V. Ueber eine neue klinische Methode zur quantitativen Bestimmung von Quecksilber im Harn und die Ausscheidung dieses Metalles bei mit löslichem metallischem Quecksilber behandelten Kranken.

Von Dr. **Friedrich Eschbaum**,
Vorsteher der Apotheke der Kgl. thierärztlichen Hochschule
in Berlin.

Bei dem grossen Interesse, das den wasserlöslichen Metallen seit ihrer Entdeckung seitens der Chemiker und nicht minder seitens der Aerzte zugewendet wird, habe ich es für angezeigt gehalten, die Ausscheidung dieser Metalle und zwar zunächst die des Quecksilbers durch den Harn zu studieren.

Die zur quantitativen Bestimmung des Quecksilbers im Harn vorhandenen Methoden sind so mühsam, zeitraubend und kostspielig, dass sie nur von wenigen Forschern angewendet worden sind. Wie wenig sie sich aber zu klinischen Untersuchungen eignen, zeigen die Arbeiten von E. Welanders, des auf diesem Gebiete hervorragenden Forschers, der wiederholt den Werth der quantitativen Bestimmung des Quecksilbers im Harn hervorgehoben hat, aber trotzdem eine einfache Methode der approximativen Bestimmung denen der quantitativen vorzieht.

Die zumeist angewendete quantitative Methode ist die von Winternitz¹⁾: das Quecksilber wird nach einer modificirten

¹⁾ Winternitz, Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie 1889.

Amalgamationsmethode aus dem Harn gewonnen und in eine Vorlage sublimirt.

Léon Brasse¹⁾ fängt die Dämpfe des Quecksilbers, welches er nach der Amalgamationsmethode aus dem Harn gewonnen hat, auf einem Golddeckel auf.

A. Jolles²⁾ reducirt durch Zinnchlorür das Quecksilber im Harn und schlägt es auf Goldkörner nieder.

Endlich hat man es durch Elektrolyse zu bestimmen gesucht.

Die Methoden, deren sich der Chemiker zur quantitativen Bestimmung des Quecksilbers bedient, kommen bei den geringen Mengen des Metalles, wie sie sich im Harn finden, kaum in Betracht.

Eine für vorliegende Zwecke brauchbare Methode muss einfach sein, da jede Complication die Schärfe der Reaction trübt und ihre Brauchbarkeit für die Praxis in Frage stellt.

Ich binde nach der üblichen Methode mit einigen Cautelen das im Harn befindliche Quecksilber an Kupfer, trenne es von letzterem durch Erhitzen und nehme es dann mit einem Stückchen metallischen Silbers von den Wandungen des Reagensglases weg. Durch Wägung des Silberplättchens vor und nach der Amalgamirung findet man die Menge des vorhandenen Quecksilbers.

Der zu untersuchende Harn wird mit etwas Traubenzucker versetzt und erhitzt. Während des 15 Minuten langen Kochens setzt man in kleinen Antheilen eine zur Ausfällung der Phosphate ausreichende Menge Natronlauge (etwa 15 ccm pro Liter) zu, lässt absetzen, giesst die über dem Niederschlag stehende Flüssigkeit ab und bringt den Rückstand in ein grösseres Reagensglas. Nachdem er sich wiederum gesetzt hat, trennt man ihn nochmals durch Abgiessen von der Flüssigkeit und giebt nun etwa ein Zehntel seines Volums reiner officineller Salzsäure hinzu, mit der man vorher den grossen Kolben ausgespült hat. Nun giebt man ein der Höhe und dem Dickendurchmesser der Flüssigkeit entsprechendes Stück Kupferdrahtnetz³⁾ hinzu und stellt das Glas so in ein Wasserbad, dass es bis über seinen Inhalt von siedendem Wasser umgeben ist, und lässt es so etwa $\frac{1}{3}$ Stunde kochen. Nun wird die Flamme unter dem Wasserbade entfernt und das Glas erst lose, nachher fest verschlossen mindestens 24 Stunden im Wasserbade stehen gelassen. Letzteres soll nicht ganz erkalten, sondern auf 45 bis 60° erwärmt bleiben. Nun wird die Flüssigkeit abgegossen, das Kupfernetz erst mit Wasser, dann mit Wasser, dem man etwas Natronlauge zugefügt hat, und schliesslich wieder mit reinem, am besten lauwarmem Wasser gründlich gewaschen. Um es zu trocknen, wäscht man es erst mit Alkohol, dann mit Aether und lässt es eine halbe Stunde an der Luft liegen⁴⁾. Es wird dann in ein gewöhnliches Reagensglas mit Hilfe eines Glasstabes fest eingedrückt. Der untere Theil des Glases, in dem sich das zusammengedrückte Kupfernetz befindet, wird mit einem Bunsenbrenner stark erhitzt: Das Quecksilber sublimirt und sammelt sich über dem Kupfer an den Wandungen des Glases an. In dieses Reagensglas, an dessen Boden das Kupfernetz sitzt, bringt man ein etwa 2½ cm langes, 0,7 cm breites, 1 mm dickes Silberplättchen und dreht das in wagerechter Lage befindliche Reagensglas so, dass das Silberplättchen an den Wandungen, an denen das Quecksilber sitzt, entlang gleitet. Das Drehen, oder auch vorsichtiges Schütteln ist solange fortzusetzen, bis man beim Hineinsehen durch die obere Oeffnung (bei auffallendem Licht) keinen Beleg mehr wahrnehmen kann.

Das Quecksilber amalgamirt sich sofort mit dem Silber; nach ein, höchstens zwei Minuten langem Drehen, bzw. Schütteln ist alles Quecksilber vom Silber aufgenommen. Die Gewichtszunahme des Silberplättchens giebt die Menge des vorhandenen Quecksilbers an. Ich nehme die letztere Operation, die somit höchstens zwei Minuten in Anspruch nimmt, an der chemischen Wage sitzend vor: es liegt zwischen der Wägung des Silberplättchens und der des mit

Quecksilber beladenen also eine nur sehr kurze Zeit. Dies ist aber gerade für das Gelingen der Wägung von so minimalen Mengen von ausserordentlichem Werth, weil nur auf diese Weise die Wägungsfehler soweit vermieden werden, wie es überhaupt möglich ist.

Das Silberplättchen wird auf einem Uhrglas auf die Wage gebracht. Es wird vor dem Gebrauch durch Erhitzen von etwa von einer früheren Operation herrührendem Quecksilber befreit und mit einem Stückchen Schmirgel- oder Glaspapier glänzend gepulzt.

Es ist zweckmässig, unmittelbar nach jeder Bestimmung das Silberplättchen durch Erhitzen in einem Reagensglas vom Quecksilber zu befreien; man kann dann in dem Glas, nachdem man es abgesprengt und das Silberplättchen von unten entfernt hat, die Jodprobe in der bekannten Weise führen.¹⁾

Bei nicht allzu geringen Mengen von Quecksilber kann man es auch aus dem Gewichtsverlust bestimmen, den das mit Quecksilber amalgamirte Silberplättchen beim Erhitzen erfährt. Diese indirekte Bestimmung hat für denjenigen Arzt, dem keine chemische Wage zur Verfügung steht, den Vortheil, dass er das präparirte, mit Quecksilber beladene Silberplättchen einem Chemiker zur

S = Silberplättchen; K = zusammengedrücktes Kupferdrahtnetz; Q = Quecksilberbelag.

Wägung übermitteln kann. Der letztere wägt das Silberplättchen sammt anhaftendem Quecksilber, erhitzt es dann in einem Reagensglase vorsichtig, aber ziemlich stark, sprengt den Boden des letzteren ab, nimmt das Silberplättchen von unten heraus und wägt es nach dem Erkalten wiederum.

Als Beläge für die Brauchbarkeit der Methode führe ich folgende Versuche an:

a) Versuche mit reinem, metallischem Quecksilber,

An den Boden eines Reagensglases wurde ein minimales Quecksilberkügelchen gebracht; es wog 0,0017. Der Boden des Glases wurde erhitzt und das sublimirte Quecksilber mit einem Silberplättchen in der vorher beschriebenen Weise amalgamirt; es hatte an Gewicht zugenommen 0,0016.

In derselben Weise verfahren wurden folgende Zahlen erhalten;

abgewogen	0,0036	Quecksilber,	gefunden	0,00356,
"	0,0029	"	"	0,00284,
"	0,0026	"	"	0,0026.

b) Versuche mit wässriger Quecksilberchloridlösung.²⁾

0,00542 Quecksilberchlorid = 0,0040 Quecksilber wurden mit 200 ccm Wasser und 20 ccm reiner officineller Salzsäure und einem etwa 12 cm langen und 1,4 cm breiten Stück Kupferdrahtnetz erst im siedenden, dann im allmählich erkaltenden Wasserbade bei 45–60° 24 Stunden behandelt. Das aus dem Kupfer durch Sublimation erhaltene und an Silber gebundene Quecksilber betrug 0,0038.

In derselben Weise wurden folgende Zahlen erhalten:

0,00813 Quecksilberchlorid =	0,0060	Quecksilber,
220 ccm Wasser, 20 ccm Salzsäure, gefunden	0,00585	Hg.
0,00271 Quecksilberchlorid =	0,0020	Quecksilber,
200 ccm Wasser, 20 ccm Salzsäure, gefunden	0,0017	Hg.

¹⁾ Diese Operation ist dann unerlässlich, wenn die Quecksilbermenge so gering ist, dass sie keinen Ausschlag auf der Wage hervorruft; man kann dann wenigstens den qualitativen Nachweis führen.

²⁾ Zu dieser Versuchsreihe wurde eine Lösung verwendet, die im Liter 0,1355 Quecksilberchlorid enthält = 0,1 Quecksilber. 1 ccm dieser Lösung enthält also $\frac{1}{10}$ mg Quecksilber. Für den ersten Versuch wurden hiervon 40 ccm = 4 mg Quecksilber, für den zweiten 60 ccm = 6 mg Hg, für den dritten 20 ccm = 2 mg Quecksilber abgemessen u. s. w.

¹⁾ Léon Brasse, Compt. rend. soc. biolog. 1887.

²⁾ A. Jolles, Monatshefte für Chemie 16. Wiener medicinische Presse 1895.

³⁾ Das Kupferdrahtnetz muss ein Geflecht aus feinem Draht sein, wie es zu Spiralen in der organischen Analyse verwendet wird. Es eignet sich nur reines Kupfer: zinkhaltiges ist für diese Reaction nicht zu gebrauchen, also auch nicht Lametta.

⁴⁾ Bisweilen kommt es vor, dass das Kupfernetz von darauf niedergeschlagener organischer Substanz aus dem Harn dunkelbraun bis schwarz erscheint. In diesem Falle lässt man es mit Wasser, dem man etwas Natronlauge zugesetzt hat, so lange stehen, bis es metallisch oder doch rein gelb geworden ist.

0,00542 Quecksilberchlorid = **0,0040** Quecksilber,
220 ccm Wasser, 20 ccm Salzsäure, gefunden **0,00345** Hg.
0,001355 Quecksilberchlorid = **0,0010** Quecksilber,
200 ccm Wasser, 20 ccm Salzsäure, gefunden **0,0007** Hg.

c) Versuche mit Harn, dem Quecksilberchlorid zugesetzt wurde.¹⁾

200 ccm Harn, 0,00813 Quecksilberchlorid = **0,0060** Quecksilber,
20 ccm Salzsäure, 60 ccm Wasser, gefunden **0,00562** Hg.
200 ccm Harn, 0,00542 Quecksilberchlorid = **0,0040** Quecksilber,
20 ccm Salzsäure, 40 ccm Wasser, gefunden **0,00275** Hg.
200 ccm Harn, 0,00271 Quecksilberchlorid = **0,0020** Quecksilber,
20 ccm Salzsäure, 20 ccm Wasser, gefunden **0,0015** Hg.

Bei diesen Versuchen wurde der oxydirende Einfluss der Luft durch ein auf den Kolben gesetztes Gummischlauchventil verhindert. Auch habe ich das verwendete Kupfernetz vor dem Gebrauch durch Reduction mittels Methylalkohols (Erhitzen des Kupfernetzes in der Flamme und Einlegen des schwach glühenden Metalls in ein weites Reagensglas, dessen Wandungen mit Methylalkohol befeuchtet sind, und sofortiges Schliessen des Glases mit einem Korkstopfen) vom Oxyd befreit. Ich bemerke dies bloss, um meine Versuche so zu beschreiben, wie sie angestellt worden sind. Zum Gelingen des Versuchs ist weder die Absperrung der Luft durch das Ventil, noch das Metallischmachen des Kupfernetzes erforderlich.

Diese Resultate sind mit der Theorie fast übereinstimmende; verdünnt man aber die Lösungen, deren Volum in den bisherigen Versuchen 250 ccm nicht überschritten hat, weiter, so fallen die Zahlen wesentlich ungünstiger aus:

0,00271 HgCl₂ = **0,0020** Hg, 500 ccm Wasser, 20 ccm Salzsäure,
gefunden **0,00115** Hg.
0,00542 HgCl₂ = **0,0040** Hg, 500 ccm Wasser, 20 ccm Salzsäure,
gefunden **0,0027** Hg.
0,00542 HgCl₂ = **0,0040** Hg, 900 ccm Wasser, 20 ccm Salzsäure,
gefunden **0,0014** Hg.
0,00542 HgCl₂ = **0,0040** Hg, 900 ccm Wasser, 100 ccm Salzsäure,
gefunden **0,0017** Hg.

Aus dieser Versuchsreihe geht hervor, dass eine gewisse Concentration vorhanden sein muss, um eine quantitative Ausscheidung des Quecksilbers aus wässriger Lösung durch Kupfer zu bewirken. Deswegen habe ich auch das Schillberg-Welander'sche²⁾ Concentrationsverfahren für die Untersuchung des Harnes vorgeschlagen und in den nachfolgenden Versuchen mit luetischen Harnen durchgeführt, gleichwohl ich mir bewusst bin, dass auch dadurch nicht alles Quecksilber gewonnen wird, meine Methode somit keine absoluten Werthe liefert. Die Zahlen aber geben ein objectives Bild über die Quecksilberelimination. Gleichwohl werde ich durch Versuche eine tabellarische Zusammenstellung ausarbeiten, wonach diese relativen Zahlen in absolute Werthe umzurechnen sind.

Auf die unvollständige Ausscheidung des Quecksilbers aus dem Harn mittels der Amalgamationsmethoden ist von verschiedenen Autoren hingewiesen, und zahlreiche Vorschläge, sie zu verbessern, sind gemacht worden. Ich erwähne nur die Arbeiten von Ludwig, Fürbringer, F. Müller, Alt, Almén, Paschkis, Lehmann, Schridde, besonders von Wolff und Nega und anderen Autoren, ohne übrigens näher darauf einzugehen, da es mir bei dieser Arbeit lediglich darauf ankam, das nach dem Amalgamationsverfahren aus dem Harn erhaltene Quecksilber quantitativ zu bestimmen.

Ich berichte nun über die Untersuchung des Harnes luetischer Patienten, die mit dem von Dr. O. Werler in die Therapie eingeführten 10% Unguentum Hydrargyri colloidalis³⁾ in dessen Poliklinik behandelt worden sind.

Das Versuchsmaterial war als Prüfstein für meine Methode nicht gerade günstig, denn diese Harn sind so arm an Quecksilber, dass der

Versuch, es quantitativ zu bestimmen, nur bei einem grösseren Quantum, bei zwei Litern, gelungen ist. Dass ich nicht allzu viele Zahlen angeben kann, beruht auf der Schwierigkeit der Beschaffung von Harn in solchen Quantitäten von ambulant behandelten Patienten. Zur Feststellung der kleinen Gewichtsmengen habe ich mich der Wägungsmethode der Schwingungsbeobachtungen bedient, die u. a. Prof. Blasius⁴⁾ beschreibt. Solche minimalen Gewichtsmengen, die man vielfach als unwägbare bezeichnet, lassen sich nach meiner Methode noch mit Sicherheit ermitteln, aus Gründen, die ich oben erörtert habe. Im Harn von Patienten, die mit der gewöhnlichen grauen Salbe klinisch behandelt waren, habe ich auch nicht wesentlich grössere Quantitäten Quecksilber gefunden, dahingegen konnte ich es schon in kleinen Mengen Harn von mit Sublimateinspritzungen behandelten Kranken stets quantitativ bestimmen.

Der Harn wurde in der oben beschriebenen Weise behandelt. Das Kupferdrahtnetz wurde vor jedem Gebrauch reducirt, ein Verfahren, das nicht mehr Arbeit macht, als einfaches Ausglühen, was ja vor jeder Operation erforderlich ist. Die verwendeten Reagentien, Lauge und Salzsäure, hatten sich durch den Versuch als frei von Quecksilber erwiesen. Die Patienten, deren Harn ich untersuchte, wurden an den Geschlechtstheilen nicht lokal mit quecksilberhaltigen Arzneien behandelt; sie hatten die Anweisung, nach dem Einreiben die Hände gründlich zu säubern, um eine Uebertragung von Quecksilber in den Harn zu vermeiden. Auch wurden sie nicht mit jodhaltigen Arzneien behandelt.

Fall 1. Frl. J. T., 41 Jahre alt. Erste Cur. Frische syphilitische Infection. Patientin von schwächlicher Constitution, gleichzeitig an hochgradiger Kyphose leidend, bekommt täglich 1,5 g Unguentum Hydrargyri colloidalis zur Einreibung und hat an 53 Tagen im ganzen 80 g Salbe = 8 g Hydrargyrum colloidalis verbraucht.

Harnuntersuchung: 2 Liter Urin, spezifisches Gewicht 1,020, gefunden 0,11 mg Hg.

Fall 2. Herr M. S., 23 Jahre alt. Dritte Cur, ein halbes Jahr nach der zweiten begonnen. An 50 Tagen je 2,0 g Unguentum Hydrargyri colloidalis eingerieben, mithin eine Gesamtdosis von 100 g Salbe = 10 g Hydrargyrum colloidalis verschmiert.

Harnuntersuchung: 2 Liter Harn, spezifisches Gewicht 1,018, gefunden 0,05 mg Hg.

Fall 3. Frl. B. M., 26 Jahre alt. Erste Cur. Induratives Oedem des rechten Labium majus. Psoriasis syphilitica. An 70 Tagen wurden je 2 g Salbe, im ganzen 140 g Salbe = 14 g colloidalis Quecksilber eingerieben.

Harnuntersuchung: 2 Liter Harn, spezifisches Gewicht 1,021, gefunden 0,12 mg Hg.

Fall 4. Frl. E. D., 21 Jahre alt. Erste Cur. Ulceröses Syphilid des linken Nasenflügels, sowie luetisches Geschwür am rechten Mundwinkel. An 20 Tagen wurden bisher zusammen 40 g Salbe = 4 g Hydrargyrum colloidalis eingerieben.

Harnuntersuchung: 2 Liter Harn, spezifisches Gewicht 1,020, gefunden 0,06 mg Hg.

Fall 5. Herr L. H., 25 Jahre alt. Erste Cur. Frische syphilitische Infection. Patient hat vor 14 Tagen die Cur ausgesetzt und am Tage, bevor er den Urin sammelte, mit neuen Einreibungen begonnen. Gesamtdosis der eingeriebenen Salbe 146 g = 14,6 g Hydrargyrum colloidalis.

Harnuntersuchung: 2 Liter Harn, spezifisches Gewicht 1,020, gefunden 0,27 mg Hg.

Fall 6. Herr F. H., 19 Jahre alt. Zweite Cur. Recidiv in Form einer Syphilis cutanea papulo-squamosa. An 35 Tagen wurden zusammen 70 g Salbe = 7 g Hydrargyrum colloidalis eingerieben.

Harnuntersuchung: 2 Liter Harn, spezifisches Gewicht 1,019, gefunden 0,16 mg Hg.

Fall 7. Herr H. S., 31 Jahre alt. Dritte Cur. Grosspapulöses Syphilid. Recidiv. Hat am Abend vorher die Schmiercur mit 2 g Unguentum Hydrargyri colloidalis begonnen. Zur Untersuchung gelangten 950 ccm Harn, der Quecksilberbefund war negativ.

Nach der zweiten Einreibung mit je 2 g Salbe wurden untersucht 640 ccm Harn, spezifisches Gewicht 1,019. Positiver qualitativer Quecksilbernachweis.

Nach der dritten Einreibung mit 2 g Salbe wurden untersucht 510 ccm Harn, spezifisches Gewicht 1,019. Positiver qualitativer Quecksilberbefund.

Fall 8. Frl. M. O., 24 Jahre alt. Dritte Cur. Psoriasis palmaris syphilitica, Condylome an der Nase, hat vor sechs Wochen die Schmiercur mit 120 g Salbe beendet.

Harnuntersuchung: 2 Liter Harn, spezifisches Gewicht 1,021, gefunden 0,22 mg Hg.

Fall 9. Frl. W. S., 23 Jahre alt. Zweite Cur. Syphilitische Geschwüre der Zungen- und Wangenschleimhaut, hat jeden zweiten Tag 1 g Salbe, im ganzen 120 g = 12 g colloidalis Quecksilber verschmiert.

Harnuntersuchung: 2 Liter Harn, spezifisches Gewicht 1,020,

¹⁾ E. Blasius, Physikalische Uebungen. Leipzig 1895.

¹⁾ Auch zu dieser Versuchsreihe wurde die oben beschriebene Quecksilberchloridlösung verwendet. Der Harn wurde direkt mit Salzsäure und Kupferdrahtnetz, also ohne ihn erst auszufällen, behandelt.

²⁾ E. Welander, Recherches sur l'absorption et sur l'élimination du mercure dans l'organisme humain. Annal. de derm. et de syphil. Tom VII, p. 412.

³⁾ O. Werler, Ueber Anwendungsweise und Wirkungen des löslichen, metallischen Quecksilbers, Berliner klinische Wochenschrift 1898, No. 42, und Das lösliche metallische Quecksilber als Heilmittel, Dermatologische Zeitschrift Bd. VI, 3. Heft.

hat keine Zahl, aber qualitativen Quecksilbernachweis ergeben.

Fall 10. Frl. L. W., 25 Jahre alt. Zweite Cur. Recidiv. Papulöses Syphilid im Gesicht. Hat vor acht Tagen die Schmiercur mit 180 g Salbe beendet.

Harnuntersuchung: 2 Liter Harn, spezifisches Gewicht 1,020. gefunden 0,15 mg Hg.

Ausser diesen quantitativen Bestimmungen wurden noch 23 Harne, die nur in kleineren Quantitäten zur Verfügung standen, qualitativ untersucht. In vier Fällen ist der Quecksilbernachweis negativ, in 19 positiv ausgefallen.

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass nach der Inunction mit dem von Werler angegebenen Unguentum Hydrargyri colloidalis, analog den übrigen Applicationsmethoden des Quecksilbers, bereits 48 Stunden nach der ersten Einreibung Quecksilber im Harn erscheint und dauernd in wägbaren Mengen darin nachgewiesen werden kann, dass es noch sechs Wochen nach beendigter Cur — Harne von Patienten, bei denen die Beendigung der Cur noch weiter zurückliegt, standen nicht zur Verfügung — durch die Nieren eliminirt wird.

Bei diesen und sehr vielen anderen, hier nicht angeführten quantitativen Quecksilberbestimmungen habe ich es fast nie unterlassen, die Zuverlässigkeit meiner Methode mittels der Jodprobe zu controlliren. Sie wurde in dem Reagensglas, nachdem der Quecksilberbelag durch das Silberplättchen weggenommen und das Kupferdrahtnetz nach Absprengung des Glases entfernt worden war, angestellt: in den meisten Fällen habe ich keine, in wenigen eine so schwache Jodidreaction erhalten, dass es nur einem durch die Uebung geschärften Auge gelingt, sie zu entdecken: ein Beweis, dass meine Methode zuverlässig ist.