganze Flüssigkeitsquantum umgerechnet und die erste Zahl von der zweiten subtrahiert. Außerdem wurden noch 48 Stunden nach dem Versuche Harn und Kot aufgesammelt und nach Oxydation elektrolytisch auf Quecksilber untersucht. Die Resultate der Analysen sind aus der Tabelle II ersichtlich.

Aus den Zahlen der 5. vertikalen Reihe sieht man, daß, je weiter vom Magen die Fistel liegt, desto mehr Quecksilber im Filtrat enthalten war; also desto mehr Kalomel wird gelöst. Im Magenbreifiltrat finden wir Spuren oder gar kein Quecksilber. Die Salzsäure spielt, wie man sieht, eine sehr kleine Rolle bei der Lösung des Kalomels im Magendarmkanal. Erst im Dünndarm, wo die Salzsäure neutralisiert wird, findet ein bemerkenswerter Übergang des Kalomels in eine lösliche Verbindung statt. Schon im Duodenum haben wir größere Quantitäten löslichen Quecksilbers, obgleich auch hier noch eine saure Reaktion herrscht. Die größten, sogar enorme Quantitäten des in Lösung übergegangenen Quecksilbers finden wir bei der „Bielka“, wo die Fistel sich bei der Valv. Bauhinii befindet. Wie bei der „Lissitza“ ersichtlich, findet im Dickdarme entweder eine Resorption des gelösten Quecksilbers statt, oder das Quecksilber wird durch den vorhandenen Schwefelwasserstoff niedergeschlagen. Im Filtrat des Kotes finden wir kein Quecksilber.

Tabelle II.

Versuchstier	Lage der Fistel	1 Quecksilber in Form von Kalomel eingeführt g	2 Dauer der Verdauung in Stunden	3 Kot g	4 Harn g	5 Quecksilber im Filtrat g	6 Quecksilber unlöslich im Speisebrei g	7 Gesamtquecksilber im Speisebrei g	8 Differenz zwischen dem dargereichten u. wiedergefundenen Quecksilber %
«Zigan»	Direkt hinter dem Pylorus	0,2656	1,5	—	—	0	0,2717	0,2717	+ 2,3
«Zigan»	—	0,2163	1,7	—	—	0,0105	—	—	—
«Woltschok»	In der Magenwand	0,3354	1,5	—	—	0,0131	0,3235	0,3366	+ 0,4
«Rjabtschik»	Am Ende des Duodenums	0,2671	6	—	—	0,0500	—	—	—
«Rjabtschik»	—	0,3275	6	0	0	—	0,3296	—	—
«Lew»	Ein Meter vom Pylorus	0,3624	6	0	0	0,0234	0,3648	0,3882	+ 7,1
«Starik»	In der Mitte des Darnes, 2 m vom Pylorus	0,2843	8	0,0001	0	0,0710	0,1966	0,2676	— 5,8
«Bjelka»	Einige Zentimeter vor der valv. Bauhinii	0,4760	12	0,001	—	0,1113	0,3136	0,4249	— 12,8
«Lissitza»	Keine Fistel	0,5080	—	—	0,0012	0	—	—	—

Die auffallendste Tatsache liegt ohne Zweifel darin, daß der sehr saure Magensaft des Hundes sich fast unwirksam gegen Kalomel erwiesen hat. Da die Speisen im Magen nur eine kurze Zeit ($1\frac{1}{2}$ Stunden) bleiben, so könnte man diese geringe Wirkung durch die kürzere Dauer des Versuchs erklären. Um diesen Zweifel zu eliminieren, wurde im 2. Falle (bei „Zigan“) der Versuch so angeordnet, daß man zwei Filtratportionen auf sammelte und zwar die erste in der gewöhnlichen Weise, sofort nach dem Ausflusse des Speisebreies aus der Fistel, die zweite Portion erst nachdem der Speisebrei im Thermostaten 8 Stunden bei Körpertemperatur digeriert worden war. Die Analyse zeigte im ersten Falle 0,0105 löslichen Quecksilbers, im zweiten Falle 0,0135, also nur wenig mehr. Die schwache Wirkung des Magensaftes auf das Kalomel ist also ganz unabhängig von der Versuchsdauer, resp. Verdauungszeit. Die günstigsten Bedingungen für die Lösung von Kalomel treten erst im Duodenum ein. Welche Bedingungen es nun sind, welche Substanzen den Übergang bewirken — diese Fragen behalten wir uns für eine weitere Arbeit vor, aber schon jetzt war es nicht uninteressant, einige Schritte nach dieser Richtung zu machen. Es wurden Kontrollversuche *in vitro* vorgenommen:

I. 100 ccm reinen natürlichen Magensaftes (wie er im Institut käuflich ist) wurden mit 0,3 g Kalomel versetzt und bei Körpertemperatur $8\frac{1}{2}$ Stunden digeriert, darauf klar filtriert, oxydiert und elektrolytisch untersucht, wobei 0,0003 g Quecksilber gefunden wurde.

II. 100 ccm reinen Pankreassaftes (von einem Pankreasfistelhunde) in derselben Weise 6 Stunden behandelt. Quecksilber: 0,0031 g.

III. 10,0 g reinen und sterilen Darmsaftes (von einem nach Thiry operierten Hunde) ergaben nach derselben Weise 0,0003 g Quecksilber.

IV. a) 10 ccm Galle von einem Gallenfistelhund ergaben in derselben Weise Quecksilber: 0.

b) 50 ccm Galle mit 0,5 g Kalomel versetzt und 20 Stunden digeriert ergaben ebenfalls Quecksilber: 0.

Aus den dargelegten Angaben ist ersichtlich, daß der

Pankreassaft den Hauptfaktor bei der Lösung des Kalomels darstellt. Wirken hier seine Salze (und zwar hauptsächlich das Chlornatrium), die, je weiter vom Magen, in desto größeren Quantitäten vorhanden sind, und spielen dabei auch die Nahrungsbestandteile eine Rolle?, auf diese Fragen werden weitere Experimente die Antwort geben.

Da die Zahlen bei der Schwefelwasserstoffällungsmethode, wie mir ein spezieller Kontrollversuch gezeigt hat, ungefähr um 10% zu groß ausgefallen sind, so muß man alle Differenzen der vertikalen Reihe 8 der Tab. II noch um 10% verkleinern, und somit stellen sich die negativen Zahlen bei „Starik“ und „Bielka“ — 5,8% und — 12,8% noch niedriger, also zirka — 10% und — 20%. Diese Zahlen zeigen, daß ein großer Teil des in den Magen eingeführten Kalomels im Organismus zurückgehalten wird.

Das Erscheinen des Quecksilbers im Harn und Kot nach Darreichung von Kalomel per os zeigt, daß Kalomel im Darne resorbiert wird und zwar nicht höher als im Ileum.

Fassen wir alle Angaben zusammen, so gelangen wir zu nachstehenden Folgerungen:

1. Bei seinem Fortschreiten im Magendarmkanal löst sich das Kalomel allenthalben, nur ist die Intensität des Lösungsprozesses an verschiedenen Stellen des Kanals ungleich.

2. Am wenigsten wirksam haben sich der Magensaft und der Mageninhalt erwiesen. Ungeachtet der freien Salzsäure ist die Quantität des im Magen gelösten Kalomels meistens gleich Null.

3. Die Lösung fängt schon im Duodenum an kolossal zu steigen, obgleich hier die Reaktion noch sauer ist.

4. Der Lösungsprozeß erreicht seinen Höhepunkt im Ileum.

5. Im Dickdarme wird das in Lösung befindliche Quecksilber entweder resorbiert, oder vom anwesenden Schwefelwasserstoff ausgefällt, so daß im Kot kein lösliches Quecksilber vorhanden ist.

6. Von den durch spezielle Fisteln aufgesammelten Reinssekreten erwiesen sich der Magensaft und die Galle, was die Lösung des Kalomels in vitro bei Körpertemperatur anbetrifft,

völlig unwirksam. Am wirksamsten erwies sich der Pankreassaft, weniger der Darmsaft.

7. Die alkalische Reaktion des Speisebreies verhindert nicht die Lösung des Kalomels.

8. Die Resorption des Quecksilbers vom Kalomel beginnt nicht früher als im Ileum und wird wahrscheinlich in den oberen Teilen des Dickdarmes vollendet.

9. Ein gewisser, bedeutender Teil des eingeführten Kalomels wird von der Leber, den Nieren und dem Dickdarme für eine lange Zeit zurückgehalten, was für den Organismus nicht ganz indifferent sein dürfte.

10. Die genannten Organe sind gerade diejenigen, die eine besondere spezifische Affinität zum Kalomel zeigen, bei denen dasselbe einen besonderen Reiz, eine gesteigerte Funktion hervorruft.

11. Die übrigen Organe binden wenig Quecksilber aus dem in den Magen eingeführten Kalomel und verhalten sich auch zu demselben indifferent.

Versuchsprotokoll: «Zigan». 21. II. 06. 200,0 g. mazerierten Fleisches und eine Oblate Kalomel N 1 = 0,3128. Anfang des Versuchs 8 Uhr 20 Min. morgens. Um 8 Uhr 20 Min. eine Gallenentleerung, 22 Min. eine große durchsichtige Portion, dann kleinere Portionen in Zwischenräumen von 9—13 Sek. bis 8 Uhr 25 Min. Jetzt erscheinen kleine Fleischstückchen und es zeigte sich wieder eine Beimengung von Galle. Die Portionen erscheinen dann in Zwischenräumen von 11—15 Sek. Die Portionen werden nun allmählich größer und kompakter und erscheinen beinahe ununterbrochen, von Zeit zu Zeit mit Beimengung von Galle. 8 Uhr 45 Min. Die Entleerungen werden flüssiger und seltener in Zwischenräumen von 10—13 Sek. 10 Uhr 51 Min. Die Entleerungen sind ganz flüssig, manchmal mit Fleischstückchen. Die Portionen erscheinen nach 8—10 Sekunden, 8 Uhr 56 Min. dunkle Galle, 8 Uhr 58 Min. Stückchen. 9 Uhr 1 Min. Die Portionen sind winzig klein, nach 25—30 Sekunden breiig, gelblich, trübe, fadenziehend. 9 Uhr 13 Min. Reichliche flüssige Ausscheidungen aus dem Magen, immer seltener. Die Fistel blieb noch $\frac{1}{2}$ Stunde offen. Es erscheinen während dieser Zeit nur einzelne Tropfen Magensaft. Das Gewicht des aufgesammelten Speisebreies beträgt 401,0 g. Es wurde zu 750 ccm ergänzt und davon 75,0 ccm klar abfiltriert.

Die übrigen Protokolle wurden in derselben Weise geführt und werden daher nicht mitgeteilt.