

## XXVI.

**Zur Wirkung der Mittelsalze.**

Von Dr. G. Leubuscher,

Privatdocenten in Jena.

(Vortrag gehalten in der Sitzung der medicinisch-naturwissenschaftlichen Gesellschaft zu Jena am 5. Februar 1886.)

Die seit altersher gebräuchliche Eintheilung der Abführmittel in *Eccoprotica*, *Laxantia*, *Purgantia* und *Drastica*, die sich ganz allgemein nach praktischen Gesichtspunkten richtet, wird auch heute noch vielfach beibehalten. Indessen ist bereits oft betont worden, dass dieses Eintheilungsprincip schon aus dem Grunde als ein unvollkommenes und unbrauchbares betrachtet werden muss, weil eine Reihe von Momenten, die von hoher Wichtigkeit für die abführende Wirkung eines Mittels sind, nicht hierbei zur Geltung kommen können, es sind das in erster Linie die Individualität der betreffenden, das Abführmittel nehmenden Person und die Art der Einverleibung des Medicaments<sup>1)</sup>. Diese Erwägungen haben nun auch bereits dazu geführt, zu versuchen, die Abführmittel nach anderen Gesichtspunkten zu gruppiren und zwar nach gemeinsamem chemischen oder physikalischen Verhalten, entweder nach gemeinsamen Bestandtheilen oder, wie das Köhler<sup>2)</sup> versucht hat, nach gemeinsamen Löslichkeitsverhältnissen. Wenn nun dieses Princip auch als praktisch und wissenschaftlich verwerthbar anerkannt werden muss, so würde doch wohl ein anderes noch mehr allen Anforderungen entsprechen, nemlich dasjenige, welches sich auf der Kenntniss der physiologischen Wirkungsweise des Abführmittels, auf der Art des Zustandekommens ihrer Wirkung im thierischen Körper gründet.

Auch in dieser Richtung ist bereits ein Versuch der Eintheilung zu verzeichnen, der von Radziejewski<sup>3)</sup> gemacht

<sup>1)</sup> L. Lewin, Abführmittel in Eulenberg's Realencyclopädie.

<sup>2)</sup> Archiv f. patholog. Anatomie. Bd. 49.

<sup>3)</sup> Archiv f. Anatomie und Physiologie. 1870.

worden ist. Aber dessen Trennung der Abführmittel, in starke und schwache, ist als eine zu allgemeine und zu wenig erschöpfende und deshalb als unbrauchbare zu bezeichnen.

Der Grund, weshalb wir ein derartiges physiologisches Eintheilungsprincip heute noch nicht aufstellen können, ist einfach der, dass wir bezüglich der meisten Abführmittel immer noch im Unklaren über die eigentliche Art des Zustandekommens ihrer Wirkung sind und dieses letztgesagte gilt auch von denjenigen Stoffen, die man als die meist und beststudirtesten wohl ansehen darf, von den Mittelsalzen.

Die Ansichten, die zu irgend einer Zeit über die Frage, wie die Mittelsalze eigentlich wirken, geäußert worden sind, mögen kurz hier angeführt werden.

Liebig<sup>1)</sup> glaubte die abführende Wirkung der Mittelsalze einfach nach endosmotischen Gesetzen erklären zu können. Nach seiner Theorie, die von Pousseuille unterstützt wurde, war zum Zustandekommen der Abführwirkung nur nöthig, dass die im Darne vorhandene Flüssigkeit einen grösseren Salzgehalt besass, als das Blut. Mit Recht aber wurde gegen diese Annahme geltend gemacht, dass, wenn sie richtig wäre, wenn ein Transsudat aus dem Blute in den Darm ergossen würde, Kochsalz und Salpeter bessere Abführmittel sein müssten, als das Glaubersalz, während doch gerade das Gegentheil der Fall ist<sup>2)</sup>. Aubert<sup>3)</sup> trat auf Grund seiner Untersuchungen gegen die Liebig'sche Theorie auf. Er glaubte gefunden zu haben, dass für die Abführwirkung nur die Quantität des einverleibten Salzes, nicht die Concentration von Belang sei und da er auf experimentellem Wege auch eine abführende Wirkung eines in die Blutbahn gebrachten Salzes nachgewiesen zu haben meinte, so schloss er, dass die Mittelsalze einen Einfluss auf die Nerven der Darmwandung üben, der sich in einer Erhöhung der peristaltischen Bewegungen äusserte. Buchheim<sup>4)</sup> und Wagner<sup>5)</sup> bestätigten zwar die Resultate Aubert's betreffs der Concentration der Salz-

<sup>1)</sup> Untersuchungen über die Mineralquelle in Soden etc. Wiesbaden.

<sup>2)</sup> Harnack, Arzneimittellehre.

<sup>3)</sup> Zeitschrift f. ration. Medicin. 1852.

<sup>4)</sup> Archiv f. physiol. Heilkunde v. Vierordt. XIII. Jahrg. 1854.

<sup>5)</sup> De effectu natr. sulfur. Dissert. inaug. Dorpat 1853.

lösungen, kamen aber zu anderen Schlussfolgerungen. Nach ihnen rührte die abführende Wirkung der Salze ausser von einer Verstärkung der peristaltischen Bewegungen von ihrer schweren Resorbirbarkeit her. Wenn die Menge der Salzlösung beträchtlich war, so sollte sie selbst nur zum kleinsten Theile resorbirt werden, dadurch mit viel Wasser in den unteren Abschnitt des Darmkanales kommen und die flüssige Consistenz der Fäces bedingen. — Ganz neue Momente für die vorliegende Frage wurden durch die Untersuchungen von Voit und Bauer<sup>1)</sup>, Moreau<sup>2)</sup>, Lauder Brunton<sup>3)</sup> und Brieger<sup>4)</sup> gewonnen, die in isolirte Darmschlingen Glaubers- oder Bittersalz brachten und hierauf eine Ansammlung von Flüssigkeit in diesen Schlingen beobachteten. Die Untersuchungen von Hay<sup>5)</sup> ergaben, dass es sich bei dieser angesammelten Flüssigkeit nicht um ein Transsudat, sondern um eine vermehrte Secretion von Seiten der Darmschleimhaut handelt. Ferner wies Hay nach, dass die Concentration der Salzlösung allerdings (entgegen den Beobachtungen Aubert's) für die Grösse des Wasserverlustes, den das Blut erleidet, von Bedeutung sei. Reichte Hay den Thieren einige Tage vorher wasserfreie Nahrung, so wirkte Glaubersalz nicht mehr abführend. — Die Anschauungen über die Wirkung der Mittelsalze sind somit getheilt. Fast allgemein wird wohl angenommen, dass dieselben eine anregende Wirkung auf die Peristaltik des Darmkanales ausüben. Während aber ein Theil der Autoren weiter das Hauptmoment in einer Retention von normaler Weise im Darm vorhandener Flüssigkeit sucht, sei es dadurch, dass das schwer resorbirbare Mittelsalz Wasser an sich bindet, sei es dadurch, dass das Salz in die Schleimhaut eindringend, die Resorption überhaupt behindert, glauben wieder Andere, die abführende Wirkung wesentlich von einer Ausscheidung von Flüssigkeit in das Innere des Darmes finden zu müssen. — Theils auf

<sup>1)</sup> Zeitschrift für Biologie. 1869. Bd. 5. (Nach der Arzneimittellehre von Nothnagel - Rossbach citirt.)

<sup>2)</sup> Mémoires de Physiologie. Paris 1877.

<sup>3)</sup> The practitioner. London 1874. No. 71 u. 72.

<sup>4)</sup> Archiv f. experiment. Pathol. Bd. VIII.

<sup>5)</sup> Journal of anatomy and physiology. Bd. XVI. (Cit. nach Harnack Arzneimittellehre.)

dem Wege des Experimentes, theils auf dem Wege der chemischen Untersuchung, versuchte ich einzelne von diesen Anschauungen auf ihre Richtigkeit zu prüfen.

Die erste Frage, die bearbeitet wurde, war die nach der Einwirkung der Mittelsalze auf die Peristaltik. Es erschien von vornherein wahrscheinlich, dass die Peristaltik durch sie gesteigert sein würde. Wenn wir ein Mittelsalz in genügender Quantität einnehmen, so bekommen wir Kollern im Leibe, Kolikschmerzen; wir haben das subjective Gefühl, als ob unsere Darmschlingen sich in einer abnormen Bewegung befinden.

Zu meinen diesbezüglichen Untersuchungen wurden ausschliesslich Kaninchen verwendet. Da der Darm nach der Einführung von Mittelsalzen direct beobachtet werden sollte, war es nothwendig, eine Methode zu wählen, die nach Eröffnung des Abdomens nicht an sich pathologische Veränderungen der Darmbewegung zur Folge haben konnte, sondern die möglichst den normalen ähnliche Verhältnisse bot. Es wurde deshalb die von Bram-Houckgeest und Sanders angegebene, vor einigen Jahren von Nothnagel<sup>1)</sup> zu den Versuchen über normale Darmthätigkeit benutzte Methode verwendet, die Untersuchung der Thiere im warmen Kochsalzbade. Als Assistent des Herrn Hofrath Nothnagel hatte ich damals Gelegenheit, den meisten Versuchen meines Chefs beizuwohnen und mir ein Urtheil über die Ausdehnung und Intensität der normalen Darmbewegung bei Kaninchen zu bilden. Die Versuche wurden zunächst in der Weise angestellt, dass die Kaninchen durch subcutane Aetherinjectionen betäubt, dann in das während der ganzen Versuchsdauer auf einer Temperaturhöhe von 38°—39° gehaltene 0,5procentige Kochsalzbad gebracht wurden. In dem Kochsalzbade wurde sodann das Abdomen geöffnet und in eine Darmschlinge, leere oder gefüllte, eine gewisse Menge einer in ihrer Concentration bestimmten Glaubersalz- oder Bittersalzlösung injicirt. Die Beobachtungszeit erstreckt sich bis zu 2 Stunden. Es zeigte sich bei diesen Versuchen, dass eine Steigerung der peristaltischen Bewegungen sich in keinem einzigen Falle beobachten liess. Ab und zu traten an verschiedenen Darmschlingen peri-

<sup>1)</sup> Beiträge zur Physiologie und Pathologie des Darmes. Berlin 1884.

staltische Bewegungen auf, auch die die Mittelsalzlösung enthaltende Schlinge wurde gelegentlich einmal der Ort einer peristaltischen Bewegung; aber niemals traten etwa von dieser Schlinge aus oder von benachbarten Schlingen aus, irgendwie lebhaftere, in ihrer Intensität und Häufigkeit gesteigerte, peristaltische Bewegungen auf. Wurde der Schlingeninhalte — bei vorher leeren Schlingen — nach Beendigung des Versuches gemessen, so ergaben sich bedeutende Ansammlungen von Flüssigkeit in der Schlinge, die mitunter das Doppelte der ursprünglich injicirten Menge ausmachten. Diese Flüssigkeitsansammlung war in gewissem Grade von der Concentration der injicirten Salzlösung abhängig, ohne dass aber ein bestimmtes proportionales Verhältniss zwischen Concentration und Flüssigkeitsansammlung vorhanden gewesen wäre.

Diese Art der Versuchsanordnung giebt indessen keinesfalls die Verhältnisse wieder, wie wir sie nach der Einfuhr von Mittelsalzen in den Magen als vorhanden annehmen müssen. Es wurde deshalb in der Weise weiter experimentirt, dass den zum Versuche bestimmten Kaninchen eine gewisse Quantität  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  oder  $\text{MgSO}_4$  mittelst Kautschuckkatheters in den Magen gebracht wurde und dann nach 1—2—3 Stunden, zu einer Zeit, wo bereits dünne Defäcation bestand, das Abdomen in der beschriebenen Weise geöffnet wurde. Das sich nun zeigende Bild war folgendes: War die Quantität des eingeführten Salzes beträchtlich gewesen, 5—10,0 g, so waren fast die gesammten Darm-schlingen durch dünne, durchscheinende Flüssigkeit aufgetrieben. Die Gefässe des Darmes, des Mesenteriums, waren stärker gefüllt, als normal, ähnlich wie man es bei einem in lebhafter Resorption begriffenen Darmabschnitte beobachten kann. Die peristaltischen Bewegungen betreffend, so zeigte sich in einigen wenigen Versuchen eine leichte Steigerung der Peristaltik, besonders am Duodenum ausgesprochen; bei weitaus in der Mehrzahl der Fälle traten aber die peristaltischen Bewegungen nicht häufiger und scheinbar auch nicht intensiver und weiter ausgebreitet auf, als normal. Wenn aber eine solche normale peristaltische Welle sich am Darne zeigte, so konnte man deutlich beobachten, dass der dünnflüssige Inhalt mit einer grossen Schnelligkeit von seinem Platze fortbewegt wurde, viel schneller,

als das sonst bei dem gewöhnlichen dicken oder breiigen Inhalt der Fall ist. Waren nun auch die peristaltischen Bewegungen im Allgemeinen nicht gesteigert, so erschien doch eine andere Form der Darmcontraction viel häufiger vorhanden, diejenigen Darmbewegungen, die auf einer localen Contraction der Längsmusculatur des Darmes beruhen und die man als Pendelbewegungen zu bezeichnen pflegt. Welche Bedeutung diese Bewegungen haben, lässt sich sicher noch nicht sagen, wahrscheinlich dienen sie dazu, den Darminhalt möglichst allseitig mit den Darmwänden in Berührung zu bringen. — Nach Beendigung derartiger Versuche wurde die im Darme enthaltene Flüssigkeitsmenge gemessen. Die Quantitäten, die sich nach der Einfuhr grösserer Mengen von Mittelsalz im Darme vorfanden, waren ausserordentlich grosse und betrug 300, 400, 500 ccm. Ist nun auch der Kaninchendarm sehr lang, so ist er doch auch sehr eng — die im Cöcum enthaltenen Massen konnten ihrer dickbreiigen kothigen Beschaffenheit wegen, nicht mitgemessen werden — und wenn ich hinzufüge, dass zum Theil Kaninchen zum Versuche benutzt wurden, die seit 12—36 Stunden keine Flüssigkeit erhalten hatten, so scheint mir daraus mit Sicherheit hervorzugehen, dass nothwendigerweise eine Ausscheidung von Flüssigkeit in den Darm hinein erfolgt sein muss, dass diese Flüssigkeitsmenge nicht allein von Retention von Verdauungssäften etc. herrühren kann.

Der Frage einer etwaigen Zurückhaltung von Flüssigkeit im Darmkanal und zwar durch Behinderung der Resorption, suchte ich auf folgende Weise näher zu treten:

Es wurde versucht, festzustellen, ob ein Einfluss auf die Grösse der Resorption bei Anwesenheit von Mittelsalzen im Darme sich constatiren liesse. Bei Hunden wurden zwei möglichst gleichlange Darmschlingen unterbunden, beide dicht aneinandergrenzend, aus dem Jejunum oder dem Ileum gewählt. — Auf die Lage der beiden Darmschlingen musste deshalb besonders geachtet werden, weil durch frühere Untersuchungen<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Lannois et Lépine, Archives de Physiol. 1883. I. — Tappeiner, Sitzungsberichte d. k. Akademie d. Wissenschaft. Bd. 77. III. 1878. — Leubuscher, Studien über Resorption seitens des Darmkanales. Jena 1885.

festgestellt worden ist, dass der Darm im Jejunum anders, gewöhnlich besser, resorbirt, als in den weiter abwärts gelegenen Partien. — In die eine Darmschlinge wurde sodann eine gewisse Quantität einer in ihrer Concentration bestimmten Traubenzuckerlösung injicirt; in die andere Schlinge dieselbe Menge derselben Traubenzuckerlösung; aber dieser letzteren war ausserdem noch ein Mittelsalz in einer bestimmten Menge zugesetzt. Es wurde geschlossen, dass, falls ein resorptionshindernder Einfluss von Seiten der Mittelsalze vorhanden, sich dieser in einer Differenz der resorbirten Mengen des Traubenzuckers in den beiden Schlingen zeigen würde. Nachdem die Injection in die Darmschlingen erfolgt, wurde das Abdomen wieder geschlossen und verschieden lange Zeit  $\frac{1}{2}$ — $1\frac{1}{2}$  Stunden gewartet, dann die Bauchhöhle wieder eröffnet, die Flüssigkeitsmenge in der Schlinge bestimmt und mittelst Fehling'scher Lösung auch der Traubenzuckergehalt. Das Resultat war, dass in der nur Traubenzuckerlösung enthaltenden Schlinge eine beträchtliche Verminderung der Flüssigkeit, in der Mittelsalztraubenzuckerschlinge eine Vermehrung der Flüssigkeit stattgefunden hatte. Den Traubenzuckergehalt anlangend, so ergaben sich irgendwie bedeutende Differenzen in keinem Falle; ja bei einem Versuche war sogar von der Mittelsalz führenden Schlinge etwas mehr Traubenzucker resorbirt worden, als von der anderen.

Eine weitere Untersuchungsreihe beschäftigte sich mit der Frage, wie die Mittelsalze, in die Blutbahn gebracht, wirken. Wenngleich bezüglich dieses Punktes bereits Versuchsergebnisse vorliegen, so scheint er mir doch nicht genügend klargelegt zu sein. Aubert<sup>1)</sup> injicirte einem Hunde und einem Pferde bestimmte Quantitäten von Natr. sulfur. und schliesst aus den Resultaten, dass in die Blutbahn gebrachte Mittelsalze ebenfalls abführend wirken. Buchheim<sup>2)</sup> experimentirte an zwei Hunden und giebt an, dass eine Veränderung in der Function des Darmkanales nicht beobachtet wurde, ausser dass die Thiere an dem Tage der Operation etwas weniger frassen und auch die Fäces etwas trockener waren, wie sonst. Die Ergebnisse der Aubert'schen und Buchheim'schen Versuche stehen somit in Wider-

<sup>1)</sup> Zeitschrift f. rat. Medicin. 1852.

<sup>2)</sup> Archiv für physiolog. Heilkunde. 1854.

spruch zu einander. Da mir sonst keine weiteren Angaben, bezüglich dieser Frage, seitens anderer Autoren bekannt waren, habe ich an einer grösseren Anzahl von Thieren, 6 Hunden und 12 Kaninchen diese Mittelsalzwirkung vom Blute aus festzustellen gesucht.

Die Thiere wurden zunächst einige Tage betreffs ihrer Defäcation beobachtet. Dann wurde bei Hunden eine Vena facialis, bei Kaninchen eine Vena jugularis freigelegt und eine gewisse Menge einer auf Körpertemperatur erwärmten Mittelsalzlösung langsam injicirt. Als Mittelsalz hatte ich zuerst Magnesia sulfurica verwendet; aber sämtliche Thiere starben mir, trotz aller angewendeten Vorsichtsmaassregeln entweder während der Injection oder kurz darauf. Es hat das seinen Grund, wie ich dann erfuhr, darin, dass die Globuline des Blutes durch Magnesia-salze gefällt werden. Ich spritzte nun Lösungen von Natr. sulfuricum ein, die selbst in starker Concentration, ohne irgend welche bedrohlichen Erscheinungen hervorzurufen, gut ertragen wurden. Das Resultat dieser intravenösen Injectionen von Mittelsalzen war fast ausnahmslos das, dass falls eine genügende Menge Mittelsalz (bei Hunden 15,0—25,0, bei Kaninchen ca. 10,0) injicirt war, sich sehr wohl ein Einfluss auf die Functionen des Darmkanales erkennen lässt und dieser Einfluss besteht in einer mehr oder weniger hartnäckigen Verstopfung. So beobachtete ich bei Kaninchen, denen 7,5  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  injicirt worden war, eine Retention der Fäces bis zu 90 Stunden; bei Hunden dauerte die Verstopfung nicht ganz so lange; das höchste waren 50 Stunden.

Schliesslich wurde noch die Frage nach der Ausscheidung des betreffenden Mittelsalzes bearbeitet. Auch hier sind schon von Aubert<sup>1)</sup> und Buchheim<sup>2)</sup> Untersuchungen angestellt worden. Aubert nahm an verschiedenen Tagen bestimmte Quantitäten eines Mittelsalzes, meist Magnes. sulfur. ein und bestimmte die im Urin ausgeschiedene Menge. Nur in einem einzigen Falle wurde auch der Mittelsalzgehalt in den Fäces bestimmt. Buchheim experimentirte in analoger Weise, untersuchte aber ebenfalls nur in zwei Fällen die Fäces. Die Schlussfolgerungen der

<sup>1)</sup> Zeitschrift f. rat. Medicin. 1852.

<sup>2)</sup> Archiv f. physiolog. Heilkunde. 1854.

beiden Autoren sind verschieden. Während Aubert, wie oben angeführt, nach seinen Versuchen, auch eine Wirkung der Mittelsalze nach Uebertritt in das Blut annimmt, stellt Buchheim den Satz auf, dass die Wirkung des Glaubersalzes nur so lange dauert, als sich dasselbe im Darmkanale befindet.

Der Grund, weshalb ich diese Frage der Ausscheidung der Mittelsalze noch einmal aufnahm, war der, dass die von Aubert und Buchheim zur Salzbestimmung in den Fäces benutzte Methode als fehlerhaft und nothwendig zu ungenauen Resultaten führend bezeichnet werden muss. Um die Fäces filtrirbar zu machen, wurden sie von Aubert einige Zeit lang mit Salpetersäure, von Buchheim mit Königswasser gekocht, dann wurde Chlorbaryum zugesetzt und die Menge des schwefelsauren Baryts durch Wägung bestimmt. Es ist bei diesem Verfahren keine Garantie gegeben, dass nicht aus den schwefelhaltigen Substanzen, die im Darmkanale vorhanden sind, Schwefel als Schwefelsäure abgespalten wird. Durch die Behandlung mit den starken Säuren, speciell mit Salpetersäure, wird dies wohl sehr leicht eintreten können.

Wenn ich nun auch bei meinen diesbezüglichen Untersuchungen im Grossen und Ganzen die Schlussfolgerungen Buchheim's bestätigen muss, so glaube ich doch kurz auf diese Versuche eingehen zu dürfen, weil die für unsere Zwecke gewählte Methode wenigstens nach dieser Richtung hin als durchaus neu bezeichnet werden kann.

Ich habe diese letzteren Untersuchungen mit gütiger Unterstützung des Hrn. Prof. Krukenberg, der auch der Autor der betreffenden Methode ist, ausgeführt.

Ein Individuum nahm Morgens früh eine abgewogene Menge von Magnesia sulfur. ein. Die Fäces dieses Tages und des darauf folgenden, in einem Falle auch des dritten Tages (indessen hat die Untersuchung ergeben, dass um diese Zeit kein Salz mehr in den Fäces sich findet) wurden sorgfältig an jedem Tage besonders gesammelt, dasselbe geschah mit dem Urin. Von den einzelnen Portionen wurde nun ein aliquoter Theil in Pergamentschläuche gefüllt und diese in Gläser, mit destillirtem Wasser gefüllt, gehängt. Auf dem Wege der Diffusion gelangten nun die in den Fäces enthaltenen löslichen Salze in das umgebende

Wasser. Dieser Diffusionsprozess wurde erst dann beendet, als in dem natürlich von Zeit zu Zeit erneuerten Wasser, sich nach 12 Stunden auf Zusatz von Chlorbaryum und Salzsäure keine Spuren eines Niederschlages mehr ergaben. Die gesammelte, auf diese Weise von jeder Portion gewonnene Wassermenge wurde eingedampft, filtrirt und von dem Filtrat zwei Portionen abgemessen, in deren einer die Schwefelsäure als schwefelsaurer Baryt, in deren anderer die Magnesia als pyrophosphorsaure Magnesia bestimmt wurde.

Die Resultate, zu denen ich auf diese Weise kam, sind äusserst genau. Es geht aus ihnen hervor, dass um so weniger Mittelsalze in den Fäces sind, je längere Zeit zwischen dem Einnehmen des Abführmittels und dem Auftreten der dünnen Defäcation verstrichen ist. Ich kann die Resultate Buchheim's bestätigen, dass die Mittelsalze nur so lange wirksam sind, als sie sich im Darm selbst vorfinden.

#### Ergebnisse.

1. Eine Erhöhung der Peristaltik spielt bei der Abführwirkung der Mittelsalze nur eine sehr geringe Rolle.

2. Auf welche Weise auch die Mittelsalze in den Darm gebracht werden, stets findet eine Ausscheidung von Flüssigkeit in den Darm hinein statt, die als die Hauptursache der Abführwirkung zu betrachten ist.

3. Ein resorptionshindernder Einfluss der Mittelsalze ist nicht nachweisbar.

4. Mittelsalze in genügender Quantität in die Blutbahn gebracht, wirken verstopfend.

