(From the R. Spreckel's Physiological Laboratory of the University of California, Berkeley, Calif. U.S.A.)

Über die Wirkungsweise der salinischen Abführmittel.

Von

Frank W. Bancroft.

1. Einleitung.

In einer eben erschienenen Arbeit kommt Theodor Frankl¹⁾ zu folgenden Schlüssen:

„1. In die Blutbahn injiziertes Glaubersalz wirkt nach meinen Beobachtungen an Kaninchen, Katzen und Hunden nicht abführend, sondern bewirkt eher einen leichten Grad von Obstipation

3. Loebs und Mac Callums Beobachtungen an Darmschlingen (Ionenwirkung der salinischen Abführmittel und hemmende Wirkung der Kalziumsalze) konnte zwar bestätigt, aber

4. die darauf gegründete neue Theorie der Wirkung der salinischen Abführmittel nicht anerkannt werden.

5. Die Lehre Buchheim's und Mathew Hay's von der Wirkung der salinen Purgantien wird durch meine Versuche vollauf bestätigt.“

Auer²⁾ ist auch zu ähnlichen Schlüssen gekommen. Ich habe schon in seiner früheren Arbeit³⁾ gezeigt, wie es kam, dass Mac Callum und Auer zu so verschiedenen Resultaten gelangt sind, und möchte jetzt die Vergleichung auch auf Frankl's Arbeit ausdehnen.

2. Das Problem.

Wie schon gesagt, schliesst sich Frankl der Theorie von Buchheim, Schmiedeberg, Wallace and Cushny, Hay und anderen an. Nach dieser Theorie hängt die Abführwirkung von

1) Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak. Bd. 57 S. 386–398.

2) Americ. Journ. of Physiol. vol. 17 p. 15. 1906.

3) Journ. Biol. Chem. vol. 3 p. 191. 1907.

der langsamen Resorption der per os verabreichten abführenden Lösung ab und von der sich dazu gesellenden Sekretion. In dieser Weise verbleiben grosse Wassermengen im Darne, welche die Fäzes verdünnen. Die wässerigen Fäzes werden dann durch die leichte Peristaltik nach aussen befördert. Nach dieser Theorie spielt die Peristaltik nur eine untergeordnete Rolle.

In der Erläuterung seiner Theorie der Abführwirkung dieser Salze sagt Loeb¹⁾. „Ich will den Einfluss der Abführmittel auf die Resorption nicht bestreiten glaube jedoch, dass noch ein anderer Umstand hier im Spiele ist, nämlich die Erhöhung der Erregbarkeit der Nerven und Muskeln des Darmes“. Diese Erregung hängt in irgendeiner Weise von der Verminderung in den Darmgeweben des Quotienten $\frac{C_{Ca}}{C_{Na}}$ ab. Dieser Quotient kann verringert werden

durch die alleinige Hinzufügung von NaCl. Aber viel mehr wird der Quotient verringert, wenn anstatt NaCl ein Salz wie Na₂SO₄ gegeben wird, welches zur gleichen Zeit Na-Ionen hinzufügt und die Konzentration der freien Ca-Ionen vermindert. Die grosse Wirksamkeit des Na₃-Zitrats beruht wahrscheinlich darauf, dass das Kalziumzitat wenig dissoziiert ist. In dieser Weise wird die geringe Wirksamkeit von NaCl als Abführmittel, die stärkere Wirkung der kalziumfällenden Natriumsalze und die hemmende Wirkung von Kalzium erklärt.

Wie im folgenden gezeigt wird, hängt die Wirkung der salinischen Abführmittel sowohl von der direkten Erregung der Darmperistaltik und Darmsekretion durch die Salze als von der mechanischen Wirkung des Volums der in den Darm eingeführten Lösung ab. Diese mechanische Wirkung äussert sich auf zwei Weisen. Die Fäzes werden durch die grosse Flüssigkeitsmenge verdünnt, und eine vermehrte Peristaltik wird durch die mechanische Dehnung der Darmwand angeregt. Ich kann aber dem Satze, dass die Peristaltik eine untergeordnete Rolle spielt, nicht beistimmen. Es ist selbstverständlich, dass, wenn reichliche Wassermengen in den Darm eingeführt werden, der Darminhalt verdünnt werden muss. Wenn es möglich ist zu beweisen, dass grössere Mengen der per os eingeführten Lösung nicht resorbiert werden, so ist ein Teil der Theorie von Hay und Frankl bestätigt. Wir werden im folgenden sehen,

1) Loeb, Pflüger's Arch. Bd. 91 S. 259. 1902.

dass dieser Beweiss nicht schwer zu erbringen ist. Allein es ist ebenso selbstverständlich, dass, wenn es gelingt, Abführen durch die Einführung der Salzlösungen ins Blut, subkutan oder auf die peritoneale Fläche des Darmes herbeizuführen, die Theorie von Loeb bewiesen ist. Diese Versuche sind von Mac Callum und mir mit positivem Erfolg gemacht worden; aber in den Händen von Frankl sind sie negativ ausgefallen. Im folgenden möchte ich die Gründe angeben, weshalb Frankl zu seinen abweichenden Resultaten gelangt ist.

3. Die Versuche von Frankl.

In seiner ersten Reihe von Versuchen injizierte Frankl 2—6 ccm einer $\frac{m}{s}$ Na_2SO_4 -Lösung in die Blutbahn. In der zweiten Reihe führte er 50 ccm einer 10%igen Na_2SO_4 -Lösung ebenfalls in die Blutbahn. Er fand im allgemeinen keine Abführung, sondern Obstipation.

Hierzu ist zu bemerken, dass in keinem von diesen Versuchen die Mac Callum'schen Anordnungen getroffen worden sind. In allen Versuchen, in welchen die Kotentleerung beobachtet wurde, hat Mac Callum, soweit ich weiss, Na_2SO_4 immer subkutan gegeben, und er hat dabei gefunden, dass, um beschleunigte Kotentleerung zu erlangen, es nötig war, mindestens 10 ccm einer $\frac{m}{s}$ -Lösung zu geben. In seiner letzten Arbeit¹⁾, welche die Versuche mit Kotentleerung am ausführlichsten bespricht, schreibt Mac Callum, dass es sich empfiehlt, bei der subkutanen Einführungsmethode des Salzes zuerst 10 ccm einer $\frac{m}{s}$ Na_2SO_4 -Lösung zu injizieren, dann nach 10 Minuten 5 ccm mehr und nach weiteren 10 Minuten abermals 5 ccm zu injizieren. Mit dieser Methode bekam er gewöhnlich Abführen. Aus diesen Tatsachen folgt, dass die Dosen von 2—6 ccm, welche Frankl in seiner ersten Reihe von Versuchen benutzte, offenbar zu klein waren.

Mit der zweiten Reihe von Versuchen aber steht es anders. In diesen und ähnlichen Versuchen von Hay²⁾ sind Dosen, welche per os abführend wirken, im Zeitraum 1 Stunde in die Blutbahn eingeführt worden, ohne eine abführende Wirkung zu haben. Wie sind diese Resultate zu erklären? Wahrscheinlich ist in diesen Versuchen erstens

1) On the Mechanism of the physiological Action of the Cathartics p. 13. Berkeley 1906.

2) Journ. Anat. and Physiol. vol. 16. 1882; vol. 17. 1883.

die Einführung der Lösung nicht auf einen genügend langen Zeitraum ausgedehnt worden, und zweitens hatte die Lösung einen zu hohen osmotischen Druck, so dass sie dem Darminhalt und den Darmgeweben Wasser entzog.

Als Beweis für diese Auffassung kann angeführt werden, dass es nach meinen schon früher veröffentlichten Versuchen¹⁾ erst 6 Stunden nach der Einführung grösserer Mengen von Na_2SO_4 in den Magen des Kaninchens zu der Entleerung von flüssigen Fäzes kommt. Wenn aber 300—500 ccm einer $\text{m}/6$ Na_2SO_4 -Lösung im Zeitraum von 5—6 Stunden in die Blutbahn eingeführt werden, so kommt es ebenfalls nach ungefähr 6 Stunden zu einer ähnlichen Entleerung von halbflüssigen oder fast flüssigen Fäzes, welche nicht ganz so gross ist, als wenn das Salz in den Magen eingeführt wird. In beiden Fällen aber kam es zu einer regelmässigen und sehr charakteristischen Steigerung des Wassergehaltes der Fäzes. In der 1. Stunde schon war die Kotentleerung bei den mit Na_2SO_4 behandelten Tieren in beiden Fällen grösser als bei den Kontrolltieren, aber die Kotkugeln waren alle noch ganz fest und trocken. Nach 4—6 Stunden fingen die Kugeln an feucht zu werden. Zuerst waren sie noch fest und von normaler Form, hatten aber eine feuchte Oberfläche, wie wenn die Feuchtigkeit erst in den Darm eingedrungen wäre, nachdem die Kugeln schon ihre Form erlangt hatten. Später wurden die Kugeln durch und durch feucht und viel weicher. Noch später wurden sie schmierig und halb flüssig, die Kugeln waren schlecht geformt und so weich, dass man sie kaum voneinander trennen konnte. Endlich kam es in einigen Fällen zu der Entleerung von wirklich flüssigen Fäzes, aber dabei starben auch gewöhnlich die injizierten Tiere. In allen diesen Fällen zeigte die Sektion, dass der Dickdarm nur flüssige Fäzes enthielt, obwohl das Natriumsulfat ins Blut gespritzt war. Diese Versuche beweisen, dass die Einführung der Lösung in die Blutbahn gerade so wie die Einführung per os eine Abführwirkung erzielt, aber in beiden Fällen sind ungefähr 6 Stunden nötig, bis die Fäzes feucht und weich werden.

Nun ist es allgemein bekannt (wie meine Versuche auch bestätigen), dass die per os verabreichte Na_2SO_4 -Lösung nur langsam

1) Bancroft, Journ. Biol. Chem. vol. 3 p. 202. 1907.

resorbiert wird und mehr als 6 Stunden mit der Darmwand in Berührung bleibt. Die Lösung aber, welche in die Blutbahn injiziert wird, wirkt stark diuretisch und wird zum grossen Teil schnell durch die Nieren entfernt. In meinen Versuchen war es sehr auffallend, dass die Kaninchen, welche das Abführmittel per os erhielten, gewöhnlich nicht während 6 Stunden die Blase entleerten, während es bei den Tieren, welche das Abführmittel intravenös bekamen, ungefähr jede halbe Stunde zu einer Entleerung kam. Quantitativ ist auch die Ausscheidung dieses Salzes untersucht worden. So fand Klikowicz nach einmaliger Injektion von grösseren Mengen Na_2SO_4 -Lösungen ins Blut, dass „innerhalb 1 Stunde 46,9—68,1 % des Salzes durch den Harn ausgeschieden würden“. Münzer¹⁾ bestimmte die Mengen ausgeschiedenen Salzes während langsamer kontinuierlicher Einspritzung und fand dass bei 10,14 % Na_2SO_4 51,3 % des eingeführten Salzes während der 160 Minuten langen Einspritzung durch die Nieren entfernt wurden. Es ist klar, dass, da intravenös eingeführtes Glaubersalz so schnell ausgeschieden wird, es gewöhnlich nicht Zeit hat, in genügend starker Weise auf die Peristaltik und Sekretion bewirkenden Mechanismen des Darmes einzuwirken. Es leuchtet also ein, dass, wenn eine Diarrhöe durch die Einführung von Na_2SO_4 ins Blut erlangt werden soll, es absolut nötig ist, die Einführungszeit auf mehr als 1 Stunde, besser auf 6 Stunden auszudehnen.

In den Versuchen von Hay und Frankl wurde eine 10 %ige Lösung von Na_2SO_4 ins Blut injiziert. Diese Konzentration ist fast einer $\frac{m}{3}$ -Lösung gleich, hat also ungefähr zweimal den osmotischen Druck des Blutes. Diese Hypertonizität bewirkt, wie allgemein bekannt, einen Austritt von Wasser aus den Darmgeweben und anderen Geweben. Ausserdem führt die intravenöse Injizierung einer 10 %igen Na_2SO_4 -Lösung nach Münzer zu der Absonderung einer Harnmenge, welche mehr als dem zweimaligen Volumen der eingeführten Lösung entspricht. Daher verliert das Tier nicht nur das eingeführte Wasser, sondern noch dazu ein gleiches Quantum des schon vorhandenen Wassers, was natürlich der abführenden Wirkung des ins Blut injizierten Glaubersalzes entgegenwirkt.

Aus den hier mitgeteilten Versuchen folgt also mit Sicherheit, dass eine deutliche Abführwirkung bei Kaninchen durch intravenöse

1) Münzer, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 41 p. 86—87.

Injizierung von $m/6$ Na_2SO_4 -Lösung erlangt werden kann, und die Versuche von Hay und Frankl haben in aller Wahrscheinlichkeit nur deshalb nicht den gleichen Erfolg gehabt, weil ihre Lösungen zu konzentriert waren und nicht eine genügend lange Zeit in der Blutbahn zirkulierend erhalten wurden. Die Versuche von Hay und Frankl sind also nicht in Widerspruch mit der Theorie von Loeb.

4. Vergleich der verschiedenen Applikationsmethoden der Abführmittel.

In meinen Versuchen hat es sich herausgestellt, dass bei Kaninchen Natriumzitrat, per os verabreicht, viel leichter zu einer ausgesprochenen Abführung mit flüssigen Fäzes führt, als wenn das Salz subkutan gegeben wird. Dieser Unterschied hängt hauptsächlich davon ab, dass die grossen Dosen, welche notwendig sind, um per os Diarrhöe zu erzielen, das Tier gewöhnlich töten, wenn sie subkutan gegeben werden. In dem einzigen Falle, wo das mit subkutaner Einspritzung von Natriumzitrat behandelte Kaninchen in meinen Versuchen nicht starb, trat auch Diarrhöe ein.

Subkutan eingeführtes Na_2SO_4 hatte in denselben Mengen, welche per os flüssige Fäzes erzielten, nicht den gleichen Effekt. Zwar kam es zu einer deutlichen Abführung, aber die Fäzesmengen waren gewöhnlich kleiner und nur weich oder halbflüssig, nie wirklich flüssig. Dieser Unterschied ist leicht zu verstehen. Bei subkutaner Einspritzung wird das Na_2SO_4 nur langsam absorbiert¹⁾ und nach der Resorption relativ rasch durch die Nieren ausgeschieden, ehe es Zeit hat, mit dem Mechanismus für Peristaltik und Darmsekretion lang genug in Berührung zu kommen.

Wenn die Wirkung der langdauernden intravenösen Injizierung einer $m/6$ - Na_2SO_4 -Lösung mit der Verabreichung derselben per os verglichen wird, so erhält man fast die gleichen Effekte, aber die Verabreichung per os ist auch in diesem Falle ein wenig wirksamer. Diese grössere Wirksamkeit der Lösung, wenn sie per os gegeben wird, beruht wahrscheinlich darauf, dass die Anwesenheit grösserer Mengen irgendeiner Flüssigkeit im Darne die Abführung befördert. So fand ich bei Kaninchen, dass 350 ccm Leitungswasser, per os eingeführt, den Fäzes schon eine ungewöhnliche Weichheit geben können. Dieser Überschuss von Flüssigkeit im Darmtraktus

1) Wie die Persistenz des lokalen Ödems an der Injektionsstelle zeigt.

wird von Hay und Frankl als hauptsächliches Moment für die Abführung angesehen, und es ist, glaube ich, in diesem Falle sicherlich von Bedeutung. Damit ist aber nicht gesagt, wie diese Autoren es tun, dass die Peristaltik nur eine untergeordnete Rolle bei der Wirkung der salinischen Abführmittel spielt. Denn gerade in diesen Fällen sah ich bei Kaninchen, welche Na_2SO_4 per os bekommen hatten, eine so grosse Peristaltik des Caecums auftreten, dass sie an unverletzten Tieren leicht durch Haare, Haut und Bauchwand gesehen wurde. Bei den Kontrolltieren und den intravenös behandelten Tieren wurde diese Peristaltik nicht gesehen, so dass man den Schluss ziehen muss, dass die Peristaltik durch die mechanische Dehnung des Darmes stark gefördert wird. Die Frage nach der Resorption der in den Magen eingeführten Na_2SO_4 -Lösung kann auch durch den Vergleich der Wirkung der per os und intravenös verabreichten Lösungen entschieden werden. Es ist von vielen Forschern beobachtet worden, dass Na_2SO_4 -Lösungen, welche in den Darm eingeführt werden, stundenlang da verbleiben, und hieraus ist der Schluss gezogen worden, dass sie nicht resorbiert wurden. Nachdem aber Mac Callum nachgewiesen hat, dass die salinischen Abführmittel eine Darmsekretion bewirken, auch wenn sie subkutan oder auf die peritoneale Darmfläche verabreicht werden¹⁾, so ist es zweifelhaft geworden, ob die im Darne verbleibende Flüssigkeit nicht eher von einer Sekretion als von dem Ausbleiben der Resorption abhängt. Dass die per os verabreichte $\frac{m}{6}$ Na_2SO_4 -Lösung wirklich nicht aus dem Darne resorbiert wird, ist aber dadurch bewiesen, dass es in diesem Falle zu keiner gesteigerten Harnentleerung kommt. Denn wenn es zu einer Resorption von Na_2SO_4 ins Blut gekommen wäre, so würde das Salz seine charakteristische Diurese bewirkt haben. Mit dem Beweise, dass ein in den Darm eingeführtes Abführmittel nicht resorbiert wird, ist auch die Richtigkeit des einen Teiles der Theorie von Hay und Frankl bewiesen.

Wenn die Abführwirkung von BaCl_2 untersucht wird, so sieht man, dass es Fälle gibt, in welchen das Abführen ausschliesslich von der spezifisch erregenden Wirkung des Salzes auf die sezernierenden und peristaltischen Mechanismen des Darmes ab-

1) Mac Callum, Americ. Journ. of Physiol. vol. 10 p. 209. 1904. — On the Mechanism of the Physiological Action of the Cathartics Chap. IV p. 29—37. Berkeley 1906.

hängt. Im Falle von BaCl_2 wirken solche kleinen Mengen (2—4 ccm $\frac{m}{6}$ BaCl_2 -Lösung), gleichviel, ob per os oder subkutan verabreicht, so stark abführend, dass die mechanische Peristaltikerregung durch die eingeführte Flüssigkeit und die Verdünnung der Fäzes durch diese Flüssigkeit sicherlich nicht in Betracht kommt. Mit BaCl_2 wird sogar eine bessere Wirkung erreicht, wenn es subkutan, als wenn es per os gegeben wird. Diese Erfahrungen mit BaCl_2 beweisen besser als viele Worte die Richtigkeit der Theorie von Loebl. Dass aber BaCl_2 besser wirkt bei subkutaner Injektion als Na_2SO_4 , hängt, wie ich glaube, davon ab, dass die Ba-Ionen nicht durch die Nieren abgeschieden werden, sondern in die Darmwand gelangen.

5. Vergleich der Wirkung der verschiedenen Faktoren.

Zum Schluss mag es noch von Interesse sein, an einigen Beispielen die Rollen der verschiedenen Faktoren zu erläutern, welche bei der Abführung mitwirken.

1. Die Peristaltik. Ohne weiter in die Frage einzugehen, kann die Wichtigkeit der Peristaltik für die Purgation leicht durch einen Vergleich der Wirkung von BaCl_2 und von Na_2SO_4 gezeigt werden. Es ist möglich, mit beiden flüssige Fäzes zu gewinnen. Aber bei Kaninchen bekommt man solche Fäzes mit BaCl_2 innerhalb 2 Stunden, mit Na_2SO_4 nur nach 6 Stunden. Dieser Unterschied kann wohl auf nichts anderem beruhen als auf einer ungleichen Beschleunigung der Peristaltik. Das gleiche muss man sagen von den Resultaten, welche bei Kaninchen mit kleinen Dosen der Salze gewöhnlich erlangt werden. In diesen Fällen werden grosse Mengen von ganz normalen trockenen Fäzes entleert, es ist also nur zu einer Beschleunigung der Defäkation durch Peristaltik gekommen.

2. Abführung durch Verdünnung des Darminhaltes. Einem Falle von der alleinigen Wirkung dieses Faktors sind wir bei der Einführung von Wasser begegnet. Die Erweichung der Fäzes, welche hierauf folgt, kann wohl nur von der Verdünnung des Darminhaltes abhängen.

3. Der Abführung durch die blosse Erregung des Mechanismus für Peristaltik und Darmsekretion sind wir begegnet in allen Fällen, wo die subkutane oder intravenöse Einführung der Salze wirksam war.

4. Gemischte Wirkungen. Inwiefern die Wirkung einer per os verabreichten $\frac{m}{6}$ Na_2SO_4 -Lösung von diesen zwei letzten Faktoren abhängt, folgt aus meinen Versuchen, in welchen die Wirkung der Einführung per os und in die Venen von Kaninchen verglichen wurde. Die Zeitverhältnisse sind in beiden Fällen dieselben, die Peristaltik ist also in gleicher Weise beeinflusst worden. Aber mit der ersten Methode wurden flüssige Fäzes immer erlangt, mit der zweiten nur ausnahmsweise. Das rührt daher, weil infolge der langsamen Resorption einer Na_2SO_4 -Lösung im Darne die Fäzes durch die Sulfatlösung aufgeweicht werden. Ausserdem aber werden auch die Mechanismen für Peristaltik durch den mechanischen Reiz der Darmflüssigkeit in Tätigkeit gesetzt. Das wesentliche ist aber auch in diesem Falle die chemische Reizung des Mechanismus für Peristaltik und Sekretion durch das Abführmittel.

Fig. 6. Karotispuls und Elektrokardiogramm. Stromableitung I. Einfluss der Atembewegungen.

Fig. 7. Karotispuls und Elektrokardiogramm. Stromableitung III. Einfluss der Atembewegungen.

Fig. 8. Stromableitung I. Dyspnoe.

Fig. 9. Venospuls und Elektrokardiogramm. Stromableitung II. Stokes-Adams'sche Krankheit.

Fig. 10. Karotispuls und Elektrokardiogramm. Stromableitung III. Stokes-Adams'sche Krankheit.