XXI.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Halle.

Ueber die Resorption des Mangans.

In Gemeinschaft mit Dr. Franz Schreiber mitgetheilt

von

Erich Harnack.

Die Frage nach der Resorption des Mangans ist vielfach und vielleicht nicht ohne Berechtigung mit der der Eisenresorption verknüpft worden, indem man von dem Verhalten des einen Metalles auf das des anderen, chemisch nahe verwandten schloss. Die Wandlungen, welche die Anschauungen betreffs der Eisenresorption etwa in dem letzten Vierteljahrhundert durchgemacht haben, sind bekannt und bedürfen hier keiner ausführlichen Recapitulation. Nachdem Bidder und Schmidt¹⁾ für das resorbirte Nahrungseisen, Buchheim und A. Mayer²⁾ für intravenös beigebrachte Eisenpräparate die Darmwand als den wichtigsten Ort der Eisenausscheidung erkannt hatten, wurde nichtsdestoweniger seit den 70er und 80er Jahren aus der Thatsache, dass von dem per os in anorganischer Form beigebrachten Eisen sich der grösste Theil in den Fäcalmassen wiederfand, der Schluss gezogen, dass das Eisen in dieser Gestalt vom intacten Magen-Darm aus überhaupt nicht resorbirt würde. Die Nichtresorbirbarkeit solchen Eisens galt nun bei zahlreichen Vertretern der physiologischen Chemie und Pharmakologie geradezu als Axiom, und um die nicht wegzuleugnenden klinischen Erfahrungsthatfachen mit jener Ansicht in Einklang zu bringen, wurden geistreiche Theorien aufgestellt, über die die Mehrzahl der

1) Bidder und Schmidt, Die Verdauungssäfte und der Stoffwechsel. Mitau und Leipzig 1852. S. 411.

2) A. Mayer, de ratione qua ferrum mutatur in corpore. Diss. Dorpat. 1850.

Kliniker freilich die Köpfe schüttelte. Da erfolgte um die Mitte der 90er Jahre der Umschlag: durch die Untersuchungen von Macallum,¹⁾ Gaule,²⁾ Kunkel,³⁾ Hochhaus und Quinke,⁴⁾ Honigmann,⁵⁾ Hofmann⁶⁾ u. A. wurde die Resorption der gewöhnlichen pharmaceutischen Eisenpräparate durch den Dünndarm, speciell das Duodenum, und die Wiederausscheidung durch die Darmwand bewiesen. Nachdem schliesslich auch Bunge, wie aus der Arbeit eines seiner Schüler⁷⁾ hervorgeht, aus einem Saulus ein Paulus geworden, darf die Frage soweit als erledigt angesehen werden.

Versagen kann ich es mir aber nicht, hier darauf hinzuweisen, was ich selbst bereits im Jahre 1883 zur Frage der Eisenresorption und Eisenwirkung geäußert habe. In dem von mir bearbeiteten Lehrbuche⁸⁾ finden sich die folgenden Sätze: „Es ist möglich, dass eine grössere Menge von Eisen von dem Darm aus in das Blut übergeführt, aber schon in kurzer Zeit durch den Darmkanal wieder ausgeschieden wird.“ — „Man darf vielleicht sagen, dass die arzneiliche Wirkung des Eisens mit der Thatsache, dass letzteres ein normaler Bestandtheil der rothen Blutkörperchen ist, direct gar nichts zu thun hat.“ — „Nach dem gegenwärtigen Stande unserer Kenntnisse erscheint es am wahrscheinlichsten, dass das Eisen in therapeutischen Dosen auf das Gewebe gewisser Organe, welche für die Blutbildung von Bedeutung sind, . . . einwirkt und dadurch den Stoffwechsel und die Function derselben begünstigt etc.“

Diese meine Auffassung hat später, insbesondere durch die Untersuchungen von Hofmann⁹⁾, eine vollständige Bestätigung gefunden. Hofmann wies nach, dass dem Eisen als solchem eine die physiologische Thätigkeit des Knochenmarkes stimulirende, die Heranreifung der in ihm producirten Jugendformen zu kernlosen, in die Circulation eintretenden Erythrocyten beschleunigende Wirkung

1) Macallum, Journal of Physiolog. XVI. 3 und 4. 1894.

2) Gaule, Deutsche medicin. Wochenschrift 1896. Nr. 19 und 24.

3) Kunkel, Pflüger's Archiv. Bd. 50. 1891. S. 1. — Bd. 61. 1895. S. 595.

4) Hochhaus und Quinke, Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 37. 1896. S. 159.

5) Honigmann, Archiv f. Verdauungskrankheiten. Bd. II. S. 296. 1896.

6) Hofmann, Virchow's Archiv. Bd. 151. 1898. S. 488.

7) Abderhalden, Zeitschr. f. Biologie. Bd. 39. 1900. S. 193.

8) Harnack, Lehrbuch der Arzneimittel etc. 1883. S. 457, 459, 460. — Vgl. auch Münchener med. Wochenschrift 1894. S. 876.

9) Hofmann, Virchow's Archiv. Bd. 160. 1900. S. 235. — Münchener medicin. Wochenschrift 1899. Nr. 29.

zukommt. Dabei ergab es sich zugleich, dass die modernen organischen Eisenpräparate gegenüber den altbewährten anorganischen meist überflüssig, die zeitweilig über Gebühr gerühmten arzneilichen Blutfarbstoffderivate sogar irrationell sind, weil die Resorption und damit die Eisenwirkung im Allgemeinen um so intensiver sind, je metallreicher das betreffende Präparat ist.

Für das dem Eisen so verwandte Mangan ist ein ähnliches Verhalten, nämlich dass das Metall im Dünndarm aufgenommen und durch die Wandung des unteren Darmabschnittes wieder ausgeschieden wird, von vornherein wahrscheinlich. Die Behauptung von Laschkewitsch¹⁾, dass der Unterschied in der physiologischen Wirkung des Eisens und Mangans enorm sei, bezieht sich auf die Details der Wirkung des resorbierten Metalls vom Blut aus und hat mit der hier vorliegenden Frage zunächst nichts zu thun. Dass für das ins Blut gelangte Mangan der Intestinaltract die Hauptausscheidungsstätte bildet, darf als sicher erwiesen gelten. Kobert²⁾ wies das Metall nach subcutaner Injection im Erbrochenen und im Darminhalt nach. Cahn³⁾ fand bereits kurze Zeit nach der Injection eines Mangandoppelsalzes in eine Vene das Metall in bedeutender Menge im Inhalt des Magens und Darms, sowie in der Wandung des letzteren. Die Erfahrungen anderer Beobachter⁴⁾ stimmen hiermit überein. In Bezug auf die Resorption aber des innerlich eingeführten Mangans gelangten dieselben Autoren zu der Meinung, die der damals verbreiteten Anschauung betreffs des Eisens entsprach, nämlich dass dieselbe bei intacter Schleimhaut des Magens und Darmes so gut wie Null sei. Nachdem nun in der Eisenfrage die Wandlung der Anschauungen eingetreten, schien es uns geboten, zuvörderst die Frage nochmals in Angriff zu nehmen, ob und in welchem Umfange eine Resorption des Mangans vom Darne aus bei intacter Schleimhaut stattfindet.

Die älteren Versuche, wie sie von Gmelin⁵⁾, Orfila⁶⁾, Hünefeld und Wibmer⁷⁾ angestellt wurden, können als beweiskräftig

1) Laschkewitsch, *Medicin. Centralblatt* 1866. S. 369.

2) Kobert, *Archiv f. experim. Patholog. u. Pharmakol.* Bd. 16. S. 361.

3) Cahn, *ebenda.* Bd. 18. S. 129.

4) Vgl. z. B. Marti, *Beiträge z. Lehre von den Metallvergiftungen.* Diss. Bern. 1883.

5) Gmelin, nach Wibmer: *Die Wirkung der Arzneimittel u. Gifte.* Bd. III. 1837. S. 270.

6) Orfila, *traité des poisons*, 3. Aufl. Paris 1826. Bd. I. S. 666.

7) Hünefeld u. Wibmer, *Buchner's Repertor. d. Pharmacie.* Bd. 39. 1831. S. 81 f.

nicht angesehen werden; denn es gelang ihnen, durch Einführung einfacher Manganverbindungen in den Magen Erscheinungen von Allgemeinvergiftung nur dann zu erzeugen, wenn eine einmalige sehr grosse Dose beigebracht wurde, die bereits Aetzungserscheinungen an der Magen-Darmschleimhaut hervorrief. Dagegen gab Wibmer einem Kaninchen lange Zeit kohlen-saures Mangan, ohne dass das Thier in seinem Befinden Störungen erlitten hätte. Nachdem es im Ganzen ca. drei Drachmen (= ca. 12,0 g) genommen haben mochte, wurde es getödtet. Die Organe erwiesen sich als völlig gesund, und es glückte nicht, das Mangan in denselben nachzuweisen. Andererseits wurde über eine chronische gewerbliche Manganvergiftung (durch Brauneinstaub), und zwar von Couper¹⁾ berichtet, bei der namentlich hochgradige Muskelschwäche zur Beobachtung kam; aber selbst wenn es sich wirklich um eine Manganvergiftung gehandelt hat, so ist dabei der Intestinaltrakt sicherlich nicht die einzige Aufnahmestelle gewesen. In arzneilicher Hinsicht wurden einfache Mangansalze in recht beträchtlichen Dosen theils als Emetica und Laxantien, theils aber auch bei Skrofulose, Syphilis, Skorbut, Hautleiden, Bleichsucht etc. innerlich angewendet, freilich nicht mit genügend sicherem Erfolge. Von dieser ganzen Therapie ist heutzutage nur noch die Anwendung des Mangans in kleinen Mengen, combinirt mit dem Eisen in grösseren Quantitäten (gegen Chlorose etc.) übrig geblieben.

Unter den später ausgeführten Untersuchungen ist zunächst die von Wichert²⁾ zu nennen, der einer Katze 1,5 g Manganvitriol in den Magen brachte, das Thier 6 Stunden darauf tödtete und das Metall in der Galle nachweisen konnte. Die früher vielfach, z. B. von Hannon, Weidenbusch u. A. vertretene Anschauung, dass das Mangan ein normaler Bestandtheil des Organismus sei, hat sich nicht aufrecht erhalten lassen.

Später hat Kobert (l. c.) den Versuch von Wibmer wiederholt, jedoch mit Anwendung eines Mangandoppelsalzes, von dem ein Kaninchen binnen 3 Monaten in steigenden Dosen soviel erhielt, dass schliesslich in toto 15 g MnO verbraucht worden waren. Das nach dieser Zeit getödtete Thier erwies sich als völlig gesund, und es konnte bei der chemischen Untersuchung kein Mangan in den inneren

1) Couper, Journal de Chimie méd. Mai 1837. Repertor. d. Pharm. Bd. 61. 1837. S. 258.

2) Wichert, Ueber den Uebergang von Metallsalzen in die Galle. Diss. Dorpat. 1860.

Organen nachgewiesen werden, woraus Kobert den Schluss zog, dass eine Aufnahme des Mangans vom Magen und Darm aus gar nicht oder so gut wie nicht statthat.

Bei ähnlichen, aber immer nur auf wenige Tage ausgedehnten Fütterungsversuchen an Kaninchen vermochte Cahn (l. c.) im besten Falle nur Spuren von Mangan in den inneren Organen, sowie in der Darmwand nachzuweisen. Auch er gelangt zu dem Schlusse, dass von dem intacten Darm aus eine Resorption des in passender Weise applicirten Mangans in irgendwie erheblicher Menge nicht stattfindet.

Als Methode zum qualitativen Nachweise des Mangans diene die durch Schmelzen der Organasche mit Soda und Salpeter eintretende Grünfärbung der Schmelze (Bildung von Mangansäure). Cahn bezeichnet diese Reaction auf Mangan als die schärfere im Vergleich mit der Violettfärbung, die beim Kochen mit Bleihyperoxyd und Salpetersäure durch Bildung von Permanganat eintritt.¹⁾ Ich vermag dem nicht beizustimmen und kann auch keinen Grund dafür einsehen. Wir haben uns stets der letzteren, der Permanganatmethode, für den qualitativen Nachweis bedient und müssen ihr den Vorzug geben. Einmal geht die erstere Methode, das Schmelzen der Organasche mit Soda und Salpeter, dabei ohnehin voraus; man ist also stets in der Lage, vergleichen zu können, und wir haben uns wiederholt davon überzeugt, dass die Schmelze nicht grünlich erschien, aber beim Weiteroxydiren mit Bleihyperoxyd und Salpetersäure sich doch die Anwesenheit von Mangan herausstellte. Die Permanganatprobe übertrifft also die Mangansäureprobe an Schärfe. Zweitens hat man den grossen Vortheil, die etwa erhaltene Färbung objectiv mit Hilfe des Spektroskops prüfen zu können. Die Permanganatlösungen geben ein Spektrum von 5 Streifen, die zwischen den Linien D und F, also in dem hellsten Theile des Spektrums gelegen sind. Der erste Streifen liegt auf der Grenze vom Orange und Gelb nahe der D-Linie. Der zweite liegt im Gelb zwischen den

1) Diese Methode des Mangannachweises rührt nicht, wie häufig angegeben wird, von Hoppe-Seyler, sondern bereits von Forchhammer (1820) und von Crum her (vgl. Gmelin-Kraut-Hilger, Handbuch der anorgan. Chemie II. 2 1897. S. 436 u. 459). Hoppe-Seyler's Verdienst dabei ist, gezeigt zu haben, und zwar auf spektralanalytischem Wege, dass die violettrothe Färbung in der That von der Uebermangansäure und nicht von salpetersaurem Manganoxyd (H. Rose) herrührt. Er stellte auch die Schärfe der Methode fest, um deren Erforschung und Verbesserung sich übrigens auch Volhard Verdienste erworben hat.

Linien D und E, der dritte im Grün zwischen E und F, sehr nahe der ersteren. Der vierte liegt gleichfalls im Grün, der fünfte im Hellblau, unweit der F-Linie. Dieser letztere ist der schwächste Streifen. Der stärkste ist der zweite, darnach folgen der dritte, der vierte, der erste und schliesslich der fünfte. Der zweite Streifen erscheint schon bei einer Concentration von 1 : 250 000. Bei Lösungen von 1 : 10 000 sind alle Streifen sichtbar. Bei einer Concentration von 1 : 4000 rücken die drei mittleren Streifen zu einem breiten Schattenbände zusammen, von dem die beiden äusseren getrennt sichtbar sind. Die Sichtbarkeit der Färbung wird durch die Schärfe der Spektralreaction übertroffen, namentlich wenn durch die Gegenwart von Oxyden anderer Metalle, z. B. des Eisens, die Färbung verdeckt wird.¹⁾

Bei unseren Untersuchungen ergaben sich meist recht verdünnte Lösungen. Wir sahen deshalb in der Regel nur den zweiten, dritten und vierten, manchmal auch den ersten, einige Male jedoch nur den zweiten und dritten Absorptionsstreifen.

Allerdings sind für die Anwendung der Permanganatmethode verschiedene Cautelen zu beachten. Die wichtigste betrifft die absolute Reinheit des Bleihyperoxyds. Das käufliche Präparat kann leicht mit Mangan verunreinigt sein, wovon wir uns selbst überzeugen konnten. Man erhält dann durch blosses Kochen desselben mit Salpetersäure eine deutlich violette Lösung. Wir waren genöthigt, uns reines Bleihyperoxyd besonders herstellen zu lassen, ein nicht gerade billiges Präparat. Durch Controllversuche überzeugten wir uns von der Reinheit. Die Anwesenheit der kleinen Chloridmengen in der Organasche stört die Reaction nicht, Anwesenheit von freiem Chlor würde sie natürlich aufheben. Das Kochen muss längere Zeit fortgesetzt werden. Ferner darf man nach dem Kochen mit Bleihyperoxyd und Salpetersäure nur klar absetzen lassen, nicht die Lösung filtriren, da sie schon beim Durchlaufen durch Filtrirpapier völlig entfärbt wird. Bei Nichtbeachtung dieser Cautelen kann man leicht falsche Resultate nach beiden Richtungen hin erhalten, d. h. je nachdem die Anwesenheit oder die Abwesenheit des Mangans fälschlicher Weise annehmen.

Die Permanganatmethode hat übrigens drittens auch noch den Vorzug, dass man nach der Intensität der Färbung auf colorimetrischem

1) Vgl. Gänge, Lehrbuch der angew. Optik in der Chemie. Braunschweig 1886. S. 259.

Wege annähernd die Concentration der gewonnenen Lösung abschätzen kann.

Wir führten zunächst einige Versuchsreihen mit innerlicher Darreichung von Manganverbindungen an Kaninchen aus. In der ersten Reihe fütterten wir bei zwei Thieren das Metall in Form des Manganpeptonats (E. Merck-Darmstadt), welches 1,04 Proc. Mn enthält. Nachdem die im Käfig isolirten Thiere eine Zeit lang an reines Kleienfutter gewöhnt worden waren, bekam jedes Thier täglich 2 g des Präparates, also etwas über 2 cg Mn, gleichmässig unter das Futter gemengt. Von Aetzwirkung konnte dabei natürlich nicht die Rede sein. Nach etwa 3, resp. 4 Wochen wurden die Thiere, deren Befinden in keiner Weise gelitten hatte, getödtet und Tags darauf secirt. Das Thier I, im Gewichte von 2000 g, hatte im Ganzen ca. 40 g des Präparates (= ca. 0,42 Mn) binnen etwa 3 Wochen, Thier II, im Gewichte von 1800 g, im Ganzen ca. 52 g (= ca. 0,54 Mn) binnen etwa 4 Wochen erhalten. Das Körpergewicht war annähernd constant geblieben.

Von den Organen eines jeden Thieres wurden zur Untersuchung genommen: etwa die halbe Leber (ohne Galle), eine Niere, die Milz, der Magen und der Dickdarm. Die Schleimhaut des Darmtrakts erwies sich als vollkommen normal, auch sonst wurde nirgends etwas Pathologisches gefunden. Bei Herausnahme der Organe, die ausgiebig mit Wasser abgespült wurden, suchten wir selbstverständlich sorgfältig zu vermeiden, Theilchen von dem einen auf das andere zu verschleppen. Hände und Instrumente wurden peinlich sauber gehalten. Der Darm wurde zuletzt herausgenommen und seine Schleimhaut, ebenso wie die des Magens, auf das Sorgfältigste abgespült und auf das Peinlichste jede Spur von Magen-Darminhalt abgespült und abgerieben. Nachdem die fein zerschnittenen Organe in je einer Platinschale getrocknet waren, wurden sie mit reinsten Soda und Salpeter verascht und schliesslich über dem Gebläse geglüht. Die völlig kohlefreie Schmelze wurde nach dem Erkalten in Salpetersäure unter Vermeidung zu starker Verdünnung aufgelöst und die schliesslich noch mit etwas conc. Salpetersäure versetzte Lösung unter Zusatz von einer starken Messerspitze reinsten Bleihyperoxydes anhaltend gekocht. Eine wenn auch durchgehend schwache Reaction fanden wir in allen Organen, am stärksten im Verhältnis zur geringen Substanzmenge in der Milz, demnächst in der Leber, dem Magen und Dickdarm. Die schwächste Reaction gaben die Nieren, bei der einen mit dem Auge nicht mehr sicher erkennbar, wohl

aber mit dem Spektroskop. Auch der während der Versuchszeit gesammelte Harn (ca. 1 Liter pro Thier) gab nur eine sehr schwache Reaction. Im Ganzen waren bei Thier I, das kürzere Zeit gefüttert worden, die Reactionen stärker, als bei Thier II.

Es war also unzweifelhaft Mangan resorbirt und im ganzen Körper vertheilt worden.

In einer zweiten Versuchsreihe gaben wir das Mangan in Form eines in Wasser unlöslichen Salzes, und zwar als Phosphat. Zwei Kaninchen, die an Kleiefutter gewöhnt waren und täglich davon eine bestimmte Portion regelmässig auffrassen, erhielten pro Tag je 0,05 Manganphosphat gleichmässig unter das Futter gemengt. Thier I wog zu Beginn der Versuchsreihe 1750 g. Dasselbe zeigte während der ganzen Zeit seiner Isolirung wenig Munterkeit, frass jedoch regelmässig sein Futter, das in dieser Einförmigkeit für ein Kaninchen nicht eigentlich als normal bezeichnet werden kann. Nachdem es 17 Tage lang gefüttert war und im Ganzen 0,85 Manganphosphat (= ca 0,4 Mn) erhalten hatte, wurde es getödtet und sofort secirt. Das Gewicht betrug bei der Section 1450 g. Zur Untersuchung wurden genommen: das Knochenmark beider Oberschenkelknochen und Humeri. Dasselbe zeigte hochrothe Färbung und war verhältnismässig reichlich vorhanden. Ferner die Milz, ca. $\frac{3}{4}$ der Leber mit der gefüllten Gallenblase, beide Nieren, der Magen, der Dickdarm zusammen mit etwa 10 cm des Mastdarms. Am Dickdarm fand sich eine kreisrunde geröthete Stelle von nicht ganz Linsengrösse, an der sich die Schleimhaut verdickt und injicirt erwies. Da sich sonst im ganzen übrigen Darmtractus nirgends eine Spur von Reizung zeigte, kann der Befund nicht als von einer Aetzung herrührend betrachtet werden, für welche auch die Menge und Concentration des Metallsalzes eine viel zu geringe war, so dass er für das Ergebniss des Versuchs ohne Bedeutung ist.

Bei der chemischen Untersuchung fand sich wiederum in allen Organen Mangan. Die Reaction des Knochenmarks war ungefähr so stark wie die der Nieren. Darm, Magen und Leber gaben eine deutliche Reaction. Die der Milz war ausserordentlich schwach.

Das Thier II wog bei Beginn der Versuchsreihe 2400 g und erhielt im Laufe von 34 Fütterungstagen 1,7 g Manganphosphat (= ca 0,8 Mn). Am 35. Tage wurde es getödtet und sogleich secirt. Das Körpergewicht war auf 2040 g herabgegangen, das Befinden jedoch immer ein normales gewesen; die Einförmigkeit der Nahrung macht jene Gewichtsabnahme erklärlich. Es wurden dieselben Organe, wie bei dem ersten Thiere dieser Versuchsreihe zur Unter-

suchung entnommen. Das Knochenmark dieses Thieres war spärlicher vorhanden und hatte eine gelbliche Färbung. Die Schleimhaut des Intestinaltracts war normal, Organveränderungen waren nicht erkennbar. Um einen Anhalt dafür zu gewinnen, welche Substanzmengen bei unseren Untersuchungen auf Mangan jedesmal zur Anwendung kamen, wurden die Organe dieses Thieres frisch und in völlig getrocknetem Zustande gewogen. Es ergeben sich die folgenden Gewichte:

Organe	feucht	trocken
Darm	43,655	2,945
Magen	37,095	4,565
Leber	25,235	6,365
Das nicht benutzte Stück Leber	19,440	5,500
Ganze Leber nebst Galle	44,675	11,865
Nieren	12,930	4,240
Knochenmark	2,822	0,955
Milz	0,610	0,160

Darm und Magen gaben eine deutlich sichtbare Reaction. Eine sehr deutliche Reaction gab die Leber. Nach einer Vergleichslösung geschätzt, entsprach die Concentration etwa 1 : 100 000. Hiernach berechnet enthielt die ganze Leber und Galle des Thieres ein Quantum Mangan, entsprechend etwa $1\frac{1}{4}$ mg Permanganat. Die Reaction in den Nieren war eben noch sichtbar, die des Knochenmarks kaum noch sichtbar, doch mit Hilfe des Spektroskops zu erkennen. Dagegen war die Reaction in der Milz nicht mehr deutlich zu erkennen. Die Reaction im Harne, welche während der Fütterungsdauer von einem jeden Thiere gesammelt worden, war deutlich.

Durch diese Versuche dürfte bewiesen sein, dass das Mangan vom Darmkanale aus bei intacter Schleimhaut resorbiert wird, wenn auch freilich (und insofern haben Kobert und Cahn ohne Zweifel recht) nicht in Mengen, die bei wochenlang wiederholter Zufuhr genügen können, um eine subchronische Allgemeinvergiftung zu erzielen. Das kann aber in erster Linie darauf beruhen, dass der langsamen aber stetigen Resorption eine ebenso stetige Wiederausscheidung entspricht.

Wir waren in der glücklichen Lage, das beim Kaninchen gewonnene Ergebniss auch durch Versuche an Menschen bestätigen zu können. Durch das freundliche und überaus dankenswerthe Entgegenkommen meines Collegen von Bramann stellte die hiesige chirurgische Klinik uns zwei Fälle zur Verfügung, in denen wegen

Gallensteinerkrankung frische Gallenblasenfisteln angelegt worden waren. Aus den Fisteln ergoss sich, und zwar theilweise in sehr beträchtlicher Menge, völlig normale Galle, welche in der saubersten Weise aufgefangen werden konnte. Wir reichten nun von dem oben erwähnten Manganpeptonat (mit 1,04 Proc. Mn) mehrere Tage hindurch täglich mit der Nahrung innig vermengt je 10 g und untersuchten jedesmal die binnen 2×24 Stunden gesammelte Galle in der oben angegebenen Weise auf Mangan. Das Resultat war in dem einen der Fälle ein negatives, in dem anderen, in dem die Gallenaussonderung erheblich reichlicher war, ein evident positives. Das Nähere ergibt sich aus den folgenden kleinen Tabellen.

I. Frau E.

Datum	Menge des Mn-pepton	Menge der Galle	Menge der verarbeiteten Galle	Reaction auf Mn.
22.—24. II	20 g	150 ccm	150 ccm	Null
24.—26. II	20 g	98 ccm	98 ccm	Null

II. Frau Kr.

Datum	Menge des Mn-Pepton	Menge der Galle	Menge der verarbeiteten Galle	Reaction auf Mn.
22.—24. II	20 g	340 ccm	340 ccm	Null
24.—26. II	20 "	160 "	160 "	deutlich positiv
26.—28. II	20 "	300 "	150 "	deutlich positiv
28. II—2. III	20 "	310 "	155 "	fraglich
2.—4. III	20 "	110 "	110 "	undeutlich

Ob in den letzten Tagen das Peptonat, dessen Geschmack der Patientin kein angenehmer war, noch vollständig genommen wurde, dafür vermag ich nicht sicher zu garantiren. Uebrigens ist daran nichts gelegen; denn das negative Resultat ist hier ohne Belang, das positive allein entscheidend, weil von dem resorbirten Mangan sicherlich nur ein geringer Theil durch Leber und Galle, der weitaus überwiegende durch die Darmwand ausgeschieden wird.

Die Thatsache der Manganresorption ist auch hierdurch bewiesen, wobei noch zu bemerken ist, dass bei der Patientin keinerlei Störung der Darmthätigkeit zu bemerken war.

Unabhängig von den obigen Versuchsreihen suchten wir noch die Frage zu beantworten, wie es sich mit der Resorption des Mangans bei subcutaner Application des Permanganats verhält. Wendet man, wie es zu pharmakologischen Zwecken wiederholt geschehen ist, lösliche Doppelsalze des Mangans an, so besteht kein Zweifel, dass das Metall unter diesen Umständen vom Unterhautzellgewebe ins Blut gelangt und schliesslich zum kleineren Theile durch die Nieren, zum weitaus überwiegenden durch den Darminhalt wieder ausgeschieden wird. Das ist von Kobert und namentlich in sehr eingehender Weise von Cahn dargethan worden, welcher unter diesen Umständen das Metall auch quantitativ in den Organen etc. nachgewiesen und bestimmt hat. Dem gegenüber war es von Interesse, die Frage aufzuwerfen, wie es mit der Resorption des Mangans steht, wenn es als Permanganatlösung subcutan beigebracht wird; denn das Permanganat wird an der Applicationsstelle durch sofortige Reduction, zumal bei gleichzeitiger Gegenwart des Kaliums, in eine unlösliche Manganverbindung verwandelt. Findet auch dann eine Aufnahme des Metalles statt? Die Frage ist zugleich von einem gewissen praktischen Interesse insofern, als Subcutaninjectionen des Permanganats ja zu gewissen therapeutischen Zwecken, z. B. bei Schlangenbiss, Vergiftungen mit Cyanverbindungen etc. angewendet werden. Zur Entscheidung der obigen Frage injicirten wir einem 3000 g schweren Kaninchen 4 Wochen hindurch je 2 mal täglich 2 cem einer zweiprocentigen Permanganatlösung und untersuchten sodann die Organe, nachdem das Thier getödtet worden, chemisch auf Mangan.

An den Injectionsstellen waren anfangs keine Reizerscheinungen wahrzunehmen, doch stellten sich in der letzten Zeit Infiltrationen an den Stellen ein. Das Thier zeigte im Ganzen wenig Munterkeit, frass aber regelmässig. Bei der Section fanden sich an alten Injectionsstellen trichterförmige Substanzverluste und einige infiltrirte Partien, die sich theils knotig hart anfühlten, theils Erweichung und Abscedirung zeigten. In der Umgebung derselben und auch sonst unter der wenig veränderten Haut lagen braunschwarze krümelige Massen, die Ueberbleibsel der Injectionsflüssigkeit. Die inneren Organe zeigten keine pathologischen Veränderungen. Zur Untersuchung wurden genommen: Milz, Magen, etwa die Hälfte der Leber (ohne die Gallenblase), und der Dickdarm mit etwa 10 cm des Mastdarmes. Ausserdem wurden der während der Versuchsdauer gesammelte Harn und Koth des Thieres auf Mangan untersucht.

Magen und Darm gaben eine ziemlich gleiche, sehr deutliche

Reaction; eine etwas schwächere gab die Leber. Die Reaction der Milz liess sich mit blossen Auge kaum noch, mit Hilfe des Spectroskops jedoch als positiv erkennen. Der Koth gab eine tiefdunkelviolette Lösung, hier waren im Spectrum alle fünf Absorptionsstreifen deutlich ausgeprägt, und es erweckte eine gewisse, wenngleich äusserliche wissenschaftliche Befriedigung, durch diese Methode das Metall genau in der gleich gefärbten Lösung wiederzugewinnen, in der es ursprünglich unter die Haut injicirt worden war. Der etwa durch zwei Wochen gesammelte Harn ergab bei der Untersuchung ein negatives Resultat.

Es unterliegt keinem Zweifel, dass das Kaliumpermanganat sogleich, wenn es in das Unterhautzellgewebe gelangt, reducirt wird; es resultirt bei der Anwesenheit des Kaliums eine unlösliche Manganverbindung, die wir bei der Section an den Injectionsstellen in Form der krümeligen dunkelbraunen Massen liegen sahen. Der obige Versuch spricht dafür, dass auch unter diesen Umständen das Mangan Bedingungen findet, in lösliche Form theilweise überzugehen und zur Aufsaugung zu gelangen. Es könnte aber doch die Frage erhoben werden, ob wirklich die ganze Menge des Permanganats sofort reducirt wird und ob nicht ein kleiner Theil davon noch unverändert ins Blut eindringen könnte. Wenn man z. B. bei Vergiftungen durch Blausäure oder Cyanide subcutane Injectionen von Permanganat anwendet, so macht man eigentlich stillschweigend eine solche Voraussetzung. Erwägt man jedoch andererseits, wie schnell verdünnte Permanganatlösungen sich entfärben, wenn sie bloss ein Papierfilter passiren, so erscheint eigentlich diese Voraussetzung als wenig begründet.

Das Ergebniss unserer Versuche mag in folgenden Worten zusammengefasst werden:

1. Das Mangan wird vom Intestinaltract bei intacter Schleimhaut resorbirt, wenn es auch nicht gelingt, auf diese Weise, selbst bei fortgesetzter Einführung, Allgemeinvergiftungen durch das Metall zu erzeugen. Die Ausscheidung des resorbirten Mangans erfolgt zum weitaus grössten Theile durch den Darm und garnicht oder nur in minimalsten Mengen durch die Nieren.

2. Bei subcutaner Application des Permanganats, welches sich doch an der Injectionsstelle rasch zu unlöslichen Manganverbindungen reducirt, gelangt ein Bruchtheil zur Resorption und wird ausschliesslich durch den Darm im Koth, nicht durch die Nieren wieder ausgeschieden.

Das Mangan verhält sich somit in Bezug auf Resorption und Ausscheidung nicht wesentlich anders wie das Eisen. Es wird vom Intestinaltract aufgenommen und zum weitaus grössten Theil durch den Intestinaltract wieder ausgeschieden. Diesen Kreislauf vom Darm aus durch die Organe zum Darm zurück unterbrechen wir in einer bestimmten Phase durch die Tödtung des Thieres. Das Bild dieser Phase suchten wir uns durch Nachweisung des Mangans in den Organen zu beschaffen.

Wenn auch die absoluten Mengen, die sich nachweisen liessen, im allgemeinen geringe waren, so darf man nicht übersehen, dass man bei einer derartigen Untersuchung von dem langsam fortlaufenden Strome der Aufnahme und Ausscheidung eben gleichsam nur einen Querschnitt erhält. Die Metallmenge, die sich im Laufe von Wochen auf diese Weise durch den Körper und seine Organe bewegt, kann doch eine nicht unbeträchtliche sein, und deshalb wäre auch die Möglichkeit eines therapeutisch erfolgreichen Wirkungsgrades keineswegs a priori von der Hand zu weisen. Ob freilich das Mangan das Eisen in seiner die Blutbildung direct fördernden Wirkung zu ersetzen vermag, ist eine andere Frage, deren Beantwortung nicht in unserer Absicht lag. Einige bisher ausgeführte Untersuchungen, z. B. von Cervello und Barabini,¹⁾ weisen darauf hin, dass auch dem Mangan eine hämatogene Wirkung zukommt, dieselbe aber an Intensität hinter der des Eisens zurücksteht.

Uebrigens unterliegt es wohl keinem Zweifel, dass wir auch künftighin zwischen schwer resorbirbaren Metallen, zu denen man Mangan und Eisen wohl rechnen darf, und leicht resorbirbaren, wie Quecksilber, Arsen und Antimon, zu unterscheiden haben, während andere, wie Blei und Silber, etwa in der Mitte stehen.

1) Cervello und Barabini, sul potere ematogeno dei metalli pesanti. Palermo 1894.