

XVIII

Arbeiten aus dem pharmakologischen Institut zu Göttingen.

2. Reihe.

Untersuchungen über den Einfluß eines Bitterstoffes auf den Vorgang der Resorption.

Von

Carol Rieder Bendzin (Russ.-Polen).

(Mit 2 Kurven.)

I.

Bei Gelegenheit von Versuchen über die Wirkungsstärke unreinen brucinhaltigen Strychnins beobachtete Prof. Heubner, daß Hunde tödliche Brucindosen innerlich symptomlos vertragen konnten, wenn sie vorher mehrmals sublethale Dosen innerlich erhalten hatten. Die beiden folgenden, mir zur Verfügung gestellten Versuchsprotokolle illustrieren dies Verhalten.

Hund 1. Pinscher 12,3 kg erhält

4^h 40 12,3 ccm einer 4 proz. Brucinnitratlösung = 40 mgr Brucinnitrat pro kg durch Schlundsonde in den Magen.

4^h 51 Kurzer leichter Tetanus.

4^h 57 Heftiger Tetanus, das Tier fällt um.

5^h 4 Nach wiederholten weiteren Anfällen Tetanus, der mit Atemstillstand und Tod trotz künstlicher Atmung endet.

Hund 2. Foxterrier 4,75 kg erhält von einer 4 proz. Brucinnitratlösung mit der Schlundsonde in den Magen:

am 18. II. 08.

10^h 43 3,6 ccm = 30 mg Brucinnitrat pro kg.

Nach mehrmaligem Erbrechen tritt

11^h 9 erster mäßig starker Tetanus ein.

Nach mehrmaligen leichten Anfällen ist das Tier um

12^h völlig normal.

am 19. II. 08.

10^h 23 2,4 ccm = 20 mgr Brucinnitrat pro kg gemischt mit 1,4 ccm einer 0,2 proz. Strychninnitratlösung = 0,6 mg pro kg Strychninnitrat.

10^h 49 Erster Tetanus, der von mehreren Anfällen gefolgt wird.

11^h 5 Normaler Zustand.

am 20. II. 08.

10^h 35 4,8 ccm = 40 mg Brucinnitrat pro kg.

11^h 12 Kurzes Spreizen der Extremitäten nach heftigem Schütteln.

Sonst keine abnormen Erscheinungen.

am 21. II. 08.

4^h 24 6,0 ccm = 50,5 mg Brucinnitrat pro kg.

Tier bleibt völlig normal.

am 22. II. 08.

10^h 40 7,5 cem = 63 mg Brucinnitrat pro kg.

Außer leichten Zuckungen der Schultermuskulatur nichts abnormes bis

12^h 25 wo das Tier Schleim und Brot erbrochen hat. (Letzte Mahlzeit am 21. II. abends 9^h)

Diese geringere Wirkung des Brucins in dem zweiten Versuch mußte auf eine Verzögerung der Resorption aus dem Magendarmkanal bezogen werden, denn subcutane Injektion des Brucins ergab gleiche Wirkungsstärke wie vorher.

Bei Anwendung reinen Strychnins konnte ein gleiches Verhalten nicht festgestellt werden. Da Brucin in seiner Wirksamkeit, bei etwa gleichem Geschmack, 40 mal schwächer ist als Strychnin, so unterscheiden sich gleich wirksame Dosen beider Substanzen im wesentlichen durch ihre Bitterkeit und es drängte sich die Frage auf, ob eben der bittere Geschmack des Brucins die Abschwächung seiner Wirksamkeit nach mehrmaliger Einverleibung verursacht habe. Daraus ergab sich die Aufgabe zu untersuchen, ob vielleicht ganz allgemein bittere Substanzen resorptionsverzögernd wirken könnten. Ich unternahm die weitere Bearbeitung dieser Frage, besonders auch im Hinblick darauf, daß sie Aussicht bot, eventuell zu einem neuen Gesichtspunkte für die Erklärung der therapeutischen Bedeutung der Bitterstoffe zu gelangen.

Die meisten Experimentalarbeiten über die Wirkung der Bitterstoffe beschäftigten sich mit der Sekretion und der fermentativen Wirkung von Magensaft, Pankreassaft und Galle. Dabei wurde die spezifische Geschmacksqualität dieser Substanzen nur von einigen Autoren berücksichtigt. (Borissow¹⁾, Bonnani²⁾, Tschagowetz³⁾). Bereits in einer früheren Publikation haben Heubner und ich⁴⁾ uns der Ansicht derer angeschlossen, die neben dem bitteren Geschmack auf der Zunge noch andere Momente bei der therapeutischen Anwendung der Bittermittel annehmen. Wir stützten uns besonders auch auf das Argument, daß ja sonst die Ausspülungen des Magens mit bitteren Aufgüssen, wie sie zuerst Kussmaul⁵⁾ empfahl und wie sie auch an der Göttinger Universitätsklinik mit

1) Arch. für experim. Pathol. u. Pharmacol. Bd. 51. 1904. p. 363.

2) Archivio di Farmacologia sperimentale Bd. 4. 1905. p. 453.

3) Siehe Malys Jahresbericht der Tierchemie Bd. 37. 1907. p. 438.

4) Ueber die Wirkung der Bitterstoffe auf die Resorption. Therapeut. Monatshefte 23. 1909. S. 310.

5) Siehe Fleiner, Lehrbuch der Krankheiten der Verdauungsorgane 1. Hälfte, Stuttgart, 1896, p. 195—198.

Erfolg geübt werden, gar keinen Sinn haben würden. Mit diesem Hinweis glaube ich auch die Bemerkungen von Sternberg¹⁾ übergehen zu können, der — freilich in etwas konfuser Weise und ohne Rücksicht auf das, was wir gesagt haben —, Prof. Heubner und mir einen Vorwurf daraus zu machen scheint, daß wir an etwas anderes als an eine reine Geschmackswirkung überhaupt noch denken.

Was die resorptiven Vorgänge unter dem Einfluß der Bittermittel anbelangt, so hat schon früher Brandl²⁾ bestimmte Feststellungen gemacht. Allerdings beschränkte er sich auf die Resorption aus dem Magen, indem er ihn von einer Magenfistel aus mit einem Gummiballon gegen den Darm abschloß. Er fand, daß Quassiaeinfluß die Resorption von Zucker-, Jodkalium- und Peptonlösungen verzögerte, während Cetrarin ohne Einfluß blieb.

Faßt man den Ausdruck „Resorption“ in dem Sinne, daß man darunter allgemein den Übertritt von Substanzen aus dem Verdauungskanal in das Blut versteht, so kann man den gesamten Vorgang in drei Abschnitte zerlegen:

1. die Resorption durch die Magenschleimhaut,
2. den Übertritt des Mageninhalts in den Darm,
3. die Resorption durch die Darmschleimhaut.

In meinen Versuchen habe ich mich mit dem Verhalten der Resorption unter dem Einfluß eines Bitterstoffes beschäftigt, indem ich die Summe dieser Vorgänge zunächst als Einheit in Rechnung setzte.

Da wir keine Möglichkeit besitzen, die Resorption direkt zu beobachten, müssen wir aus anderen Erscheinungen auf Resorptionsgröße und -geschwindigkeit schließen. Zu diesem Zwecke stehen uns im wesentlichen drei Methoden zur Verfügung.

1. Wir können aus dem Vergleich einer bestimmten in den Magen oder einen Darmabschnitt einverleibten mit der nach einiger Zeit wiedergewonnenen Menge auf die in dieser Zeit erfolgte Resorption schließen, wobei wir allerdings keinen Einblick in die Resorptionsfähigkeit des gesamten Verdauungskanals gewinnen.

2. Wir können dem Tier ein Gift einverleiben und aus dem Eintritt der von ihm hervorgerufenen Erscheinungen auf seine Resorption schließen. Hier schließen wir aus der Geschwindigkeit, mit der eine bestimmte Giftmenge aus dem Lumen des Verdauungstraktus bis zu den giftempfindlichen Elementen wandert, auf die

1) Die Alkoholfrage im Lichte der modernen Forschung. Leipzig, Veit u. Co., 1909, p. 60.

2) Zeitschr. für Biologie 29 (Neue Folge: 11), 1892, p. 277.

Geschwindigkeit der Resorption. Variable Größen kommen dabei neben der Funktion der Resorption selbst kaum in Betracht.

3. Wir können nach Einverleibung einer im Harn leicht nachweisbaren Substanz aus der Ausscheidungsgeschwindigkeit und -größe Schlüsse auf die Resorption ziehen. Hierbei kommen natürlich gegenüber der zweiten Methode noch andere Momente außer der Resorption in Betracht. Schwankungen des Zustandes der Nieren und der Kreislaufsorgane, der Menge der harnfähigen Substanzen, die überhaupt in der Zeiteinheit im Blute kreisen, des Wassergehaltes des Organismus sind als Fehlerquellen zu berücksichtigen, wenn man aus der Ausscheidung auf die Resorption schließen will.

Es ist selbstverständlich, daß die Resultate einer Methode desto eindeutiger erscheinen, je öfter sie durch die auf andere Weise gefundenen bestätigt werden. So habe ich mich auch bemüht meine Befunde durch verschiedene Methoden zu stützen. Dagegen habe ich mich in meinen Versuchen auf einen einzigen Bitterstoff, nämlich das reine Quassin von E. Merck beschränkt.

II.

Als erste habe ich die Methode mit einem Indikatorgift und zwar Strychnin gewählt, das sich durch raschen Eintritt leicht wahrnehmbarer Vergiftungssymptome auch bei den kleinsten wirksamen Dosen auszeichnet. Ich wandte das reine, brucinfreie Strychninum nitricum (E. Merck) in 0,02 prozentiger wässriger Lösung an ¹⁾. Versuchstiere waren Hunde, 15—20 Stunden nach der letzten

Tabelle 1.

| Versuchsnummer | Hund | Gewicht in kg. | Strychnin mg pr. kg. | Erste Wirkung nach | Erster Tetanus nach | Tod nach |
|----------------|--------------------|----------------|----------------------|--------------------|---------------------|----------|
| 3 | Bulldogge III. | 8,95 | 0,4 | 12' | 14' | — |
| 4 | Schäferhund IV. | 14,0 | 0,4 | 11' | — | — |
| 5 | Dachs V. | 11,0 | 0,4 | 25' | 61' | — |
| 6 | " | 11,0 | 0,5 | 22' | 23' | 67' |
| 7 | Pinscher VI. | 6,4 | 0,5 | 28' | 30' | 47' |
| 8 | Dachs VII. | 6,95 | 0,6 | 11' | 23' | — |
| 9 | " | 6,95 | 0,6 | 14' | 23' | — |
| 10 | Spitz (jung) VIII. | 6,2 | 1,0 | 8' | 10' | — |

Fütterung, also im allgemeinen mit leerem Magen. Dazu möchte ich auf Grund einiger Beobachtungen bemerken, daß man auf die

¹⁾ Die geringe Bitterkeit der kleinen Dosen Strychnins wurde nicht in Betracht gezogen.

völlige Entleerung des Magens des Fleischfressers nach dieser Zeit nicht mit Bestimmtheit rechnen kann, wenn man nicht größere Mengen Cellulose (Gemüse), Bindegewebe (Sehnen) und andere unverdauliche Materialien aus der Nahrung fernhält. Zuerst habe ich eine Norm für die Strychninwirkung an normalen Hunden bei der Applikation mit Schlundsonde aufgestellt.

Tabelle 1 gibt einen Überblick über meine Resultate.

Die Resultate zeigen, daß die kleinste tödliche Dosis individuell schwankt von 0,5 bis mehr als 1,0 mg pro kg. Ich wählte daher als Indikator die Dosis von 0,4 mgr pro kg, die sich auch in weiteren Versuchen als nicht tödlich, aber doch regelmäßig wirksam erwies. Allerdings beschränkte sich die Wirkung in manchen Fällen auf eine bloße Steigerung der Reflexerregbarkeit, ohne daß es — wie meist — zu tetanischen Anfällen kam. Um die individuellen Differenzen möglichst auszuschalten, habe ich immer an demselben Tier die Wirkung der genannten Strychnindosis mit und ohne Bittermittel, zuweilen mehrmals untersucht. Natürlich sind die Versuche auch dann nicht von mathematischer Exaktheit, weil die resorptive Tätigkeit des Verdauungstraktus auch an demselben Individuum physiologischen Schwankungen unterworfen ist.

Das Quassiin wurde in verschiedener Dosis als 0,1 prozentige wässrige Lösung meist 10—20' vor dem Strychnin mit der Schlundsonde eingegeben.

In der folgenden Tabelle 2 (S. 12) gebe ich eine Übersicht meiner Versuche, indem ich mich auf die Wiedergabe der zahlenmäßig faßbaren Beobachtungen beschränke.

Da in der therapeutischen Praxis die Bitterstoffe gewöhnlich längere Zeit hindurch angewandt werden, und in Übereinstimmung damit auch das Resultat des eingangs erwähnten Versuches 2 auf die Wirkung mehrfacher Bitterstoffdosen zurückgeführt werden mußte, so habe auch ich die Veränderung der Strychninresorption nach der Einwirkung längere Zeit hindurch täglich verabreichter Quassiingaben studiert. Meine Resultate zeigt die Tabelle 3 (Seite 13), in der zur bequemerem Übersicht die betreffenden Normalversuche aus der Tabelle 2 noch einmal angeführt sind.

In den Tabellen kommt nicht zum Ausdruck der ganze Vergiftungsverlauf (Zahl und Dauer der einzelnen Tetani, Unterstützung der Erholung durch künstliche Atmung), vor allem aber auch nicht die Dauer des Vergiftungsstadiums. Diese Momente sind subjektiver Schätzung unterworfen, speziell läßt sich auch der Endpunkt der Vergiftung nicht auf die Minute angeben. Immerhin habe ich sehr

Tabelle 2.

| Versuchs- nummer | Hund | Gewicht in kg. | Quassiin in mg. | 0,4 mg Strychnin p. kg nach | Erste Wirkung nach ¹⁾ | Erster Tetanus nach ²⁾ |
|---------------------|-----------------|-------------------|--------------------|-----------------------------------|--|---|
| 3 | Bulldogge III. | 8,95 | — | — | 12' | 14' |
| 11 | " | 8,95 | — | — | 15' | 18' |
| 12 | " | 8,95 | — | — | 26' | 50' |
| 13 | " | 8,2 | — | — | 10' | — |
| 14 | " | 9,45 | — | — | 13' | 27' |
| 15 | " | 9,0 | 1,0 | 15' | 15' | — |
| 16 | " | 8,95 | 1,0 | 17' | 12' | 17' |
| 17 | " | 9,2 | 10,0 | 1' | 16' | — |
| 18 | " | 9,2 | 24,0 | 1' | — | — |
| 4 | Schäferhund IV. | 14,0 | — | — | 11' | — |
| 19 | " | 14,0 | — | — | 25' | 28' |
| 20 | " | 14,0 | — | — | 15' | 16 |
| 21 | " | 14,0 | — | — | 10' | 13' |
| 22 | " | 13,7 | — | — | 27' | — |
| 23 | " | 13,7 | — | — | 17' | 22' |
| 24 | " | 15,5 | 1,0 | 23' | 12' | 17' |
| 25 | Terrier IX. | 8,5 | — | — | 55' | — |
| 26 | " | 8,0 | — | — | 27' | — |
| 27 | " | 7,5 | 1,0 | 20' | 23' | 52' |
| 28 | " | 8,0 | 1,0 | 16' | 24' | 49' |
| 29 | " | 8,5 | 10,0 | 1' | 35' | — |
| 30 | Spitz X. | 9,3 | — | — | 50' | — |
| 31 | " | 9,0 | — | — | 18' | 40' |
| 32 | " | 8,5 | 1,0 | 14' | 15' | 21' |
| 33 | " | 9,7 | 7,5 | 1' | 10' | 13' |
| 34 | " | 9,4 | 25,0 | 15' | 35' | 83' |
| 35 | Pinscher XI. | 8,4 | — | — | 35' | 45' |
| 36 | " | 7,9 | 1,0 | 1' | 29' | 66' |
| 37 | Terrier XII. | 9,0 | 30,0 | 1' | 26' | 63' |
| 38 | Dackel XIII. | 8,5 | — | — | 20' | 25' |
| 39 | " | 8,5 | 1,0 | 15' | 10' | 11' |
| 40 | " | 10,0 | 25,0 | 15' | 45' | 50' |
| 41 | Terrier XIV. | 13,6 | — | — | 27' | 30' |
| 42 | " | 13,6 | 1,0 | 20' | 20' | 24' |
| 43 | " | 14,1 | 25,0 | 20' | 25' | 61' |
| 44 | " | 13,5 | 25,0 | 20' | 34' | 42' |
| 45 | Schäferhund XV. | 12,0 | 25,0 | 20' | 55' | — |
| 46 | Terrier XVI. | 6,9 | 25,0 | 22' | 78' | 103' |
| 47 | " | 6,9 | 1,0 | 20' | 12' | 15' ²⁾ |

1) Die Zeitangaben der beiden letzten Rubriken beziehen sich auf die Zeit von der Eingabe des Strychnins an.

2) nach 45' Tod!

Tabelle 3.

| Ver- suchs Nr. | Hund | Gew. in kg. | Einzelne Quassiin dosis in mg. | Zahl der täglich. Quassiin dosen | Strichn. in mg pro kg. | Erste Wirk- ung nach | Erster Tetan. nach | Tod nach |
|----------------------|----------------|----------------|---|---|------------------------------|-------------------------------|--------------------------|-------------|
| | | | | | | Min. | Min. | Min. |
| 30 | Spitz X. | 9,3 | — | — | 0,4 | 50 | — | — |
| 41 | " | 9,0 | — | — | 0,4 | 18 | 40 | — |
| 48a | " | 9,3 | 1,0 | 30 | 0,3 | 30 | — | — |
| b | " | 9,3 | 1,0 | 36 | 0,4 | 15 | — | — |
| c | " | 9,3 | 1,0 | 50 | 0,5 | 16 | 21 | 41 |
| 49a | Schäferh. XVII | 8,6 | 25,0 | 23 | 0,4 | 40 | — | — |
| b | " | 8,6 | 25,0 | 29 | 1,0 | 17 | 20 | 38 |
| 50 | Spitz XVIII | 10,0 | 25,0 | 26 | 1,0 | 12 | 17 | 47 |
| 25 | Terrier IX. | 8,5 | — | — | 0,4 | 55 | — | — |
| 26 | " | 8,0 | — | — | 0,4 | 27 | — | — |
| 51 | " | 7,9 | 10,0 | 9 | 1,0 | 20 | 27 | — |
| 52 | " | 7,1 | 57,8 | 32 | 1,0 | 48 | 138 | — |

häufig den Eindruck gewonnen, daß die Vergiftung nach einer großen Dosis des Bittermittels (25 mg) im allgemeinen milder verlief, dagegen nach kleiner Dosis (1 mg) eher heftiger, als ohne Bitterstoff. Ganz außerhalb der Möglichkeit eines Irrtums liegt die Dauer der Vergiftung in den Versuchen 51 und 52 (Tab. 3) nach der chronischen Applikation des Bitterstoffes. Im Versuch 51 traten noch 4 Stunden nach der Einverleibung des Giftes so schwere Tetanusanfälle auf, daß sie zu künstlicher Atmung Veranlassung gaben, im Versuch 52 waren sogar noch nach 9 Stunden Krampfanfälle zu beobachten. An einem normalen Tiere konnte ich niemals später, als nach $1\frac{3}{4}$ Stunden noch deutliche Vergiftungssymptome wahrnehmen. Besonders auffällig gegenüber den beiden genannten Versuchen verlief der Versuch 10 (Tab. 1) in dem das normale Tier merkwürdiger Weise die sehr hohe Dosis von 1,0 mgr. Strychnin pro kg überlebte. Dabei hatte der Hund nur während der ersten 20 Minuten einige heftige Tetani, die er mit Hilfe künstlicher Atmung überstand, darnach blieb jedes abnorme Syptom, bis auf eine, etwa noch eine Stunde anhaltende, wenig gesteigerte Reflexerregbarkeit aus.

Aber auch wenn man nur die zahlenmäßigen Angaben, wie sie in den Tabellen niedergelegt sind, berücksichtigt, scheint mir der Einfluß des Bitterstoffes auf den zeitlichen Ablauf der Vergiftung unverkennbar zu sein. Große Dosen (25,0 mg und mehr) bewirken sehr häufig ein verzögertes Eintreten der Symptome bei gleich

großen Gaben des Indikatorgiftes. Ich verweise besonders auf Versuch 18, 34, 40, 43, 44, 46 (Tabelle 2). In der Tabelle 3 möchte ich auf die Versuche 49 und 50 kein zu hohes Gewicht legen, weil ich bei diesen Tieren versäumt habe, mich über ihr Verhalten gegenüber dem Strychnin im normalen Zustande zu orientieren; sie waren vorher zu anderen Zwecken gebraucht worden. Im Versuch 48 handelte es sich um kleine Dosen des Bittermittels; ein Unterschied gegenüber den Normalversuchen ist nicht zu konstatieren. Dagegen ist in den chronischen Versuchen 51 und 52 die verzögernde Wirkung des Bittermittels potenziert. Es ist zu beachten, daß sie gegenüber den Normalversuchen mit einer $2\frac{1}{2}$ mal größere n Strychnindosis angestellt worden sind.

Kleine Dosen (1 mg) Bitterstoff haben zuweilen einen beschleunigten Eintritt der Vergiftungssymptome zur Folge gehabt. Ich verweise auf die Versuche 39, 42, zu denen sich noch 27 und 28 gesellen, wo Tetanus, und 47, wo Tod eintrat, nachdem er vorher an den gleichen Tieren ausgeblieben war.

III.

In einer Reihe weiterer Versuche habe ich mich bemüht, eine dem Magen von Hunden einverleibte Substanz nach einer bestimmten Zeit quantitativ wiederzugewinnen und so ein Maß für die „Resorption“ zu erhalten.

Zu diesem Zweck habe ich den Tieren pro kg 20,0 cem einer 0,1 prozentigen Natriumthiosulfatlösung mit der Sonde in den Magen gebracht. Nach Ablauf von 30' ließ ich sie durch eine subkutane Injektion von 1,0 mg Apomorphinchlorid in 0,2 prozentiger Lösung brechen. Das Erbrochene wurde, solange es in dünnwässrigen Schüssen kam, gesammelt und auf seinen Gehalt an Natriumthiosulfat untersucht. Vor jedem Versuch war das Titrationsverhältnis der Natriumthiosulfatlösung zu einer $\frac{1}{2}$ n-Jodlösung festgestellt worden. Darnach versuchte ich mit Jodlösung und Stärke als Indikator das im Gebrochenen vorhandene Natriumthiosulfat zu titrieren. Natürlich konnten die Resultate dieser Methode von vornherein nur als grobe Annäherung betrachtet werden, da jodbindende Substanzen außer Thiosulfat nicht auszuschließen waren. Es zeigte sich auch, daß die Schwankungen in der Geschwindigkeit des Übertritts der Lösung in den Darm schon an normalen Tieren beträchtlich waren. Ein Einfluß der Bittermittel ließ sich auf diesem Wege nicht feststellen.

IV.

Ich habe mich daher, um die Resultate, die ich an den Strychnin- hunden gewonnen hatte, zu ergänzen und sicherer zu stellen, zu der dritten der oben skizzierten Methoden gewandt; ich habe die Ausscheidung einer in den Magen gebrachten Substanz im Harn mit und ohne Bittermittel verfolgt. Zur scharfen Abgrenzung des Harnes eignet sich der Mensch besser als Tiere. Deswegen habe ich an mir selbst eine Reihe von Versuchen angestellt. Als Indikator benutzte ich das Salol, welches als Salicylsäurederivat im Harn sehr leicht durch Eisenchlorid nachzuweisen und für den Menschen weiter nicht schädlich ist. Allerdings hat es den Nachteil, daß es erst im Darm verseift werden muß: die Geschwindigkeit dieser Reaktion ist zweifellos nicht immer absolut konstant und es gesellt sich damit eine neue Fehlerquelle zu den früher geschilderten dazu.

Ich habe mich bemüht, alle Versuche bei möglichst denselben Bedingungen anzustellen. Morgens nüchtern habe ich unmittelbar vor dem Frühstück, das bei jedem Versuch von derselben Zusammensetzung war, 1,0 g Salol, in Oblaten eingehüllt, geschluckt. Dann habe ich in gleichmäßigen Intervallen von 10—25 Minuten Harn gelassen und davon eine Probe auf Salicylsäure untersucht. Bezüglich der Probe möchte ich bemerken, daß wir sie auf zweierlei Weise anstellen können. Entweder wir nehmen einige cem von dem zu untersuchenden Harne, setzen tropfenweise eine verdünnte Eisenchloridlösung zu und beobachten den Eintritt der violetten Färbung. Oder wir schütteln den mit verdünnter Schwefelsäure angesäuerten Harn mit einem Gemisch von 2 Teilen Chloroform und 3 Teilen eines leicht siedenden Petroläthers. Die abgegossene und filtrierte Chloroform-Petrolätherlösung wird mit einigen cem Wasser versetzt und dann wird tropfenweise Eisenchlorid oder noch besser Eisenalaunlösung zugegossen. Die zweite Probe ist empfindlich und eindeutig, dagegen muß man sich bei Ausführung der ersten Probe eine gewisse Übung aneignen und einen bestimmten Ausfall der Reaktion als maßgebend ansetzen; denn ehe die Probe ganz deutlich positiv ist, verfärbt sich häufig der Niederschlag von phosphorsaurem Eisen in einer Weise, daß es schwer ist, die Reaktion als entschieden negativ oder positiv zu bezeichnen. Sehr behilflich bei der Prüfung ist es, wenn man die einzelnen Proben nebeneinander stehen läßt und dann jede mit demselben Quantum destillierten Wassers verdünnt. Die negativen Proben zeigen bei der Verdünnung gelblichbraune, dagegen die positiven eine rosa-violette Farbe. Wenn man dies

in Betracht zieht, so kann man mit dieser sonst sehr einfachen und bequemen Reaktion gut auskommen.

Nachdem ich mich in mehreren Versuchen überzeugt habe, daß bei mir die Zeit für das Erscheinen der Salicylsäure im Harn mit der übereinstimmt, die Ewald und Siebers¹⁾ angeben (60—70 Min.), habe ich untersucht, ob und auf welche Weise dies Erscheinen sich durch Bittermittel beeinflussen läßt. Ich nahm entweder 1,0 mg oder 25,0 mg Quassiin in einzelnen Dosen als Pulver in Oblaten, wobei nur ausnahmsweise der bittere Geschmack auf der Zunge wahrgenommen wurde, und zwar 20—30 Min. vor dem Salol.

Die beschriebenen Versuche sind in der Tabelle 4 zusammengestellt.

Tabelle 4.

| Versuchsnummer | Datum | Dosis Quassiin in mg. | Deutliche Reaktion nach |
|----------------|-----------------|-----------------------|-------------------------|
| 53 | 17. VIII. 1909. | — | 70 Min. |
| 54 | 19. VIII. " | — | 90 " |
| 55 | 2. X. " | 1,0 | 45 " |
| 56 | 4. X. " | 1,0 | 60 " |
| 57 | 6. X. " | — | 70 " |
| 58 | 10. X. " | 25,0 | 70 " |
| 59 | 13. X. " | — | 90 " |
| 60 | 15. X. " | 1,0 | 50 " |
| 61 | 18. X. " | 1,0 | 50 " |
| 62 | 21. X. " | 25,0 | 120 " |
| 63 | 24. X. " | 25,0 | 60 " |
| 64 | 26. X. " | 25,0 | 55 " |
| 65 | 31. X. " | 25,0 | 110 " |
| 66 | 7. XI. " | 25,0 | 120 " |
| 67 | 14. XI. " | 25,0 | 120 " |
| 68 | 22. XI. " | 25,0 | 200 " |
| 69 | 25. XI. " | 25,0 | 130 " |
| 70 | 28. XI. " | — | 115 " |
| 71 | 1. XII. " | — | 120 " |
| 72 | 5. XII. " | — | 120 " |
| 73 | 9. XII. " | 1,0 | 75 " |
| 74 | 15. XII. " | — | 75 " |
| 75 | 19. XII. " | — | 75 " |
| 76 | 23. XII. " | 1,0 | 70 " |

Versuch 77.

Vom 5. — 30. I. 1910 nahm ich 25 mal eine Dosis von 25,0 mg Quassiin ein. Am 16. I. und am 30. I. machte ich eine Salolprobe.

1) s. Sahli, Lehrbuch der klin. Untersuchungsmethoden, 4. Aufl. 1905, p. 382.

Die Salicylsäurereaktion war positiv im Harn
am 12. Tag nach 60 Minuten
am 26. Tag nach 120 Minuten.

Auch in diesen Versuchen zeigt sich trotz mancher Unregelmäßigkeiten auffallend häufig, daß auf eine große Quassiindosis eine Verzögerung der Ausscheidung folgt. Nur 3 mal in 10 Fällen fehlte sie. Andererseits finden wir 3 mal in 6 Fällen eine besonders rasche Ausscheidung nach Einnahme einer kleinen Dosis Quassiiin. Ob die Verzögerung in den Versuchen 70, 71 und 72 vielleicht noch mit von den in der vorhergehenden Zeit mehrfach applizierten größeren Quassiindosen beeinflußt worden ist, möchte ich unentschieden lassen. Auffallend ist jedenfalls, daß in meinem chronischen Versuch 77 am 12. Tage noch ein normaler Wert für die Ausscheidung gefunden wurde. In den Versuchen, wo der deutlich positive Ausfall der Reaktion gegen die Norm verspätet war, hat sich besonders die oben erwähnte Erscheinung gezeigt, daß die Violettfärbung nicht immer scharf abzugrenzen war. Das kann eben davon herrühren, daß diese zuerst auftretende Verfärbung des Harnes auf ganz kleine Mengen der erscheinenden Salicylsäure zurückzuführen ist, und daß es infolge der durch die Bittermittel hervorgerufenen Verzögerung der Resorption der im Darm abgespaltenen Salicylsäure länger dauern mußte, bis die zum ganz deutlichen Ausfall der Reaktion nötige Menge im Harn erschien. Inzwischen wurden natürlich längere Zeit wie sonst die ganz kleinen Mengen resorbiert und ausgeschieden, die zwar mit Eisenchlorid eine bräunliche Verfärbung, aber nicht die bekannte dunkel violette Farbe gaben.

V.

Um mir eine Vorstellung zu machen, wie die Bittermittel den ganzen Verlauf der Ausscheidung, respektive der Resorption beeinflussen, habe ich eine Reihe von Versuchen angestellt, in denen ich die quantitative Ausscheidung einer Substanz mit und ohne Bittermittel untersucht habe. Als Versuchsperson diente mir ein befreundeter Kommilitone, Herr E. K., dem ich an dieser Stelle für seine Hilfe und Mühe herzlichst danke. Als Indikator benutzte ich das Jod, für dessen quantitative Bestimmung im Harn wir gute und bequeme Methoden besitzen. Ich habe mich der von A n t e n¹⁾ beschriebenen Methode von Rabourdin bedient. Die Methode besteht

1) Über den Verlauf der Ausscheidung des Jodkalium im menschlichen Harn. Archiv für exp. Pharm. und Path. 48. 1902, p. 331.

darin, daß man die ganze organische Substanz des Harnes unter Zusatz von Kalilauge verbrennt und dann in saurer Lösung das durch Nitrite freigemachte Jod mit Schwefelkohlenstoff ausschüttelt und kolorimetrisch bestimmt. Die für die Versuche gebrauchte Jodsalzlösung wurde folgendermaßen hergestellt: käufliches Jodkalium wurde 2 mal umkristallisiert und im Exsiccator zur Gewichtskonstanz gebracht. Davon wurden auf einer analytischen Wage 4,216 g abgewogen, und diese Menge im Meßkolben zu 50,0 ccm in Wasser gelöst. Von dieser Lösung wurden für jeden Versuch 6,0 ccm ($= 0,5968$ g JK, siehe unten) mit der Pipette abgemessen und mit zirka 20 ccm Wasser in einem Gefäße verdünnt, aus dem die Versuchsperson direkt, unter zweifacher Nachspülung die Lösung trank. Die Versuche begannen jedesmal 1 Stunde vor dem Frühstück nach vollständiger Entleerung der Blase. Die Ernährung in allen Versuchen war ziemlich die gleiche. Vom Augenblick der Jodkaliumaufnahme an, wurde nach 10, 20, 30, 60 Minuten, weiterhin jede Stunde bis zum Ende des Tages die Blase entleert. Außerdem wurde der Harn bis zur 24., sowie bis zur 48. Stunde vollständig gesammelt. Jede ausgeschiedene Menge des Harns wurde gemessen und auf ein bestimmtes Maß im Meßkolben mit destilliertem Wasser aufgefüllt. Von jeder Verdünnung wurden 2 gleiche aliquote Teile (meistens je ein zehnter Teil), nach der angegebenen Methode verbrannt. Die so gewonnenen Filtrate von beiden Kontrollverbrennungen wurden auf ein bestimmtes Quantum mit destilliertem Wasser aufgefüllt und von jedem wurde ein gleicher aliquoter Teil (meistens der fünfte) kolorimetrisch auf Jodgehalt untersucht. Zwei Parallelbestimmungen lieferten immer völlig übereinstimmende Werte, daher sind die gefundenen Zahlen in der Tabelle nur einmal angeführt. Die Jodkaliumlösung, die zur kolorimetrischen Titration benutzt wurde, war aus demselben Präparat hergestellt, wie die eingegebene Lösung. Dazu wurden 0,2 g abgewogen und in 1 Liter destillierten Wassers gelöst. Der genaue Titerwert wurde mit einer Natriumthiosulfatlösung eingestellt, die ihrerseits wieder mit Hilfe von analysenreinem Kaliumbichromat eingestellt war. Es ergab sich daß die abgewogene Menge von 0,2 g Jodkalium 0,1964 g reiner Substanz entsprach. Daraus berechnet sich für die zum Einnehmen bestimmte Jodkaliumlösung ein Prozentgehalt von 8,2802, also von 0,4968 g auf 6,0 ccm. Zur Kontrolle wurde die Lösung noch in mehreren Bestimmungen mit der Titrationslösung verglichen. 5,0 ccm wurden auf 500,0, von dieser Konzentration 10,0 ccm auf 100,0 verdünnt. Von der tausendfachen Verdünnung wurden je 5,0 ccm

mit der Titrationslösung kolorimetrisch bestimmt; von dieser wurden bis zur Farbgleichheit verbraucht:

2, 1 ccm
 2, 1 ccm
 2,15 ccm Mittel 2,1 : gefunden 4,124 mg JK.
 2,15 ccm berechnet 4,140 mg JK.
 2, 1 ccm
 2,07 ccm

Zuerst wurden zwei Versuche angestellt, in denen die Versuchsperson nur Jodkalium nahm.

Der Verlauf der Ausscheidung ist auf den folgenden Tabellen 5 und 6 verzeichnet.

Tabelle 5.

Versuch 78. Am 14. XII. 09

Einnahme von 0,4968 g JK um 10^h 15

| Tageszeit Uhr Min. | Abgelaufene Zeit Std. Min. | Harnmenge | Der Harn auf- gefüllt auf cm ³ | Davon verbrannt cm ³ | Asche gelöst zu cm ³ | Zur Titration genommen cm ³ | Abgelesene Zahl cm ³ JK | Ausgeschiedenes JK | | | |
|-----------------------|-------------------------------|-----------|--|------------------------------------|------------------------------------|---|---------------------------------------|----------------------------|--------------|----------------------------|--------------|
| | | | | | | | | In mg | | In Proz. | |
| | | | | | | | | In der Zeit- einheit | In Ganzen | In der Zeit- einheit | In Ganzen |
| 10 25 | 10 | 8,5 | 20,0 | 5,0 | 20,0 | 20,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| 10 35 | 20 | 3,5 | 20,0 | 5,0 | 20,0 | 5,0 | 1,5 | 4,7 | 4,7 | 0,9 | 0,9 |
| 10 45 | 30 | 4,0 | 20,0 | 5,0 | 25,0 | 5,0 | 2,4 | 9,4 | 14,1 | 1,9 | 2,8 |
| 11 15 | 60 | 11,0 | 25,0 | 5,0 | 50,0 | 5,0 | 6,55 | 25,7 | 39,8 | 5,2 | 8,0 |
| am 15. XII. 09. | | | | | | | | | | | |
| 12 15 | 2 | 27,0 | 50,0 | 10,0 | 50,0 | 2,0 | 1,5 | 36,7 | 76,5 | 7,3 | 15,3 |
| 1 15 | 3 | 43,0 | 100,0 | 20,0 | 50,0 | 2,0 | 1,5 | 36,7 | 113,2 | 7,3 | 22,6 |
| 2 15 | 4 | 29,0 | 50,0 | 10,0 | 50,0 | 2,0 | 1,0 | 24,5 | 137,7 | 4,9 | 27,5 |
| 3 15 | 5 | 140,0 | 200,0 | 20,0 | 50,0 | 5,0 | 1,6 | 31,4 | 169,1 | 6,3 | 33,8 |
| 4 15 | 6 | 100,0 | 200,0 | 20,0 | 50,0 | 2,0 | 0,4 | 19,6 | 188,7 | 3,9 | 37,7 |
| 5 15 | 7 | 138,0 | 200,0 | 20,0 | 50,0 | 5,0 | 1,0 | 19,6 | 208,3 | 3,9 | 41,6 |
| 6 15 | 8 | 160,0 | 250,0 | 20,0 | 50,0 | 5,0 | 0,65 | 16,0 | 221,3 | 3,2 | 44,8 |
| 7 15 | 9 | 121,0 | 200,0 | 20,0 | 50,0 | 10,0 | 1,8 | 17,6 | 241,9 | 3,5 | 48,3 |
| 8 15 | 10 | 83,0 | 200,0 | 20,0 | 50,0 | 5,0 | 0,9 | 17,6 | 259,5 | 3,5 | 51,8 |
| 9 15 | 11 | 65,0 | 100,0 | 10,0 | 50,0 | 5,0 | 0,6 | 11,8 | 271,3 | 2,4 | 54,2 |
| 10 15 | 12 | 62,0 | 200,0 | 20,0 | 50,0 | 10,0 | 1,4 | 13,7 | 285,0 | 2,8 | 57,0 |
| 11 15 | 13 | 65,0 | 100,0 | 10,0 | 50,0 | 10,0 | 1,1 | 10,8 | 295,8 | 2,2 | 59,2 |
| am 16. XII. 09. | | | | | | | | | | | |
| 10 — | 23 45 | 337,0 | 500,0 | 20,0 | 50,0 | 20,0 | 3,8 | 46,6 | 342,4 | 9,4 | 68,6 |
| 2 30 | 28 15 | 154,0 | 250,0 | 20,0 | 50,0 | 10,0 | 1,5 | 18,4 | 360,8 | 3,7 | 72,3 |
| 6 10 | 31 55 | 190,0 | 250,0 | 20,0 | 50,0 | 20,0 | 1,6 | 9,8 | 370,6 | 2,0 | 74,3 |
| 12 15 | 38 — | 230,0 | 500,0 | 20,0 | 50,0 | 40,0 | 1,3 | 8,1 | 378,7 | 1,6 | 75,9 |
| am 16. XII. 09. | | | | | | | | | | | |
| 10 10 | 47 55 | 275,0 | 500,0 | 50,0 | 50,0 | 30,0 | 1,6 | 5,2 | 383,9 | 1,1 | 77,0 |

Tabelle 6.

Versuch 79. Am 20. XII. 09

Einnahme von 0,4968 g JK um 9^h 15^m

| Tageszeit | Abgelaufene Zeit | Harmmenge | Der Harn aufgefüllt auf cm ³ | Davon verbrannt cm ³ | Asche gelöst zu cm ³ | Zur Titration genommen cm ³ | Abgelesene Zahl cm ³ JK | Ausgeschiedenes JK | | | |
|-----------------|------------------|-----------|---|---------------------------------|---------------------------------|--|------------------------------------|--------------------|-----------|--------------------|-----------|
| | | | | | | | | in mg | | in Proz. | |
| | | | | | | | | In der Zeiteinheit | Im Ganzen | In der Zeiteinheit | Im Ganzen |
| Uhr Min. | Std. Min. | | | | | | | | | | |
| 9 25 | 10 | 10,0 | 25,0 | 5,0 | 50,0 | 50,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| 9 35 | 20 | 4,5 | 25,0 | 5,0 | 50,0 | 40,0 | 1,2 | 1,5 | 1,5 | 0,3 | 0,3 |
| 9 45 | 30 | 5,0 | 25,0 | 5,0 | 50,0 | 20,0 | 1,8 | 4,4 | 5,9 | 0,9 | 1,2 |
| 10 15 | 60 | 18,5 | 50,0 | 10,0 | 50,0 | 5,0 | 2,55 | 25,0 | 30,9 | 5,0 | 6,2 |
| 11 15 | 2 | 22,5 | 50,0 | 10,0 | 50,0 | 5,0 | 3,4 | 33,3 | 64,2 | 6,7 | 12,9 |
| 12 15 | 3 | 41,5 | 100,0 | 20,0 | 50,0 | 5,0 | 3,2 | 31,4 | 95,6 | 6,3 | 19,2 |
| 1 15 | 4 | 37,5 | 100,0 | 20,0 | 50,0 | 10,0 | 5,6 | 27,4 | 123,0 | 5,5 | 24,7 |
| 2 15 | 5 | 44,0 | 100,0 | 20,0 | 50,0 | 5,0 | 2,5 | 24,5 | 147,5 | 4,9 | 29,7 |
| 3 15 | 6 | 77,0 | 200,0 | 20,0 | 50,0 | 10,0 | 3,0 | 29,4 | 176,9 | 5,9 | 35,5 |
| 4 15 | 7 | 130,0 | 250,0 | 20,0 | 50,0 | 10,0 | 2,2 | 27,0 | 203,9 | 5,4 | 40,9 |
| 5 25 | 8 10 | 72,0 | 200,0 | 20,0 | 50,0 | 10,0 | 2,8 | 27,4 | 231,3 | 5,5 | 46,4 |
| 6 15 | 9 | 57,0 | 100,0 | 20,0 | 50,0 | 10,0 | 3,3 | 16,2 | 247,5 | 3,3 | 49,7 |
| 7 15 | 10 | 112,0 | 200,0 | 20,0 | 50,0 | 10,0 | 1,7 | 16,7 | 264,2 | 3,4 | 53,1 |
| 8 15 | 11 | 70,0 | 200,0 | 20,0 | 50,0 | 10,0 | 1,8 | 17,6 | 281,8 | 3,6 | 56,7 |
| 9 15 | 12 | 68,0 | 200,0 | 20,0 | 50,0 | 20,0 | 3,0 | 14,7 | 296,5 | 3,0 | 59,7 |
| 10 15 | 13 | 96,0 | 200,0 | 20,0 | 50,0 | 20,0 | 2,45 | 12,0 | 308,5 | 2,4 | 62,1 |
| 11 15 | 14 | 45,0 | 100,0 | 20,0 | 50,0 | 10,0 | 2,5 | 12,3 | 320,8 | 2,5 | 64,6 |
| am 21. XII. 09. | | | | | | | | | | | |
| 10 | 23 45 | 260,0 | 500,0 | 50,0 | 50,0 | 10,0 | 3,0 | 29,4 | 350,5 | 5,9 | 70,5 |
| 1 | 26 45 | 115,0 | 200,0 | 20,0 | 50,0 | 10,0 | 1,3 | 12,7 | 362,9 | 2,6 | 73,1 |
| 2 50 | 28 36 | 100,0 | 200,0 | 20,0 | 50,0 | 20,0 | 1,3 | 6,4 | 369,3 | 1,3 | 74,4 |
| 7 20 | 33 05 | 475,0 | 1000,0 | 100,0 | 100,0 | 50,0 | 2,8 | 11,0 | 380,3 | 2,2 | 76,6 |
| 10 | 35 20 | 125,0 | 200,0 | 20,0 | 50,0 | 20,0 | 0,9 | 4,4 | 384,7 | 0,9 | 77,5 |
| 11 30 | 36 50 | 85,0 | 200,0 | 20,0 | 50,0 | 20,0 | 0,6 | 2,9 | 387,6 | 0,6 | 78,1 |
| am 22. XII. 09. | | | | | | | | | | | |
| 10 | 47 45 | 250,0 | 500,0 | 50,0 | 100,0 | 50,0 | 0,9 | 3,5 | 391,1 | 0,7 | 78,8 |

In zwei weiteren, im übrigen vollkommen analogen Versuchen nahm die Versuchsperson 25 Minuten vor dem Jodkalium 25 mg Quassiin in Oblate. Die Resultate sind in Tabelle 7 und 8 zusammengefaßt.

Schließlich studierte ich auch die Wirkung der chronischen Behandlung mit dem Bittermittel auf die Jodresorption. Die gleiche Versuchsperson nahm täglich vom 17. I. 1910 bis einschließlich

7. II. 1910 morgens nüchtern 25 mg Quassiin. Am 7. II. 1910 wurde der Ausscheidungsversuch vorgenommen, über dessen Verlauf Tabelle 9 (S. 25) Auskunft gibt.

Tabelle 7.

Versuch 80. Am 29. XII. 09

Einnahme um 9^h 55^m von 25 mg Quassiin

um 10^h 20^m von 0,4968 g JK.

| Tageszeit | | Abgelaufene Zeit | Harnmenge | Der Harn aufgef. auf cm ³ | Davon verbr. auf cm ³ | Asche gelöst zu cm ³ | Zur Titration genommen cm ³ | Abgelesene Zahl cm ³ JK | Ausgeschiedenes JK | | | |
|-----------------|-------|------------------|-----------|--------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|--|------------------------------------|--------------------|-----------|--------------------|-----------|
| | | | | | | | | | In mg. | | In Proz. | |
| | | | | | | | | | In der Zeiteinheit | Im Ganzen | In der Zeiteinheit | Im Ganzen |
| Uhr | Min. | Std. Min. | | | | | | | | | | |
| 10 | 30 | 10 | 9,0 | 50,0 | 10,0 | 25,0 | 20,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| 10 | 40 | 20 | 6,0 | 50,0 | 10,0 | 25,0 | 20,0 | 2,4 | 2,9 | 2,9 | 0,6 | 0,6 |
| 10 | 50 | 30 | 5,0 | 50,0 | 10,0 | 25,0 | 10,0 | 2,5 | 6,1 | 9,0 | 1,2 | 1,8 |
| 11 | 20 | 60 | 15,0 | 50,0 | 10,0 | 25,0 | 5,0 | 4,0 | 19,6 | 28,6 | 3,9 | 5,7 |
| 12 | 20 | 2 | 70,0 | 160,0 | 20,0 | 50,0 | 5,0 | 4,3 | 42,1 | 70,7 | 8,5 | 14,2 |
| 1 | 20 | 3 | 115,0 | 200,0 | 20,0 | 50,0 | 10,0 | 3,6 | 35,3 | 106,0 | 7,1 | 21,3 |
| 2 | 20 | 4 | 40,0 | 100,0 | 20,0 | 50,0 | 5,0 | 2,7 | 26,5 | 132,5 | 5,3 | 26,6 |
| 3 | 20 | 5 | 150,0 | 200,0 | 20,0 | 50,0 | 10,0 | 3,0 | 29,4 | 161,9 | 5,9 | 32,5 |
| 4 | 20 | 6 | 90,0 | 200,0 | 20,0 | 50,0 | 10,0 | 2,0 | 19,6 | 181,5 | 3,9 | 36,4 |
| 5 | 20 | 7 | 80,0 | 200,0 | 20,0 | 50,0 | 10,0 | 2,1 | 20,6 | 202,1 | 4,1 | 40,5 |
| 6 | 20 | 8 | 180,0 | 250,0 | 20,0 | 50,0 | 10,0 | 1,4 | 17,2 | 219,3 | 3,5 | 44,0 |
| 7 | 20 | 9 | 100,0 | 200,0 | 20,0 | 50,0 | 10,0 | 1,7 | 16,7 | 236,0 | 3,4 | 47,4 |
| 8 | 20 | 10 | 80,0 | 200,0 | 20,0 | 50,0 | 10,0 | 1,4 | 13,7 | 249,7 | 2,8 | 50,2 |
| 9 | 20 | 11 | 130,0 | 200,0 | 20,0 | 50,0 | 10,0 | 1,4 | 13,7 | 263,4 | 2,8 | 53,0 |
| 10 | 20 | 12 | 50,0 | 100,0 | 20,0 | 50,0 | 20,0 | 3,0 | 7,4 | 270,8 | 1,5 | 54,5 |
| 11 | 20 | 13 | 45,0 | 100,0 | 20,0 | 50,0 | 10,0 | 2,0 | 9,8 | 280,6 | 2,0 | 56,5 |
| 12 | 20 | 14 | 30,0 | 100,0 | 20,0 | 50,0 | 10,0 | 1,8 | 8,8 | 289,4 | 1,8 | 58,3 |
| 1 | 20 | 15 | 68,0 | 100,0 | 20,0 | 50,0 | 10,0 | 1,6 | 7,8 | 297,2 | 1,6 | 59,9 |
| am 30. XII. 09. | | | | | | | | | | | | |
| 9 | 20 | 23 | 260,0 | 500,0 | 50,0 | 50,0 | 10,0 | 2,3 | 22,5 | 319,7 | 4,5 | 64,4 |
| 1 | 20 | 27 | 132,0 | 200,0 | 20,0 | 50,0 | 10,0 | 1,5 | 14,7 | 334,4 | 3,0 | 67,4 |
| 6 | 20 | 32 | 470,0 | 1000,0 | 100,0 | 100,0 | 20,0 | 1,6 | 15,7 | 350,1 | 3,2 | 70,6 |
| 12 | 50 | 38 30 | 284,0 | 500,0 | 50,0 | 50,0 | 20,0 | 2,1 | 10,3 | 360,4 | 2,1 | 72,7 |
| am 31. XII. 09. | | | | | | | | | | | | |
| 10 | 47 40 | | 276,0 | 500,0 | 50,0 | 50,0 | 20,0 | 1,2 | 5,9 | 366,3 | 1,2 | 73,9 |

Eine Übersicht über die Resultate dieser fünf Versuche gibt die Tabelle 10 (S. 27—28). Es sind in dieser Tabelle immer die ausgeschiedenen Harn- und Jodmengen, die letzten auch in prozentuellem Verhältnis zur eingenommenen Menge für alle fünf Versuche neben-

einander gestellt. Außerdem ist noch die im betreffenden Momente des Versuches ausgeschiedene Harn- und Jodmenge (in mg und Prozenten) verzeichnet.

Tabelle 8.

Versuch 81. Am 6. I. 1910

Einnahme um 8^h 50^m 25 mg Quassin

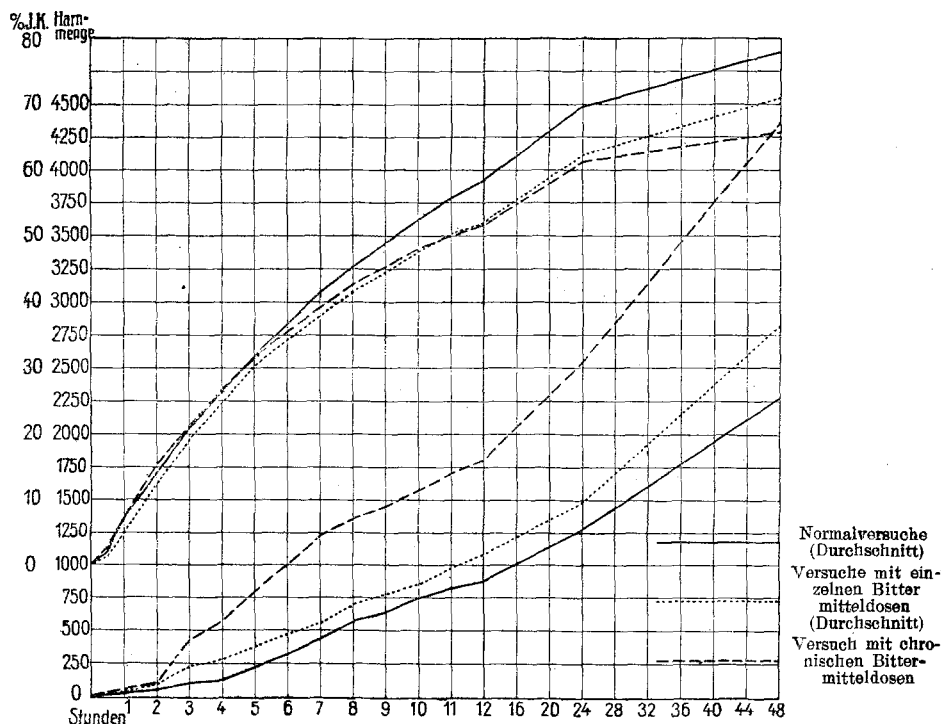
um 9^h 15^m 0,4968 g JK.

| Tageszeit | Abgelaufene Zeit | Harnmenge | Der Harnaufgefüllt auf cm ³ | Davon verbrannt cm ³ | Asche gelöst zu cm ³ | Zur Titration genommen cm ³ | Abgelesene Zahl cm ³ JK | Ausgeschiedenes JK | | | |
|---------------|------------------|-----------|--|---------------------------------|---------------------------------|--|------------------------------------|--------------------|-----------|--------------------|-----------|
| | | | | | | | | in mg | | in Proz. | |
| | | | | | | | | In der Zeiteinheit | Im Ganzen | In der Zeiteinheit | Im Ganzen |
| Uhr Min. | Std. Min. | | | | | | | | | | |
| 9 25 | 10 | 8,0 | 50,0 | 10,0 | 25,0 | 25,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| 9 35 | 20 | 3,0 | 25,0 | 5,0 | 25,0 | 10,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| 9 45 | 30 | 7,0 | 25,0 | 5,0 | 25,0 | 10,0 | 1,5 | 3,7 | 3,7 | 0,7 | 0,7 |
| 10 15 | 60 | 20,0 | 50,0 | 10,0 | 25,0 | 5,0 | 3,5 | 17,2 | 20,9 | 3,5 | 4,2 |
| 11 15 | 2 | 46,0 | 100,0 | 20,0 | 50,0 | 5,0 | 3,2 | 31,4 | 52,3 | 6,3 | 10,5 |
| 12 15 | 3 | 120,0 | 200,0 | 20,0 | 50,0 | 10,0 | 3,3 | 32,3 | 84,6 | 6,5 | 17,0 |
| 1 15 | 4 | 92,0 | 200,0 | 20,0 | 50,0 | 10,0 | 3,0 | 29,4 | 114,0 | 5,9 | 22,9 |
| 2 15 | 5 | 60,0 | 100,0 | 20,0 | 50,0 | 5,0 | 2,5 | 24,5 | 138,5 | 4,9 | 27,8 |
| 3 15 | 6 | 74,0 | 200,0 | 20,0 | 50,0 | 10,0 | 2,0 | 19,6 | 158,1 | 3,9 | 31,7 |
| 4 15 | 7 | 96,0 | 200,0 | 20,0 | 50,0 | 10,0 | 1,9 | 18,6 | 176,7 | 3,7 | 35,4 |
| 5 15 | 8 | 98,0 | 200,0 | 20,0 | 50,0 | 10,0 | 1,7 | 16,7 | 193,4 | 3,3 | 38,7 |
| 6 15 | 9 | 66,0 | 200,0 | 20,0 | 50,0 | 10,0 | 1,5 | 14,7 | 208,1 | 3,0 | 41,7 |
| 7 15 | 10 | 90,0 | 200,0 | 20,0 | 50,0 | 10,0 | 1,5 | 14,7 | 222,8 | 3,0 | 44,7 |
| 8 15 | 11 | 80,0 | 200,0 | 20,0 | 50,0 | 10,0 | 1,2 | 11,8 | 234,6 | 2,4 | 47,1 |
| 9 15 | 12 | 146,0 | 200,0 | 20,0 | 50,0 | 20,0 | 2,2 | 10,8 | 245,4 | 2,2 | 49,3 |
| 11 15 | 14 | 82,0 | 200,0 | 20,0 | 50,0 | 20,0 | 2,7 | 13,2 | 258,6 | 2,7 | 52,0 |
| am 7. I. 910. | | | | | | | | | | | |
| 10 | 24 45 | 355,0 | 500,0 | 50,0 | 50,0 | 10,0 | 4,2 | 41,2 | 299,8 | 8,3 | 60,3 |
| 1 | 27 45 | 140,0 | 200,0 | 20,0 | 50,0 | 20,0 | 1,9 | 9,3 | 309,1 | 1,9 | 62,2 |
| 5 | 31 45 | 475,0 | 1000,0 | 100,0 | 100,0 | 20,0 | 1,5 | 14,7 | 323,8 | 3,0 | 65,2 |
| 9 45 | 36 30 | 290,0 | 500,0 | 100,0 | 100,0 | 50,0 | 1,5 | 2,9 | 326,7 | 0,6 | 65,8 |
| am 8. I. 910. | | | | | | | | | | | |
| 6 | 44 45 | 400,0 | 500,0 | 50,0 | 100,0 | 50,0 | 1,9 | 7,4 | 334,1 | 1,5 | 67,3 |
| 10 | 48 45 | 250,0 | 500,0 | 50,0 | 50,0 | 50,0 | 1,5 | 2,9 | 337,0 | 0,6 | 67,9 |

Die Betrachtung der Tabelle ergibt, daß die Harnmenge bei dem Versuch 82 von Anfang an ganz wesentlich reichlicher ist, als in allen anderen, so daß sie nach 4 Stunden und auch weiterhin das doppelte bis vierfache beträgt. Es will mir scheinen, als ob diese Tatsache einen direkten Vergleich der Zahlen für die Jod-

ausscheidung erschwerte. Die Zahlen liegen, wenigstens im Anfang, nahe denen von Versuch 78, während sie später mehr und mehr zurückbleiben. Auch die beiden Versuche 80 und 81 ähneln den Normalversuchen so sehr, daß es nicht möglich ist, sichere Schlüsse auf eine Wirkung zu ziehen. Immerhin ist doch auch hier die geringe Abweichung im Sinne einer Verzögerung ausgefallen. Be-

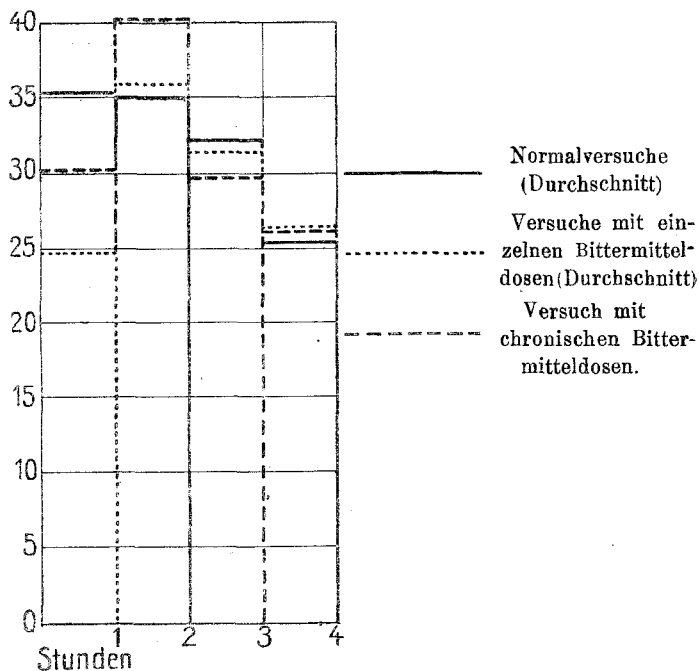
Kurve 1.



sonders deutlich wird das, wenn man den Durchschnitt beider Parallelversuche nimmt. Auf der Kurve 1 sind die Mittelzahlen der beiden Versuche (78 und 79) und (80 und 81) sowie des Versuches 82 aufgetragen, und zwar die mit der Zeit ausgeschiedene Jodmenge in Prozenten der eingegebenen, darunter die ausgeschiedene Harnmenge. Im großen und ganzen darf man wohl Vermehrung der Harnmenge als ein Zeichen dafür ansehen, daß sekretionsbegünstigende Momente auch für das Jod in Betracht zu ziehen sind, daß also die allein von der Resorptionsgröße abhängig gedachte Ausscheidungsgröße geringer anzuschlagen ist.

Betrachtet man die Ausscheidung in den drei Gruppen von Versuchen für die ersten 4 Stunden genauer, so findet man, daß der Kulminationspunkt der Ausscheidungsgröße pro Zeiteinheit bei den Normalversuchen zweifellos früher liegt, als in den übrigen. Auf dem folgenden Diagramm (Kurve 2) sind die absoluten Ausscheidungsmengen in mg Jodkalium für die ersten 4 Stunden übereinander aufgetragen.

K u r v e 2.



VI.

Ich unternahm es schließlich an einem Teilvorgang der „Resorption“, wie ich sie oben als Summe einer Anzahl physiologischer Prozesse definiert habe, die Wirkung des Quassins zu studieren, in der Hoffnung dann eventuell größere und konstantere Abweichungen gegenüber der Norm zu finden. Ich prüfte, ob die Geschwindigkeit des Übertritts von Mageninhalt in den Darm bei Gegenwart von Bittermittel eine Änderung erleidet.

Schon frühere Autoren haben dieser Frage Beachtung geschenkt, ohne daß aber eine Übereinstimmung erzielt wäre. In klinischen Versuchen kamen Reichmann¹⁾, der mit Ausheberung des Magens arbeitete, und Tawizki²⁾, der die Salolmethode anwandte, zu

dem Ergebnis, daß eine Einwirkung der Bitterstoffe auf die Magenmotilität nicht sicher nachzuweisen sei. Demgegenüber konstatierte Battelli¹⁾ durch eine direkte Registriermethode eine deutliche,

Tabelle 9.

Versuch 82. Am 7. II. 1910 Einnahme um 9^h 50^m von 25 mg. Quassiin; um 10^h 5^m von 0,4968 g JK.

| Tageszeit Uhr Min. | Abgelaufene Zeit Std. Min. | Harmenge | Der Harn aufgefüllt auf cm ³ | Davon verbrannt cm ³ | Asche gelöst zu cm ³ | Zur Titration genommen cm ³ | Abgelesene Zahl cm ³ JK | Ausgeschiedenes JK | | | |
|-----------------------|-------------------------------|----------|---|---------------------------------|---------------------------------|--|------------------------------------|--------------------|-----------|--------------------|-----------|
| | | | | | | | | In mg | | In Proz. | |
| | | | | | | | | In der Zeiteinheit | Im Ganzen | In der Zeiteinheit | Im Ganzen |
| 10 25 | 10 | 9,0 | 50,0 | 20,0 | 50,0 | 50,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| 10 35 | 20 | 8,0 | 25,0 | 10,0 | 20,0 | 5,0 | 2,9 | 5,7 | 5,7 | 1,1 | 1,1 |
| 10 45 | 30 | 8,0 | 25,0 | 10,0 | 20,0 | 5,0 | 4,3 | 8,4 | 14,1 | 1,7 | 2,8 |
| 11 15 | 60 | 17,0 | 50,0 | 10,0 | 25,0 | 5,0 | 4,5 | 22,1 | 36,2 | 4,4 | 7,2 |
| 12 15 | 2 | 54,0 | 100,0 | 20,0 | 50,0 | 10,0 | 8,2 | 40,2 | 76,4 | 8,1 | 15,3 |
| 1 15 | 3 | 330,0 | 500,0 | 20,0 | 50,0 | 10,0 | 1,2 | 29,4 | 105,8 | 5,9 | 21,2 |
| 2 20 | 4 05 | 160,0 | 200,0 | 20,0 | 50,0 | 10,0 | 2,8 | 27,4 | 133,2 | 5,5 | 26,7 |
| 3 15 | 5 | 215,0 | 250,0 | 20,0 | 50,0 | 10,0 | 2,0 | 24,5 | 157,7 | 4,9 | 31,6 |
| 4 15 | 6 | 200,0 | 500,0 | 20,0 | 50,0 | 20,0 | 1,6 | 19,6 | 177,3 | 3,9 | 35,5 |
| 5 15 | 7 | 225,0 | 500,0 | 50,0 | 50,0 | 10,0 | 1,8 | 17,6 | 194,9 | 3,6 | 39,1 |
| 6 15 | 8 | 135,0 | 200,0 | 20,0 | 50,0 | 20,0 | 3,5 | 17,2 | 212,1 | 3,5 | 42,6 |
| 7 15 | 9 | 95,0 | 200,0 | 20,0 | 50,0 | 20,0 | 2,7 | 13,2 | 225,3 | 2,7 | 45,3 |
| 8 30 | 10 15 | 112,0 | 200,0 | 20,0 | 50,0 | 20,0 | 2,7 | 13,2 | 238,5 | 2,7 | 48,0 |
| 9 15 | 11 | 130,0 | 200,0 | 20,0 | 50,0 | 20,0 | 2,0 | 9,8 | 248,3 | 2,0 | 50,0 |
| 10 15 | 12 | 110,0 | 200,0 | 20,0 | 50,0 | 20,0 | 1,6 | 7,8 | 256,1 | 1,6 | 51,6 |
| 11 15 | 13 | 54,0 | 100,0 | 20,0 | 50,0 | 20,0 | 2,4 | 5,9 | 262,0 | 1,2 | 52,8 |
| 12 15 | 14 | 88,0 | 200,0 | 20,0 | 50,0 | 20,0 | 1,4 | 6,9 | 268,9 | 1,4 | 54,2 |
| am 8. II. 1910. | | | | | | | | | | | |
| 10 15 | 24 | 604,0 | 1000,0 | 100,0 | 100,0 | 20,0 | 3,6 | 35,3 | 304,2 | 7,1 | 61,3 |
| 1 15 | 27 | 180,0 | 250,0 | 20,0 | 50,0 | 40,0 | 3,0 | 9,2 | 313,4 | 1,8 | 63,1 |
| 3 15 | 29 | 120,0 | 200,0 | 20,0 | 50,0 | 40,0 | 1,4 | 3,4 | 316,8 | 0,7 | 63,8 |
| 7 15 | 33 | 305,0 | 500,0 | 50,0 | 50,0 | 40,0 | 1,8 | 4,4 | 321,2 | 0,9 | 64,7 |
| 12 30 | 38 15 | 815,0 | 1000,0 | 100,0 | 100,0 | 50,0 | 1,1 | 4,3 | 325,5 | 0,9 | 65,6 |
| am 9. II. 1910. | | | | | | | | | | | |
| 10 15 | 48 | 365,0 | 500,0 | 50,0 | 50,0 | 40,0 | 0,2 | 0,5 | 326,0 | 0,1 | 65,7 |

1) Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß der bitteren Mittel auf die Funktion des gesunden und kranken Magens. Zeitschr. für klinische Medizin 14. 1888, p. 177.

2) Über den Einfluß der Bitterstoffe auf die Menge der Salzsäure im Magensaft bei gewissen Formen von Magen-Darmkatarrhen. Deutsch. Arch. f. klin. Medizin 48, 1891, p. 344.

3) Influence des médicaments sur les mouvements de l'estomac. In.-Dissert. Genève, 1896, p. 95.

wenn auch geringe Vermehrung des Tonus und Beschleunigung der Peristaltik am Katzenmagen, wenn in seine Höhle Bittermittel gebracht wurden. Die Menge des Bitterstoffes läßt sich in einem Versuche Battellis, wo er Infusum Quassiae benutzte, soweit berechnen, daß man sie auf etwa 0,5 — 1 mg Quassiin angeben kann. Gleiche Resultate wie Battelli hat nach dessen Bericht Terray¹⁾ erhalten, doch war mir seine Arbeit nicht zugänglich.

Ich versuchte zunächst die Methode der Röntgendurchleuchtung von Hunden nach Eingabe von Wismutbrei, wie sie nach C a n n o n s²⁾, Vorgang schon von M a g n u s für pharmakologische Versuche mit Erfolg benutzt worden ist³⁾. Ich danke an dieser Stelle Herrn Prof. Hirsch, der mir den Röntgenapparat der medizinischen Klinik zur Verfügung gestellt hat, für seine Liberalität und dem Oberarzt der Klinik, Herrn Prof. Heß für seine Unterstützung bei der Handhabung des Apparates und Deutung der Bilder.

An jedem Hund wurden zuerst Normalversuche angestellt. Der nüchterne Hund bekam 50,0 g fein verriebenen Hundekuchen mit 10,0 g Bismutum subnitricum und mit etwas Wasser zu einem gleichmäßigen Brei vermengt zu fressen. Dann wurde er rückling auf einem Brett befestigt, in horizontaler Lage gehalten und in gewissen Zeitintervallen durchleuchtet. Die Konturen der sichtbaren Schatten wurden auf einem Bariumplatineyanürschirm aufgefangen und auf Papier durchgepaust. Die nach gleichen Zeiten in den verschiedenen Versuchen gewonnenen Zeichnungen wurden miteinander verglichen.

Dabei konnte ich den Übertritt der ersten Portion Mageninhalt erst nach 60—75 Minuten beobachten, während M a g n u s⁴⁾ bei seinen Versuchen 15 Minuten angibt. Allerdings schreibt er, daß er zerkleinerte Hundekuchen mit etwas Wasser und Wismut gegeben hat. Wenn das heißen soll, daß er den Kuchen nicht zerrieben, sondern in kleinen Stücken gereicht hat, so würde mir die Angabe erklärlich sein, da ich bei solcher Anordnung auch bereits früher etwa nach $\frac{1}{2}$ Stunde den ersten Übergang beobachten konnte. Doch scheinen mir reinere Versuchsbedingungen vorzuliegen, wenn man dem Magen fertigen gleichmäßigen Brei zuführt. Weiterhin fand

1) Über die Wirkung der Bittermittel auf die Magenbewegungen. Ungar. Arch. f. Med. 1, 1892, p. 68—69.

2) Americ. Journ. of Physiol. Bd. I, 98, VI, 02 und XII, 04.

3) Der Einfluß der Abführmittel auf die Verdauungsbewegungen. Therap. Monatshefte 23. 09, p. 654 (daselbst Literatur). — Die stopfende Wirkung des Morphins II. Pflügers Archiv 122, 1908, p. 210.

4) l. c. Pflüg. Arch. p. 227.

Tabelle 10.

| Abge- laufene Zeit | Ausgeschiedene Harnmenge | | | | | | | | | |
|----------------------------|--------------------------|--------|---|--------|---|---------------------|--------|---|--------|---|
| | In der Zeiteinheit | | | | | Im Ganzen | | | | |
| | Normal- versuche | | Versuche mit einzelnen Bittermittel- dosen | | Vers. mit chro- nischen Bitter- mitteldosen | Normal- versuche | | Versuche mit einzelnen Bittermittel- dosen | | Vers. mit chro- nischen Bitter- mitteldosen |
| | 78 | 79 | 80 | 81 | | 78 | 79 | 80 | 81 | 82 |
| Std.Min. | 78 | 79 | 80 | 81 | 82 | 78 | 79 | 80 | 81 | 82 |
| 10 | 8,5 | 10,0 | 9,0 | 8,0 | 9,0 | 8,5 | 10,0 | 9,0 | 8,0 | 9,0 |
| 20 | 3,5 | 4,5 | 6,0 | 3,0 | 8,0 | 12,0 | 14,5 | 15,0 | 11,0 | 17,0 |
| 30 | 4,0 | 5,0 | 5,0 | 7,0 | 8,0 | 16,0 | 19,5 | 20,0 | 18,0 | 25,0 |
| 60 | 11,0 | 18,5 | 15,0 | 20,0 | 17,0 | 27,0 | 38,0 | 35,0 | 38,0 | 42,0 |
| 1 | 27,0 | 38,0 | 35,0 | 38,0 | 42,0 | 27,0 | 38,0 | 35,0 | 38,0 | 42,0 |
| 2 | 27,0 | 22,5 | 70,0 | 46,0 | 54,0 | 54,0 | 60,5 | 105,0 | 84,0 | 96,0 |
| 3 | 43,0 | 41,5 | 115,0 | 120,0 | 330,0 | 97,0 | 102,0 | 220,0 | 204,0 | 426,0 |
| 4 | 29,0 | 37,5 | 40,0 | 92,0 | 160,0 | 126,0 | 139,5 | 260,0 | 296,0 | 586,0 |
| 5 | 140,0 | 44,0 | 150,0 | 60,0 | 215,0 | 266,0 | 183,5 | 410,0 | 356,0 | 801,0 |
| 6 | 100,0 | 77,0 | 90,0 | 74,0 | 200,0 | 366,0 | 260,5 | 500,0 | 430,0 | 1001,0 |
| 7 | 138,0 | 130,0 | 80,0 | 96,0 | 225,0 | 504,0 | 390,5 | 580,0 | 526,0 | 1226,0 |
| 8 | 160,0 | 72,0 | 180,0 | 98,0 | 135,0 | 664,0 | 462,5 | 760,0 | 624,0 | 1361,0 |
| 9 | 121,0 | 57,0 | 100,0 | 66,0 | 95,0 | 785,0 | 519,5 | 860,0 | 690,0 | 1456,0 |
| 10 | 83,0 | 112,0 | 80,0 | 90,0 | 112,0 | 868,0 | 631,5 | 940,0 | 780,0 | 1568,0 |
| 11 | 65,0 | 70,0 | 130,0 | 80,0 | 130,0 | 933,0 | 701,5 | 1070,0 | 860,0 | 1698,0 |
| 12 | 62,0 | 68,0 | 50,0 | 146,0 | 110,0 | 995,0 | 769,5 | 1120,0 | 1006,0 | 1808,0 |
| 24 | 402,0 | 401,0 | 403,4 | 437,0 | 746,0 | 1397,0 | 1170,5 | 1523,0 | 1443,0 | 2554,0 |
| 48 | 849,0 | 1150,0 | 1162,0 | 1555,0 | 1785,0 | 2246,0 | 2320,5 | 2685,0 | 2998,0 | 4339,0 |
| Ausgeschiedenes J K in mg. | | | | | | | | | | |
| 10 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| 20 | 4,7 | 1,5 | 2,9 | 0,0 | 5,7 | 4,7 | 1,5 | 2,9 | 0,0 | 5,7 |
| 30 | 9,4 | 4,4 | 6,1 | 3,7 | 8,4 | 14,1 | 5,9 | 9,0 | 3,7 | 14,1 |
| 60 | 25,7 | 25,0 | 19,6 | 17,2 | 22,1 | 39,8 | 30,9 | 28,6 | 20,9 | 36,2 |
| | 39,8 | 30,9 | 28,6 | 20,9 | 36,2 | 39,8 | 30,9 | 28,6 | 20,9 | 36,2 |
| 2 | 36,7 | 33,3 | 42,1 | 31,4 | 40,2 | 76,5 | 64,2 | 70,7 | 52,3 | 76,4 |
| 3 | 36,7 | 31,4 | 35,3 | 32,3 | 29,4 | 113,2 | 95,6 | 106,0 | 84,6 | 105,8 |
| 4 | 24,5 | 27,4 | 26,5 | 29,4 | 27,4 | 137,7 | 123,0 | 132,5 | 114,0 | 133,2 |
| 5 | 31,4 | 24,5 | 29,4 | 24,5 | 24,5 | 169,1 | 147,5 | 161,9 | 138,5 | 157,7 |
| 6 | 19,6 | 29,4 | 19,6 | 19,6 | 19,6 | 188,7 | 176,9 | 181,5 | 158,1 | 177,3 |
| 7 | 19,6 | 27,0 | 20,6 | 18,6 | 17,6 | 208,3 | 203,9 | 202,1 | 176,7 | 194,9 |
| 8 | 16,0 | 27,4 | 17,2 | 16,7 | 17,2 | 224,3 | 231,3 | 219,3 | 193,4 | 212,1 |
| 9 | 17,6 | 16,2 | 16,7 | 14,7 | 13,2 | 241,9 | 247,5 | 236,0 | 208,1 | 225,3 |
| 10 | 17,6 | 16,7 | 13,7 | 14,7 | 13,2 | 259,5 | 264,2 | 249,7 | 222,5 | 238,5 |
| 11 | 11,8 | 17,6 | 13,7 | 11,8 | 9,8 | 271,3 | 281,8 | 263,4 | 234,6 | 248,3 |
| 12 | 13,7 | 14,7 | 7,4 | 10,8 | 7,8 | 285,0 | 296,5 | 270,8 | 245,4 | 256,1 |
| 24 | 57,4 | 53,7 | 48,9 | 54,4 | 48,1 | 342,4 | 350,2 | 319,7 | 299,8 | 304,2 |
| 48 | 41,5 | 40,9 | 46,6 | 37,2 | 21,8 | 383,9 | 391,1 | 366,3 | 337,0 | 326,0 |

| Abge- laufene Zeit | Ausgeschiedenes JK in Proz. | | | | | | | | | |
|--------------------------|-----------------------------|------|---|------|---|---------------------|------|---|------|---|
| | In der Zeiteinheit | | | | | Im Ganzen | | | | |
| | Normal- versuche | | Versuche mit einzelnen Bittermittel- dosen | | Vers. mit chro- nischen Bitter- mitteldosen | Normal- versuche | | Versuche mit einzelnen Bittermittel- dosen | | Vers. mit chro- nischen Bitter- mitteldosen |
| | 78 | 79 | 80 | 81 | | 78 | 79 | 80 | 81 | 82 |
| Std. Min | | | | | | | | | | |
| 10 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| 20 | 0,9 | 0,3 | 0,6 | 0,0 | 1,1 | 0,9 | 0,3 | 0,6 | 0,0 | 1,1 |
| 30 | 1,9 | 0,9 | 1,2 | 0,7 | 1,7 | 2,8 | 1,2 | 1,8 | 0,7 | 2,8 |
| 60 | 5,2 | 5,0 | 3,9 | 3,5 | 4,4 | 8,0 | 6,2 | 5,7 | 4,2 | 7,2 |
| 1 | 8,0 | 6,2 | 5,7 | 4,2 | 7,2 | 8,0 | 6,2 | 5,7 | 4,2 | 7,2 |
| 2 | 7,3 | 6,7 | 8,5 | 6,3 | 8,1 | 15,3 | 12,9 | 14,2 | 10,5 | 15,3 |
| 3 | 7,3 | 6,3 | 7,1 | 6,5 | 5,9 | 22,6 | 19,2 | 21,3 | 17,0 | 21,2 |
| 4 | 4,9 | 5,5 | 5,3 | 5,9 | 5,5 | 27,5 | 24,7 | 26,6 | 22,9 | 26,7 |
| 5 | 6,3 | 4,9 | 5,9 | 4,9 | 4,9 | 33,8 | 29,6 | 32,5 | 27,8 | 31,6 |
| 6 | 3,9 | 5,9 | 3,9 | 3,9 | 3,9 | 37,7 | 33,5 | 36,4 | 31,7 | 35,5 |
| 7 | 3,9 | 5,4 | 4,1 | 3,7 | 3,6 | 41,6 | 40,9 | 40,5 | 35,4 | 39,1 |
| 8 | 3,2 | 5,5 | 3,5 | 3,3 | 3,5 | 44,8 | 46,4 | 44,0 | 38,7 | 42,6 |
| 9 | 3,5 | 3,3 | 3,4 | 3,0 | 2,7 | 48,3 | 49,7 | 47,4 | 41,7 | 45,3 |
| 10 | 3,5 | 3,4 | 2,8 | 3,0 | 2,7 | 51,8 | 53,1 | 50,2 | 44,7 | 48,0 |
| 11 | 2,4 | 3,6 | 2,8 | 2,4 | 2,0 | 54,2 | 56,7 | 53,0 | 47,1 | 50,0 |
| 12 | 2,8 | 3,0 | 1,5 | 2,2 | 1,6 | 57,0 | 59,7 | 54,5 | 49,3 | 51,6 |
| 24 | 11,6 | 10,8 | 9,9 | 11,0 | 9,7 | 68,6 | 70,5 | 64,4 | 60,3 | 61,3 |
| 48 | 8,4 | 8,3 | 9,5 | 7,6 | 4,4 | 77,0 | 78,8 | 73,9 | 67,9 | 65,7 |

ich, daß nach $1\frac{1}{2}$ —2 Stunden der Dünndarm von Wismutbrei gefüllt war. Nach 4 Stunden konnte man auch schon den Dickdarm gefüllt sehen. Diese Zeit stimmte bei beiden Hunden ziemlich überein und ist im Einklang mit den Angaben von Magnus.

Das Quassiin habe ich an beiden Hunden zunächst in einmaliger kleiner Dosis (1,0 mg) angewandt, die 25 Minuten vor dem Wismutbrei in Lösung eingegossen wurde. Eine Änderung in der Fortbewegung des Wismutbreies trat nicht ein. Ferner erhielten beide Tiere 20 respektive 22 Tage hintereinander je 25,0 mg Quassiin in Lösung eingegossen, und dann erst, 25 Minuten nach der letzten Gabe, erfolgte der Röntgenversuch. Auch hier sah ich keine faßbare Abweichung.

VII.

Schließlich suchte ich der Frage nach der Beeinflussung der Magenmotilität durch Quassiin noch mit Hilfe einer Duodenalfistel nachzugehen. Die Operationsmethode zur Anlegung einer solchen

an Hunden ist von C o h n h e i m ¹⁾ sehr genau beschrieben worden. Nach seinen Vorschriften wurde von Prof. H e u b n e r und mir ein 18,5 kg schwerer Hund operiert, der mir 6 Wochen später in gutem Zustande zum ersten Versuche diente.

Unter anderem benutzte ich den Hund zu einer Kontrolle des Transportes von Wismutbrei aus dem Magen, der in gleicher Weise wie für meine Röntgenversuche bereitet und dem Tiere zu fressen gegeben wurde. Bereits 5—10 Minuten später erschien in der offenen Kanüle die erste Spur des aus dem Magen entleerten Breies, in dem Wismut noch besonders durch die Schwärzung mit einer alkalischen Zinnchlorürlösung nachgewiesen wurde. Wenn wir die Resultate der Röntgenuntersuchung und Beobachtung des Fistelhundes vergleichen, so erscheint ein Unterschied zwischen der Magenfunktion eines normalen und eines Fistelhundes. Vielleicht genügen die ganz kleinen Mengen des Wismuts, die mit den ersten Schüssen aus dem Magen entleert werden, nicht, um auf dem Schirm einen Schatten zu geben und deswegen sehen wir dort das ganze Spiel erst viel später, wenn größere Mengen in den Darm kommen. Auch der Umstand kann von Bedeutung sein, daß bei meinen Röntgenversuchen die Hunde zeitweise horizontale Rückenlage innehatten, der Fistelhund dagegen in einem Gestell vertikal auf den Beinen stand. Die verschiedene Lage des Magens könnte eventuell von Einfluß sein.

Die Hauptversuche an dem Fistelhunde begann ich damit, daß ich nach Einverleibung einer abgemessenen Menge (200 ccm) einer 0,1 prozentigen Natriumthiosulfatlösung durch die Magensonde bei offener Kanüle die ausfließende Lösung auffing und ihre Menge sowie ihren Gehalt an Thiosulfat durch Titrieren mit einer auf sie eingestellten $\frac{1}{2}$ n-Jodlösung feststellte. Der Ausfluß der Lösung erfolgte immer sehr schnell in einzelnen Schüssen, so daß er regelmäßig nach längstens 10 Minuten beendet war und aus der Kanüle sich nur noch spärlicher Schleim entleerte. In der aufgesammelten Flüssigkeit fand ich in meinen 14 Versuchen 80—95 Prozent des Thiosulfats wieder. Einen ersten Versuch mit Quassiin führte ich so aus, daß ich dem Hunde 25 mg in 25 ccm Lösung unter Nachspülung mit der gleichen Menge reinen Wassers eingoß, während die Kanüle offen blieb. Die bittere Lösung entleerte sich mit der gleichen Geschwindigkeit, wie die Thiosulfatlösung. 25 Minuten später wurde Thiosulfat (200 ccm) gegeben; binnen 5 Minuten wurden 190,0 ccm aus der Kanüle gesammelt, in denen 81,5 Prozent des angewandten Thiosulfats titriert wurden. Ein analoger Versuch in dem nur bis zur Eingabe des Thiosulfats die Kanüle geschlossen blieb, verlief etwa in gleicher Weise.

1) Zur Technik der Duodenalfisteln. Zeitschr. für biologische Technik und Methodik 1, 1909, p. 268.

Leider kam ich nicht dazu, noch mehr Versuche in dieser Weise anzustellen, weil das Tier (6 Monate nach der Operation) unerwarteterweise zu Grunde ging. Als Todesursache fand sich ein hauptsächlich aus Cholesterin und Haaren gebildeter kompakter Stein, der Anlaß zu einer doppelten Darminvagination gegeben hatte. Der Stein hatte sich um das Ende des kleinen Schlauches herumgesetzt, der an der von Cohnheim angegebenen Kanüle anzubringen ist. Allerdings war — in den Ferien — verabsäumt worden, durch mehrfache Durchspritzung des Schlauches das Lumen offen zu halten.

VIII.

Wenn ich mich nun bemühe, das gesamte Material, was mir meine Experimente geliefert haben, in einer möglichst sorgsam abgewogenen Abstraktion zusammenzufassen, so glaube ich mich zu dem Satze berechtigt: Gewisse Mengen bitterer Stoffe können eine Verzögerung des Übertrittes gelöster Substanzen aus dem Lumen des Verdauungskanals in das Blut bedingen. Ich bin mir dabei wohl bewußt, daß meine Versuche einen unumstößlichen Beweis für diesen Satz nicht gebracht haben, daß vielmehr die geringfügigen, wenn auch bei verschiedenen Methoden gleichsinnigen Abweichungen von der Norm doch zufällige sein können¹⁾.

Bei der Beurteilung dieser Wirkung ist zu berücksichtigen, daß es sich um eine sehr variable und empfindliche Funktion handelt, deren exakte quantitative Fixierung unmöglich ist. Doch ist es wahrscheinlich, daß gerade quantitative Abweichungen dieser Funktion von der Norm eine Rolle in der Pathologie der Verdauungsstörungen spielen. Darum halte ich es auch nicht für ausgeschlossen, daß in Krankheitsfällen, wo sich die Bittermittel als wohltätig erweisen, ihre Wirkung auf die abnorme Funktion der „Resorption“ mehr hervorsticht, als an gesunden Individuen. Ob auch hier ein Gegensatz zwischen der Wirkung großer und kleiner Bitterstoffdosen besteht, muß die Zukunft lehren²⁾.

1) Prof. Heubner und ich haben uns in unserer oben genannten Abhandlung mit größerer Sicherheit über diesen Punkt ausgesprochen, weil damals die erste Serie von Versuchen eindeutiger erschien, als die Summe der mir heute vorliegenden.

2) Jedenfalls ist das bemerkenswert, daß auch bei der Beeinflussung der Sekretion durch Bitterstoffe ein entsprechender Gegensatz — Steigerung durch kleine, Hemmung durch große Dosen — beobachtet worden ist. Siehe Tschelzoff, Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 24, 1886, p. 401.

Es fragt sich nun, welche Teilerseheinung des Gesamtvorganges der „Resorption“ unter der Einwirkung der Bitterstoffe eine Änderung erfährt? Wie ich schon in der Einleitung erwähnte, kann man hauptsächlich drei Einzelfunktionen unterscheiden: die Resorption im Magen, den Transport in den Darm und die Resorption im Darm.

Die Resorption im Magen beträgt nur einen minimalen Bruchteil von der im gesamten Verdauungstraktus. Speziell für das auch von mir verwendete Jodion steht fest, daß es wesentlich erst im Darm zur Resorption kommt¹⁾. Das Salol wird erst durch die Spaltung im Darm überhaupt resorbierbar gemacht. Das Strychnin verhält sich wie das Jodion, wie a priori zu erwarten war, wie ich aber noch durch einen besonderen Versuch feststellte:

Versuch 83. 11. VIII. 09.

Pinscher XIX. 8,3 kg.

3^h 30^m Eröffnung der Bauchhöhle in Chloroformnarkose, Unterbindung des Pylorus, Schluß der Bauchhöhle.

3^h 45^m Erbrechen von etwas Schleim.

4^h 30^m 0,75 mg Strychninnitrat pro kg mit der Schlundsonde.

10^m Bis jetzt keine Spur von Vergiftungserscheinungen.

(Dazwischen kein Erbrechen!)

Es ist demnach kaum anzunehmen, daß die von Brandl²⁾ sicher festgestellte Verzögerung der Resorption auf der Magenschleimhaut unter Quassiiinwirkung allein eine merkliche Änderung der Gesamtresorption bedingen könnte.

Anhaltspunkte dafür, daß die motorische Funktion des Magens abgeändert würde, haben meine Versuche auch nicht ergeben. Die Befunde Battellis beziehen sich nur auf die Anwendung kleiner Dosen bitterer Substanz, kommen also für die Erklärung der Resorptionshemmung ebenfalls nicht in Betracht. Auch ist zu beachten, daß er den Bitterstoff während der Verdauung in den halbgefüllten Magen brachte, so daß nicht dieselben Verhältnisse, wie bei der üblichen therapeutischen Anwendung der Bittermittel vorlagen.

1) Siehe Brandl l. c. und Baas, Deutsch. Arch. f. klin. Medizin Bd. 81, 1904, p. 455.

2) l. c. Nach meinen Versuchen scheint es mir möglich, daß der Unterschied, den Brandl bezüglich der Wirkung auf die Resorption im Magen zwischen Quassia und Cetrarin konstatiert, auf Verschiedenheit der Dosen zurückzuführen ist.

Es bleibt mir daher zur Deutung meiner Resultate nur die Schlußfolgerung übrig, daß das Quassiin ebenso wie im Magen auch im Darm die resorbierenden Elemente im Sinne einer Abschwächung ihrer Tätigkeit beeinflusst. Im Einklang damit steht die Beobachtung an dem Fistelhunde, daß die bittere Lösung direkt in den Darm überläuft, vorausgesetzt, daß die Verhältnisse am Fisteltiere direkt auf das normale zu übertragen sind.
