

XXVII.

(Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Wien.)

Abführmittel und Kalkgehalt des Darmes.

Von

Dr. Richard Chiari.

Gegenstand der folgenden Untersuchung ist die Beziehung einiger Abführmittel zum Calciumgehalt des Darminhaltes und der Darmwand.

Auf die Bedeutung des Calciums für die sekretorischen und motorischen Funktionen des Darmes ist vielfach hingewiesen worden. Die stopfende Wirkung der Calciumsalze ist eine altbekannte Tatsache. Loeb ¹⁾ macht darauf aufmerksam, „daß die Salze, welche als Abführmittel wirksam sind, die Erregbarkeit der Muskeln und Nerven erhöhen und nimmt an, daß sie den Gehalt der Darmnerven an freien Ca-Ionen herabsetzen und dadurch die Peristaltik beschleunigen.“ Mac Callum ²⁾ berichtet über den hemmenden Einfluß der Calciumsalze auf die Wirkung der salinischen Abführmittel und des Pilocarpins. Mathews und Brown ³⁾ gelang es durch intravenöse Calciuminfusion die darmreizende Wirkung des Physostigmins zu hemmen. Wir sehen also, daß die Calciumsalze nicht bloß adstringierend, deckend wirken, sondern einen spezifischen Einfluß auf die sekretorische und motorische Funktion des Darmes haben. Ein Analogon für diese motorisch beruhigende Wirkung der Calciumsalze finden wir darin, daß sie auch die Physostigminzuckungen der quergestreiften Muskeln aufheben können. (Matthew u. Brown ⁴⁾) Weiter finden wir in der Literatur Angaben über die vermehrte Ausscheidung von Calcium bei Darmkatarrhen (Friedrich Müller ⁵⁾ und Salomon und Wallace ⁶⁾.

1) Loeb, Pfügers Arch. Bd. 91 p. 295. 1902.

2) Mac Callum. Pfügers Archiv. Bd. 104. 1904.

3) Mathews und Brown, Amer. Journ. of Phys. XII. 1904.

4) l. c.

5) F. Müller, Zt. f. Biologie, XX p. 355.

6) Salomon-Wallace, Med. Klin. 1909 Nr. 579.

Die Wirkung der salinischen Laxantien beruht bekanntlich auf ihrer geringen Resorbierbarkeit: da sie ihr Lösungswasser festzuhalten und zu vermehren trachten, hindern sie auch die Flüssigkeit, die mit ihnen eingegeben wird, an der Resorption. Dazu kommt noch der durch die hypertonischen Salzlösungen bedingte direkte Drüsenreiz ¹⁾. Die geringe Resorbierbarkeit der abführenden Salze haben Wallace u. Cushny ²⁾ mit ihrer Eigenschaft mit Calcium schwer lösliche Verbindungen einzugehen, in Zusammenhang gebracht; die Drüsensekretion wird durch kalkfällende Mittel angeregt.

Untersuchungen Kochs ³⁾ lehren daß Oxalsäure die Speichelsekretion anregt und heftige Diarrhoen erzeugt. Es findet sich in dieser Arbeit auch die Bemerkung, daß in dem Darminhalt der Tiere reichlich Kristalle des oxalsauren Calciums mikroskopisch nachzuweisen sind. Dieser Kalk kann nur aus den Sekreten stammen, die von der Darmwand produziert werden.

Ich habe mir nun zunächst die Frage vorgelegt, welchen Einfluß Oxalsäure und die kalkfällenden salinischen Abführmittel auf den Kalkgehalt der Darmwand und des Darmsekretes haben, zum Unterschied von Laxantien, die keine chemische Beziehung zum Calcium haben können, wie z. B. der Mannit.

Matthew Hay hat zwar nachgewiesen, daß der durch Abführmittel erzeugte Darmsaft fast vollständig mit dem normalen übereinstimmt. Doch ist hier auf den Calciumgehalt keine Rücksicht genommen worden. Der Calciumgehalt, der an sich so gering ist, kommt für die Beurteilung des Gesamtsalzgehaltes überhaupt nicht in Betracht. Doch würde auch die alleinige Untersuchung des Darminhaltes nicht weitere Schlüsse gestatten, vielmehr muß auch der Kalkgehalt des Darmes selbst berücksichtigt werden. Rey ⁴⁾ gibt den Calciumgehalt des Hundedarmes (feuchte Substanz) mit 0,22 ‰ an; Magnus Levy ⁵⁾ fand ähnliche Werte für den menschlichen Darm (0,18 ‰). Ich fand als Normalgehalt des Katzendarmes 0,18 ‰ — 0,19 ‰ — 0,21 ‰ — 0,205 ‰.

1) Nach H. Meyer und Gottlieb, Lehrbuch d. experimentellen Pharmak. 1910.

2) Wallace und Cushny. Pflügers Arch. Bd. 77. p. 202.

3) Koch, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 14 p. 153. 1881.

4) Rey, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 35 p. 295. 1895.

5) Magnus Levy. Biochem. Zeitschr. 24 p. 363. 1910.

Der Gang der Untersuchungen war folgender. Die Katze wurde mit Urethan narkotisiert, nach Eröffnung der Bauchhöhle der Dünndarm vorgezogen und ein ungefähr 40 cm langes Stück nach oben und unten abgebunden. Durch eine kleine seitliche Öffnung wurde das Darmstück mit der zu untersuchenden Flüssigkeit beschickt. Darauf wurde die Bauchhöhle geschlossen. Nach einer Stunde wurde das Tier getötet, der gesamte Darm vom Mesenterium abgelöst, der Inhalt des abgebundenen Stückes, das zumeist prall gefüllt war, in ein Becherglas entleert, der vergiftete sowie der übrige Darm aufgeschnitten und mit phys. Kochsalzlösung abgespült. Nun wurde im Darminhalt und im vergifteten sowie in dem übrigen Dünndarm der Ca-Gehalt bestimmt.

Darm und eingedampfter Darminhalt wurden ohne Zusatz verascht und die Asche in HCl gelöst; die salzsaure Lösung mit Ammoniak und Essigsäure zur Ausfällung des Eisens versetzt, der sich bildende Niederschlag abfiltriert und in dem vollkommen klaren Filtrat mit oxalsaurem Ammonium das Calcium gefällt. Nach mehrstündigem Erhitzen auf dem Wasserbad wurde der Niederschlag abfiltriert, getrocknet, geglüht, durch Zusatz von einigen Tropfen konzentrierter Schwefelsäure in CaSO_4 verwandelt und nach vorsichtigem Verdampfen der überschüssigen Säure und abermaligem Glühen gewogen. Die Zahlen in den Tabellen sind auf CaO berechnet.

Zunächst seien Versuche mit salinischen Abführmitteln angeführt, die die Differenzen des Calciumgehaltes des Darminhaltes gegenüber dem zur selben Gruppe gehörenden Mannit zeigen:

Injizierte Flüssigkeit	Gefundener Darminhalt			Secern. Darmsaft (annähernd)	
	Menge	Abs CaOgehalt	‰	Menge	‰ CaO
11 ccm 5‰ Na_2SO_4	16 ccm	0.0041	0.25	16—11 = 5 ccm	0.82
14 ccm 5‰ Na_2SO_4	29 "	0.0058	0.20	29—14 = 15 ccm	0.38
10 ccm 5‰ Weinsaures Natron	15 "	0.0049	0.32	15—5 = 5 ccm	0.98
10 ccm 10‰ Mannitlösung	25 "	0.0026	0.10	25—10 = 15 ccm	0.17

Diese Tabelle ergibt, daß schon in der absoluten Menge des Ca-Gehaltes eine auffallende Differenz besteht zwischen den Ca-fällen, den Substanzen und dem Mannit. Noch deutlicher und klarer werden die Unterschiede, wenn man diese Werte auf den Promillegehalt

des gesamten Darminhaltes oder gar des durch Subtraktion der Injektionsflüssigkeit von der Gesamtmenge berechneten Darmsaftes bezieht.

Wie schon oben erwähnt, schwankt der Ca-Gehalt der Dünndarmwand bei verschiedenen Individuen um ein geringes, bei ein und demselben Tier bestehen zwischen den einzelnen Abschnitten des Dünndarmes keine Differenzen. Ich konnte also als Kontrollstück den übrigen nicht abgebundenen Dünndarmteil verwenden.

Injizierte Flüssigkeit	Vergifteter Darm CaOgehalt ‰	Kontrolldarm CaOgehalt ‰	Verhältnis: Verg. zu Kontr.
11 ccm 5% Na ₂ SO ₄	0.315	0.190	1.66 : 1
10 ccm 5% Weins. Natron	0.245	0.180	1.36 : 1
3% Oxals. Natron 10 ccm	0.800	0.185	4.32 : 1
10% Mannit	0.140	0.165	1 : 1.1

Aus dieser Tabelle ist zu ersehen, daß der Ca-Gehalt der vergifteten Darmwand gegenüber dem Kontrollstück erhöht ist, am auffallendsten ist diese Differenz bei dem Versuch mit der Oxalsäure, wo der Kalkgehalt des vergifteten Stückes mehr als das vierfache des Kontrolldarmes beträgt. Trotz der starken Ausschwemmung von Ca in das Darmlumen, finden wir doch analytisch eine Vermehrung des Ca-Gehaltes der Darmwand.

Wie sind diese beiden Tatsachen miteinander in Einklang zu bringen?

Es wird der in der Darmwand vorhandene Kalk von der eindringenden kalkfällenden Substanz (Schwefelsäure, Weinsäure, Oxalsäure) physiologisch unwirksam gemacht, die Gefäßwände werden durch den Kalkverlust, wie Januschke und ich erst kürzlich nachgewiesen haben, durchlässiger und ermöglichen eine starke Drüsensekretion, die mit Ausschwemmung von Ca einhergeht. Das Plus von Ca, das sich trotzdem in der Darmwand findet, kann nur aus dem vorbeiströmenden Blut stammen und in der Darmwand durch die Ca-fällenden Anionen fixiert sein, wo es sich als physiologisch unwirksames Salz (Calciumsulfat, — tartrat — oxalat) vorfindet.

Auch bei Einführung des wirksamen Prinzipes des Ricinusöles (Ricinusölsäure als Natriumsalz) finden wir eine starke Ausschwem-

mung von Ca in das Lumen des Darmes. Auch diese Säure geht mit Calcium eine unlösliche Verbindung ein.

Es wurde die abgebundene Darmschlinge mit 10 prozent. Lösung von reinolsaurem Natron gefüllt, nach einer Stunde wurden aus der Darmschlinge 12 cem entleert, die 0,42 ‰ Ca-O enthielt.

Der Ca-Gehalt der Darmwand war hier nicht vermehrt sondern hielt sich in normalen Grenzen, 0,2 ‰.

Auch das Quecksilber, das in Form des Calomel als Abführmittel verwendet wird, steht zum Kalk in Beziehung.

Wir wissen, daß bei chronischer Quecksilbervergiftung Osteoporose vorkommt, daß bei der akuten Vergiftung sich Kalkinfarkte in der Niere finden, daß also Ca im Körper mobilisiert wird. Unter diesen Umständen war auch eine Einwirkung auf den Ca-Gehalt des Darminhaltes und der Darmwand zu erwarten, eine Vermutung, die sich bestätigte.

Eine Katze bekam 0,1 g Calomel in 10 cem physiolog. Kochsalzlösung aufgeschwemmt in das abgebundene Darmstück. Die Menge des Darminhaltes betrug nach 1 St. 10 Min. 9 cem und enthielt 0,0019 g CaO = 0,210 ‰, also jedenfalls eine beträchtliche Menge Ca. Auffallend war, daß die Darmwand, und zwar die vergiftete und auch der Teil der nicht dem Calomel direkt ausgesetzt war, bedeutend weniger Ca enthielt als ich es sonst gefunden habe.

Vergifteter Darm . 0,135 ‰

Unvergifteter Darm 0,115 ‰

Normaler Darm . 0,200 ‰

Hier finden wir zum erstenmal eine nachweisbare Verarmung der Darmwand an Kalk:

Es ist das Ca einerseits nach dem Innern des Darmes ausgeschieden, andererseits wahrscheinlich durch das Blut wegtransportiert worden, jedenfalls aber nicht ersetzt worden. Es ist demnach wahrscheinlich, daß ein wesentlicher Faktor der abführenden Wirkung des Calomel in der kalkausschwemmenden Eigenschaft des Quecksilbersalzes zu suchen ist. Auch werden wieder die Gefäße durch den Ca-Verlust durchlässiger, und diese erhöhte Permeabilität gestattet einen reichlichen Übertritt von Flüssigkeit in die Drüsenzellen. Daß es sich bei der Calomelwirkung speziell um eine Anregung der Drüsensekretion handelt, hat Fleckseder ¹⁾ gezeigt, indem er die diarrhoische sowie die speicheltreibende Wirkung des Calomel durch Atropin aufheben konnte.

Es ist im hohen Grade wahrscheinlich, daß die Calomelwirkung auf der Bildung eines löslichen Mercurisalzes beruht. Danach konnte vom

1) Fleckseder, noch nicht veröffentlichte Versuche.

Sublimat ein gleichartiger Erfolg erwartet werden, was sich durch den folgenden Versuch bestätigte.

Eine Katze bekam 5 mg HgCl_2 mit 10 ccm physiologischer NaCl-Lösung in das abgebundene Darmstück. Die Darmschlinge enthielt nach einer Stunde 30 ccm schleimigen Darminhalt, der 0,0146 g CaO enthielt = 0,5 ‰.

Der Calciumgehalt der Darmwand war sowohl im abgebundenen als im übrigen Dünndarm herabgesetzt: im ersteren auf 0,13 ‰ im letzteren auf 0,15 ‰.

Zum Schluß seien noch Versuche erwähnt, die ich mit Pilocarpin und Physostigmin anstellte. Die Versuche wurden wie die früheren ausgeführt, indem 10 ccm phys. Kochsalzlösung mit 0,01 Pilocarpin in den Darm gebracht wurde. Die Versuche fielen nicht gleichmäßig aus. In dem einen Fall war die Darmschlinge mit 6 ccm Flüssigkeit gefüllt, die 0,40 ‰ CaO enthielt. Der Ca-Gehalt der Darmwand war in dem vergifteten Stück stark herabgesetzt, 0,100 ‰, auch in dem Kontrollstück war eine wenn auch geringe Herabsetzung auf 0,165 ‰ nachweisbar, vermutlich infolge der Resorption des Giftes aus dem unmittelbar vergifteten Darmabschnitt.

In dem anderen Fall war die Darmschlinge leer, der Ca-Gehalt der vergifteten Darmwand betrug 0,140 ‰, der der übrigen Darmwand zeigte den niedrigsten von mir je gefundenen Wert 0,083 ‰.

Im Physostigminversuch fand ich die Darmschlinge fast leer. Auch hier war der Ca-Gehalt des Darmrohres auf 0,144 ‰ und im unvergifteten Teil auf 0,176 ‰ herabgesetzt.

Wie es aus früheren Untersuchungen bekannt ist (Mac Callum, Mathews u. Brown) daß Calciumsalze die Wirkung des Physostigmin und Pilocarpin auf den Darm hemmen können, (ähnlich wirken Ca-Salze auf die Speichelsekretion und heben die Muskarinwirkung zum Teil auf¹⁾), so glaube ich durch meine Versuche gezeigt zu haben, daß an der Wirkung der autonom erregenden Mittel die durch sie verursachte Calciumausschwemmung wesentlich beteiligt ist.

Überblicken wir die Versuche, so finden wir bei den salinischen Abführmitteln mit kalkfällenden Anionen analytisch eine Vermehrung des Calciumgehaltes der Darmwand, beim Calomel da-

1) Ishizaka u. Loewi, Zentralblatt f. Phys. 1905 p. 593.

gegen und den Alkaloiden eine Kalkverarmung der Darmwand. Doch ist die bei der ersten Gruppe gefundene Kalkvermehrung im physiologischen Sinne gleichzusetzen der bei der zweiten Gruppe gefundenen Verarmung, da es sich bei der Einwirkung der kalkfällenden Agentien um eine Bindung der Calcium-Ionen handelt, die dadurch physiologisch unwirksam werden.
