

## Aufnahme und Verteilung des Quecksilbers im Organismus.

Von Prof. Dr. ALFRED STOCK und Dr. FRIEDRICH CUCUEL.

Chemisches Institut der Technischen Hochschule Karlsruhe.

(Eingeg. 24. Oktober 1934.)

Vor mehreren Jahren veröffentlichten wir<sup>1)</sup> einige „Tierversuche über die Aufnahme von Quecksilber aus quecksilberhaltiger Luft“. Inzwischen haben wir festgestellt (und bei unserer vorliegenden Untersuchung bestätigt gefunden), daß den früher üblichen, auch von uns damals benutzten Verfahren zur Bestimmung kleinster Quecksilbermengen eine Reihe von Fehlerquellen anhaftet. Diese werden bei den in den letzten Jahren beschriebenen Analysenverfahren<sup>2)</sup> vermieden, die sich auf die von Bodnár und Szép empfohlene mikrometrische Bestimmung des als Kügelchen isolierten Quecksilbers gründen. Wir haben darum die erwähnte Untersuchung mit den verbesserten analytischen Hilfsmitteln wiederholt, indem wir sie zugleich in verschiedenen Beziehungen erweiterten<sup>3)</sup>.

## Arbeitsweise.

Die für die Versuche verwendeten Meerschweinchen wurden 10 bis 96 h in Luft von bekannter Quecksilberkonzentration gehalten, mit Chloroform getötet und analysiert. Als Behälter dienten Glaströge, die mit einer Glasplatte bedeckt waren und mit einer elektrischen Heizung auf 20° gehalten wurden<sup>4)</sup>. Die quecksilberhaltige Luft strömte von oben durch ein bis auf den Boden des Gefäßes reichendes Glasrohr ein. Der Luftstrom (120 l/h) wurde in zwei Chlorkalciumtürmen getrocknet, bei 50° mit Quecksilber beladen, in einer 20 m langen, 3 cm weiten, in einem Thermostaten liegenden Glasschlange auf 13° abgekühlt und in einer Waschflasche wieder etwas angefeuchtet, ehe er in das Versuchsgefäß gelangte. So befanden sich die Versuchstiere in einer bei 13° mit Quecksilber gesättigten, d. i. je m<sup>3</sup> 6 bis 7 mg Hg enthaltenden Luft. Es war für die Konstanz des Quecksilbergehaltes wichtig, daß die Luft vor der Beladung mit Quecksilber getrocknet wurde, weil sich andernfalls bei der Abkühlung auf 13° manchmal auch Wasser niederschlug und sich in diesem Quecksilber als Oxyd löste<sup>5)</sup>, so daß die Quecksilbermenge im Gas unter die dem Sättigungsdruck von 13° entsprechende sank. Bei den früheren Versuchen war uns diese Tatsache noch nicht bekannt gewesen, so daß die Luft, die ohnehin damals bei niedrigerer Temperatur (entsprechend 4 mg Hg/m<sup>3</sup>) mit Quecksilber gesättigt wurde, manchmal weniger Quecksilber enthalten haben dürfte, als angenommen wurde. Eine weitere Verminderung erfuhr der Quecksilbergehalt wahrscheinlich durch den Aluminiumlack der Drahtnetzkäfige (wir beobachteten Aluminiumoxyd-Ausblühungen, wie sie bei der Amalgamierung von Aluminium auftreten) und besonders auch durch die als Bodenbelag verwendete Torfstreu, die, wie wir heute wissen, in feuchtem Zustand ebenfalls Quecksilberdampf bindet. Diese Umstände mögen dazu beigetragen haben, daß die Tiere bei jenen älteren Versuchen selbst nach wochenlangem Verweilen in der quecksilberhaltigen Luft keine Vergiftungserscheinungen erkennen ließen. Jetzt litt ihr Befinden schon im Lauf der ersten 10 h deutlich; sie wurden apathisch

und fraßen nicht mehr. Die Ausscheidungen verringerten sich und hörten bei längerer Versuchsdauer ganz auf. In der Regel gingen die Tiere nach drei bis vier Tagen ein, wobei stets beobachtete starke Darmblutungen wahrscheinlich die unmittelbare Todesursache waren. Da die Tiere ohnehin nach kurzer Zeit Futter nicht mehr anrührten, sahen wir bei den Versuchen über die Aufnahme von Quecksilberdampf von der Fütterung ganz ab, zumal das Futter Quecksilber angezogen und den Tieren durch den Magen zugeführt haben würde. Es kam uns darauf an, daß das Metall bei diesen Versuchen nur durch die Atemwege in den Organismus gelangte. Natürlich war die Wirkung des Quecksilbers auf die einzelnen Tiere etwas verschieden, wodurch auch die bei gleicher Versuchsführung eingeatmeten Luftmengen und damit die aufgenommenen Quecksilbermengen entsprechend schwankten.

Die getöteten Tiere wurden entbalgt. Auf die Bestimmung des Quecksilbers im Fell verzichteten wir, weil dieses nach unseren früheren Untersuchungen nur ganz geringfügige Spuren Quecksilber aufnimmt, die zudem wohl größtenteils aus der Luft absorbiert werden. Es gelangten meist getrennt zur Analyse: Niere, Lunge und der ganze Rest des Tieres einschließlich der Knochen. Das gröbere Material wurde in der Fleischmaschine zerkleinert, ehe wir es der Aufschließung mit Kaliumchlorat und Salzsäure unterwarfen. Wie sich herausstellte, spielen die Nieren, die bei unseren älteren Versuchen nur zusammen mit der Leber analysiert worden waren, bei der Quecksilbervergiftung eine besondere Rolle.

Wir sehen davon ab, die Analysenergebnisse durch Umrechnung auf gleiches Tiergewicht vergleichbarer zu machen. Die Quecksilberaufnahme schwankte bei gleichartigen Versuchen manchmal stärker als die Tiergewichte. Als Maßstab für die auftretenden Quecksilberkonzentrationen führen wir meist auch die Quecksilbermenge je Gramm Substanz in  $\gamma$  an.

Wegen der Verbreitung von Quecksilberspuren in der Natur, in allen Pflanzen, Tieren, im Wasser usw.<sup>6)</sup>, enthalten auch die Meerschweinchen normalerweise etwas Quecksilber. Doch ist seine Menge so gering, daß sie neben der bei den Versuchen aufgenommenen nicht ins Gewicht fällt. Wir fanden bei einem Tier, das wir frisch aus der Zucht bekommen hatten:

Niere (4,0 g)	0,3 $\gamma$ Hg	entspr. 0,075 $\gamma$ /g
Lunge (5,5 g)	0,7 $\gamma$ Hg	„ 0,13 $\gamma$ /g
Leber (18,3 g)	0,3 $\gamma$ Hg	„ 0,016 $\gamma$ /g
Magen und Darm (72 g)	1,35 $\gamma$ Hg	„ 0,019 $\gamma$ /g
Rest (240 g)	3,0 $\gamma$ Hg	„ 0,012 $\gamma$ /g

Diese Konzentrationen sind von derselben Größenordnung wie die bei anderen Tierarten gefundenen. Bei einem Meerschweinchen, das vor der Analyse 14 Tage lang in der etwas quecksilberhaltigen Luft unseres Laboratoriums (vgl. Anmerkung 14) aufgehoben worden war, ergaben sich ein wenig höhere Quecksilberwerte:

Niere (4,3 g)	0,6 $\gamma$ Hg	entspr. 0,14 $\gamma$ /g
Lunge (4,0 g)	0,75 $\gamma$ Hg	„ 0,19 $\gamma$ /g
Leber (19,7 g)	0,5 $\gamma$ Hg	„ 0,03 $\gamma$ /g
Magen und Darm (75 g)	3,5 $\gamma$ Hg	„ 0,05 $\gamma$ /g
Rest (249 g)	3,8 $\gamma$ Hg	„ 0,015 $\gamma$ /g

## Die Aufnahme von Quecksilber durch die Atmungswege.

Wir beginnen mit einigen Versuchen, die einen ersten Überblick über die Verteilung des Quecksilbers

<sup>1)</sup> A. Stock u. W. Zimmermann, Biochem. Z. 216, 243 [1929].

<sup>2)</sup> A. Stock u. Mitarbeiter, diese Ztschr. 44, 200 [1931]; 46, 62 [1933]. Analyse von organischem Material: ebenda 46, 187 [1933], von Blut: ebenda 47, 645 [1934]. Alle in der heutigen Mitteilung enthaltenen Analysen sind nach diesen Vorschriften ausgeführt.

<sup>3)</sup> Ein kleiner Teil unseres Arbeitsplanes blieb zunächst noch unausgeführt, weil mein Mitarbeiter in die Industrie ging. Stock.

<sup>4)</sup> Damit wir sicher waren, daß sich bei den Versuchen darin kein Quecksilber niederschlug.

<sup>5)</sup> Vgl. A. Stock u. Mitarbeiter, Z. anorg. allg. Chem. 217, 241 [1934].

<sup>6)</sup> Vgl. A. Stock u. F. Cucuel, Naturwiss. 22, 390 [1934].

auf die verschiedenen Organe usw. geben sollten. Vier Tiere wurden 24 h in der Quecksilberluft gehalten, sofort getötet und analysiert (die eingeklammerten Zahlen sind  $\gamma$  Hg/g):

Tier	I.	II.	III.	IV.
Niere . . . . .	( 5 g) 270 $\gamma$ Hg (54 $\gamma$ )	( 5 g) 390 $\gamma$ Hg (78 $\gamma$ )	( 5 g) 440 $\gamma$ Hg (88 $\gamma$ )	( 5,5 g) 290 $\gamma$ Hg (53 $\gamma$ )
Lunge . . . . .	( 10 g) 210 $\gamma$ Hg (21 $\gamma$ )	( 6,5 g) 310 $\gamma$ Hg (48 $\gamma$ )	( 7 g) 350 $\gamma$ Hg (50 $\gamma$ )	( 6,3 g) 156 $\gamma$ Hg (25 $\gamma$ )
Leber . . . . .	( 22 g) 54 $\gamma$ Hg ( 2,5 $\gamma$ )	( 20 g) 115 $\gamma$ Hg ( 5,8 $\gamma$ )	( 20 g) 190 $\gamma$ Hg ( 9,5 $\gamma$ )	( 18,2 g) 62 $\gamma$ Hg ( 3,5 $\gamma$ )
Magen . . . . .	—	—	—	( 19,5 g) 20 $\gamma$ Hg ( 1,0 $\gamma$ )
Darm . . . . .	—	—	—	( 49 g) 120 $\gamma$ Hg ( 2,5 $\gamma$ )
Blut . . . . .	—	( 6 g) 37 $\gamma$ Hg ( 5,7 $\gamma$ )	( 10 g) 200 $\gamma$ Hg (20 $\gamma$ )	—
Herz . . . . .	—	—	—	( 1,5 g) 15 $\gamma$ Hg (10 $\gamma$ )
Milz . . . . .	—	—	( 2 g) 12 $\gamma$ Hg ( 6,0 $\gamma$ )	—
Gehirn und Rückenmark . . . . .	—	—	(ca. 10 g) 21 $\gamma$ Hg ( 2 $\gamma$ )	—
Gallenblase (gefüllt) . . . . .	—	—	( 1 g) 6,5 $\gamma$ Hg ( 6,5 $\gamma$ )	—
Harnblase (gefüllt) . . . . .	—	—	—	( 3,5 g) 12,5 $\gamma$ Hg ( 3,6 $\gamma$ )
Rest . . . . .	(412 g) 280 $\gamma$ Hg ( 0,7 $\gamma$ )	—	(250 g) 870 $\gamma$ Hg ( 3,5 $\gamma$ )	(230 g) 127 $\gamma$ Hg ( 0,5 $\gamma$ )

Die Zahlen erlauben, wenn sie auch von Versuch zu Versuch erheblich schwanken, einige Schlüsse: Viel Quecksilber findet sich natürlich zunächst in der Lunge, wo das Metall aus der Luft unmittelbar aufgenommen wird. Von dort gelangt es in das Blut, das ebenfalls eine ziemlich hohe Quecksilberkonzentration aufweist, und mit ihm in die verschiedenen Organe. In der Mehrzahl von diesen sind die Quecksilberkonzentrationen kaum höher, als es dem Blutinhalt entspricht. Nur in den Nieren ist der Quecksilbergehalt — absolut wie relativ — überraschend groß. Die Niere fängt offenbar das im Organismus kreisende Quecksilber ab und speichert es. Daß sie es an den Harn nur in kleinen Mengen weitergibt, beweist die Analyse der gefüllten Harnblase. Bei diesen schon nach 24 h abgebrochenen Versuchen ist in den Rest des Körpers erst verhältnismäßig wenig Quecksilber übergegangen. Bemerkenswert ist, daß die Leber — im Gegensatz zur Niere — Quecksilber nicht speichert, während sie dies bekanntermaßen bei anderen Schwermetallen (Blei, Kupfer usw.) tut. Eine Anhäufung von Quecksilber erfolgte außerdem, bei den späteren längeren Versuchen ausgesprochener als bei diesen kurzen, auch im Dickdarm bzw. in dessen Inhalt.

Bei den weiteren Versuchen, bei denen die Tiere der Quecksilberluft verschieden lange Zeiten, 10 bis 96 h, ausgesetzt wurden, bestimmten wir das Quecksilber in Niere, Lunge und dem ganzen Rest. Im letzteren entstammte es größtenteils dem Darm und dessen Inhalt (vgl. die weiter unten wiedergegebene Analyse). Wie schon erwähnt, setzten die Ausscheidungen bald aus, so daß sich die Exkremente, meist mit Blut gemischt, im Darm ansammelten. Da sich Darm und Inhalt nicht genügend trennen ließen, verzichteten wir auf die gesonderte Bestimmung ihres Quecksilbergehaltes. Die folgende Zusammenstellung enthält unsere sämtlichen Analysenergebnisse:

Versuchs-Nr.	Tier	Versuchs-				
		Gewicht g	dauer h	Niere $\gamma$ Hg	Lunge $\gamma$ Hg	Rest $\gamma$ Hg
1	V	446	10	146	120	121
2	VI	371	10	135	110	—
3	VII	404	10	156	—	110
4	VIII	372	20	250	215	280
5	IX	373	25	290	195	356
6	X	290	25	300	272	340
7	XI	324	30	322	101	270
8	XII	280	48	235	145	270
9	XIII	365	48	330	329	750
10	XIV	287	82	620	380	1050
11	XV	224	90	600	235	630
12	XVI	318	96	560	490	1150

Abb. 1 stellt die Ergebnisse unter Weglassung der Versuche 7, 8 und 11, bei denen die von den Tieren insgesamt aufgenommenen Quecksilbermengen besonders klein waren (wenn die Einzelwerte auch im Verhältnis

zueinander nichts Ungewöhnliches zeigten), graphisch dar. Bei den Versuchen 1 bis 3 und 5 und 6 sind die Mittel der Analysendaten verwendet. Die Kurven zeigen besonders deutlich, wie sich der Quecksilbergehalt mit steigender Versuchsdauer ändert. Er ist von Anfang bis zu Ende hoch in Niere und Lunge und steigt im ganzen übrigen Körper nur langsam und verhältnismäßig wenig an. Noch nach 4 Tagen, der längsten Versuchsdauer, bei der Tiere am Leben blieben, befand sich die Hälfte des insgesamt aufgenommenen Quecksilbers in

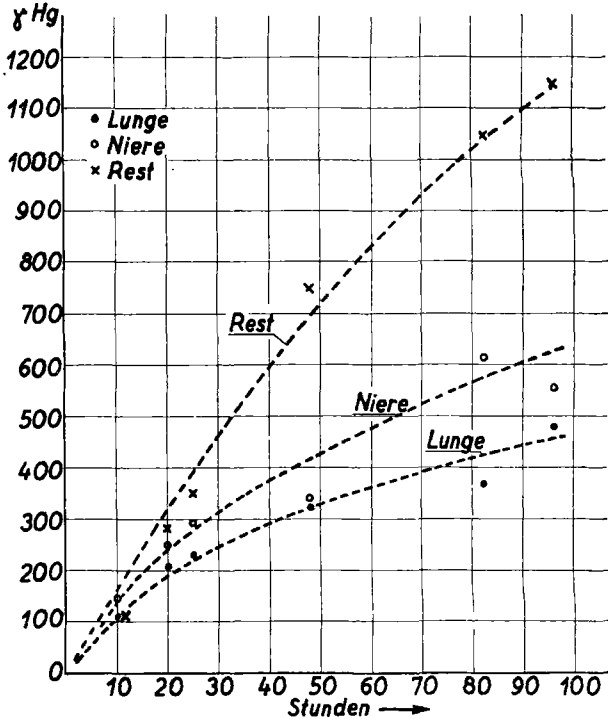


Abb. 1. Hg-Gehalt bei Hg-Aufnahme durch die Atmungswege.

den genannten beiden Organen, obwohl deren Gewicht nur etwa 5% von demjenigen des ganzen Tieres ausmacht.

Das in den Nieren gespeicherte Quecksilber störte die Nierenfunktion, wie Reststickstoffbestimmungen im Blut bewiesen, für die wir den Herren Prof. Heubner und Dr. Seelkopf zu Dank verpflichtet sind. Herr Heubner teilte uns darüber mit: „Die Untersuchung des Blutes der Meer-schweinchen hat ein ganz klares Ergebnis in dem Sinne gehabt, daß die Nierenfunktion der mit Quecksilber behandelten Tiere<sup>7)</sup> bereits deutlich gelitten hat. Die beiden Normaltiere zeigten die Werte von 26,8 und 37,7 mg % N, die beiden mit Quecksilber behandelten Tiere die Werte von 51,6 und 57,7 mg % N als Rest-stickstoff.“

<sup>7)</sup> Sie hatten sich nur 24 h in der Quecksilberluft befunden.

Die Quecksilbermenge, welche die Versuchstiere aus der quecksilberhaltigen Luft insgesamt aufnahmen, betrug nach 10 h 0,4 mg, nach 20 h 0,7 mg, nach 84 h 2 mg. Unter Berücksichtigung der Atmungsverhältnisse usw. berechnen sich<sup>8)</sup> hieraus für einen erwachsenen Menschen 20 mg, 35 mg und 100 mg für das aus Luft von demselben Quecksilbergehalt (6 mg Hg/m<sup>3</sup>) nach 10, 20 und 84 h aufgenommene Quecksilber. Da der Mensch in den genannten Zeiten etwa 30 mg, 60 mg und 250 mg Quecksilber eingeatmet haben würde, ergibt sich, daß ein sehr beträchtlicher Teil des Metalles in den Luftwegen zurückgehalten wird. Hiermit stimmen Versuche überein, die Herr *Franz Gerstner* im hiesigen Institut ausführte<sup>9)</sup>. Er bestimmte bei verschiedenen Personen den Quecksilbergehalt in eingeatmeter (6 bis 90  $\gamma$  Hg/m<sup>3</sup>) und ausgeatmeter Luft mit dem Ergebnis, daß im Mittel etwa zwei Drittel des Quecksilbers im Körper blieben. Er analysierte weiter die Luft, die ein Glasbläser, nachdem er einige Stunden in einem Arbeitsraum mit 50  $\gamma$  Hg/m<sup>3</sup> Luft tätig gewesen war, unmittelbar danach in quecksilberfreier Umgebung ausatmete, und fand sie fast quecksilberfrei (1  $\gamma$  Hg/m<sup>3</sup>). Daß der Quecksilberdampf trotz seiner außerordentlichen Verdünnung in der Lunge (teilweise gewiß schon in den oberen Luftwegen) festgehalten wird, erklärt sich durch die Oxydation des Quecksilbers bei Berührung mit Luft und Wasser<sup>10)</sup>. Diese Oxydation vollzieht sich besonders leicht bei Gegenwart von Blut. Schon vor langer Zeit beobachtete *K. Voit*<sup>11)</sup>: „Mischt man etwas geschlagenes Blut mit Kochsalz und regulinischem Quecksilber . . . und läßt es damit 24 h unter häufigem Umschütteln in Kontakt, so kann man . . . leicht Quecksilber mittels Schwefelwasserstoff in Lösung nachweisen“. Wir selbst stellten kürzlich fest (a. a. O., S. 248), daß nach 24stündigem Schütteln von anfangs stark quecksilberhaltiger Luft mit Rinderblut in der Luft gar kein Quecksilber mehr nachzuweisen war. In der Lunge mit ihrer riesigen Luft-Blut-Berührungsfläche sind die günstigsten Bedingungen für die Oxydation und die Bindung des Quecksilberdampfes gegeben. Die Weiterführung des Metalles durch die Blutbahn in die übrigen Teile des Organismus erfolgt wohl in Form der ebenfalls schon lange bekannten löslichen Quecksilber-Eiweiß-Verbindungen<sup>12)</sup>. Die Organe enthalten das Quecksilber chemisch gebunden, nicht als Metall. Erst nach Reduktion mit ZinnII-chlorid<sup>13)</sup> erschien es darin in Gestalt von Metallkügelchen: a) Blindversuch: Niere eines nicht vergifteten Meerschweinchens, mit Formaldehyd gehärtet, mit ZinnII-chlorid und Salzsäure behandelt; Paraffinschnitte zeigten bei 900facher Vergrößerung kein Quecksilber. b) Niere eines mit Quecksilberdampf vergifteten Tieres, mit Alkohol-Essigsäure (an Stelle des Formaldehyds, der reduzierend gewirkt hätte) gehärtet, nicht reduziert; ebenfalls kein Quecksilber. c) Dieselbe Niere mit Formaldehyd gehärtet und mit ZinnII-chlo-

rid und Salzsäure behandelt; bei 900facher Vergrößerung zahlreiche deutliche Quecksilberkügelchen in den Schnitten.

### Die Wiederausscheidung des durch die Atmungswege aufgenommenen Quecksilbers aus dem Körper.

Die Meerschweinchen wurden 10 h der Quecksilberluft ausgesetzt, dann wechselnde Zeit, 2½ bis 58 Tage, in quecksilberfreier (richtiger: quecksilberarmer; vgl. Anmerkung 14) Luft bei Fütterung mit Kohlrüben gehalten, darauf getötet und analysiert. Die nach Ablauf der zehnstündigen Vorbehandlung für Niere, Lunge und Rest anzunehmenden Quecksilbergehalte ergaben sich aus dem Mittel der Versuche 1 bis 3 (Tiere V, VI, VII) des vorhergehenden Abschnittes. „Versuchsdauer“ bedeutet in der folgenden Zusammenstellung die Zeit des Aufenthaltes der Tiere in reiner Luft.

Versuchs- Nr.	Tier	Gewicht g	Versuchs- dauer	Niere	Lunge	Rest
			Tage	$\gamma$ Hg	$\gamma$ Hg	$\gamma$ Hg
—	V, VI, VII	—	sofort getötet	146	115	115
1	XVII	353	2½	110	24	80
2	XVIII	406	7½	120	11,5	23
3	XIX	300	16	60	7	60
4	XX	467	20	60	2,5	8,5
5	XXI	440	58	7,5	2,7	—

Abb. 2 veranschaulicht die Ergebnisse in Kurvenform. Während die Lunge und alle übrigen Teile des Körpers (einschließlich des bei diesen Versuchen noch normal arbeitenden Darmes) das Quecksilber in kurzer

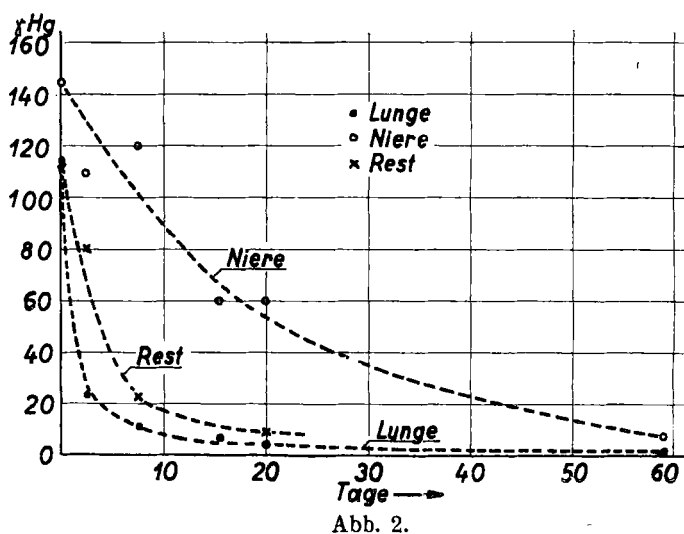


Abb. 2.  
Abfallen des Hg-Gehaltes nach Aufhören der Hg-Aufnahme.

Zeit verlieren, verringert sich seine Menge in der Niere nur überaus langsam. Nach drei Wochen enthielt die Niere sechsmal soviel Quecksilber wie alles übrige zusammen. Noch nach acht Wochen war ihr Quecksilbergehalt beträchtlich, während die Quecksilbermenge im übrigen Körper längst auf den normalen Wert<sup>14)</sup> zurückgegangen war. Die Versuche machen besonders deutlich, wie das im Körper kreisende Quecksilber von der Niere abgefangen, gespeichert und nur ganz allmählich, offenbar mit dem Harn, wieder abgegeben wird. Solange die Quecksilberdampf-Zuführung anhält, dient hauptsächlich der Dickdarm als Ausgangspforte für das Queck-

<sup>8)</sup> Dissertation *F. Cucuel*, Universität Freiburg, 1931, S. 18. Natürlich muß man sich der Unsicherheit einer solchen Umrechnung bewußt sein.

<sup>9)</sup> Dissertation, Technische Hochschule Karlsruhe, 1931, Seite 43.

<sup>10)</sup> *A. Stock* u. Mitarbeiter, *Z. anorg. allg. Chem.* **217**, 241 [1934].

<sup>11)</sup> „Über die Aufnahme des Quecksilbers und seiner Verbindungen in den Körper“, *Liebigs Ann. Chem.* **104**, 341 [1857], eine sehr inhaltreiche Arbeit.

<sup>12)</sup> Vgl. z. B. *A. J. Kunkel*, „Handbuch der Toxikologie“, Jena 1901, S. 123.

<sup>13)</sup> *C. Lombardo*, *Arch. Farmacol. speriment.* **7**, 400 [1908].

<sup>14)</sup> Dieser war hier etwas höher als bei dem früher analysierten, nicht mit Quecksilber behandelten Tiernmaterial, weil die Luft im hiesigen Institut Spuren Quecksilber enthält, wie überall, wo Chemiker oder Physiker arbeiten und wo Gasflammen (Quecksilbergehalt des Leuchtgases!) brennen.

silber. Wir erwähnten schon, daß die an Quecksilberdampf-Vergiftung eingegangenen Meerschweinchen durchweg sehr starke Blutungen und große Mengen Quecksilber im Dickdarm aufwiesen. So fanden wir bei einem solchen Tier im Darm 1000  $\gamma$  Quecksilber.

Diese Tierversuche werfen auch Licht auf die Quecksilberdampf-Vergiftungen beim Menschen. Sie entsprechen etwa der „subakuten“ Vergiftung<sup>15)</sup>, dem Mittelding zwischen der durch plötzliche Zuführung großer Mengen von gesättigtem Quecksilberdampf oder von Quecksilbernebeln verursachten akuten und der langsamen chronischen Vergiftung. Das Verhalten des Organismus gegenüber eingeatmetem Quecksilberdampf ist augenscheinlich beim Meerschweinchen und beim Menschen dasselbe. Hier wie dort haben wir zunächst Ausscheidung des Quecksilbers durch den Darm, dann Darmschädigungen (Nekrosen der Darmschleimhaut, blutige Durchfälle), weiter Anreicherung des Metalles in den Nieren und Störungen der Nierentätigkeit, die sich zu Anurie und Urämie steigern können. Auch beim Menschen wird das im Blut kreisende Quecksilber von den Nieren schnell abgefangen und von diesen nur sehr allmählich im Harn ausgeschieden. Dies zeigen die von uns kürzlich veröffentlichten<sup>16)</sup> Quecksilberbestimmungen an den menschlichen Ausscheidungen und am menschlichen Blut. Während das Quecksilber im Blut nach Aufhören der Quecksilberdampf-Zuführung rasch verschwindet, tritt es im Harn noch sehr lange Zeit auf. Einige Analysen von Leichenmaterial, für dessen Beschaffung wir Herrn Prof. Dr. E. v. Gierke bestens danken, ergaben ebenfalls immer eine besonders hohe Quecksilberkonzentration in den Nieren. Beispielsweise fanden wir in einem Fall (zehnjähriges Mädchen; keine Amalgam-Zahnfüllungen) in der Niere (70 g) 7,6  $\gamma$  Hg (11  $\gamma$ /100 g), in der Leber (85 g) 2,4  $\gamma$  Hg (2,8  $\gamma$ /100 g), in der Lunge (44 g) 1,35  $\gamma$  Hg (3,1  $\gamma$ /100 g). Ein zweiter, bemerkenswerter Fall betraf eine an Arteriosklerose gestorbene 76jährige Frau. Die Analyse verschiedener Organe ergab überraschend hohe Quecksilberwerte. Bei der Nachforschung stellte sich heraus, daß die Frau etwa 14 Tage vor ihrem Tode zwei Einspritzungen von Salyrgan (einer komplexen organischen Quecksilberverbindung) bekommen hatte. Unsere Analysen waren: Niere (121 g) 420  $\gamma$  Hg (347  $\gamma$ /100 g); Leber (181 g) 67  $\gamma$  Hg (37  $\gamma$ /100 g); Lunge (135 g) 10,0  $\gamma$  Hg (7,4  $\gamma$ /100 g); Blut (182 g) 4,6  $\gamma$  Hg (2,5  $\gamma$ /100 g); Dickdarm (153 g) 18  $\gamma$  Hg (12  $\gamma$ /100 g); auch hier also, wo allerdings das Quecksilber nicht als Dampf zugeführt worden war, befand sich besonders viel Quecksilber in der Niere, verhältnismäßig wenig (das Dreifache des normalen) im Blut. Die Behandlung der Quecksilbervergiftung hat ihr Augenmerk vor allem auch auf die Beseitigung oder Unschädlichmachung des Quecksilbers in der Niere zu richten.

Über einen anderen Angriffspunkt des Quecksilberdampfes, nämlich über die vermutlich die ersten „nervösen“ Symptome (Benommenheit, Kopfschmerzen) der chronischen Vergiftung bedingende<sup>17)</sup> Wirkung auf die

<sup>15)</sup> Vgl. E. W. Baader u. E. Holstein, „Das Quecksilber, seine Gewinnung, technische Verwendung und Giftwirkung, mit eingehender Darstellung der gewerblichen Quecksilbervergiftung, nebst Therapie und Prophylaxe“, Berlin, R. Schoetz, 1933. Das Werk gibt den neuesten Bericht über alles, was über den Gegenstand bekannt ist. Unsere folgenden Ausführungen stützen sich darauf.

<sup>16)</sup> A. Stock u. F. Cucuel, diese Ztschr. 47, 641 [1934].

<sup>17)</sup> Hierauf werde ich an anderer Stelle näher eingehen. Diese Seite der Quecksilberwirkung scheint mir, wenn auch die Beeinflussung der Nasen- und Rachenschleimhäute nicht unbekannt ist (vgl. das erwähnte Werk von Baader u. Holstein, S. 121 und 122), bisher zu wenig beachtet zu sein. Stock.

oberen Luftwege, geben die Analysen keine Auskunft. Daß das Quecksilber gerade an dieser Stelle störende subjektive Beschwerden (denen Entzündungen und Katarrhe folgen, häufige spätere Begleiterscheinungen der Quecksilberdampf-Vergiftung) hervorrufen kann und muß, leuchtet ein, wenn man daran denkt, daß der eingeatmete Quecksilberdampf hier zuerst auf eine Schleimhaut trifft, wo er unter Zusammenwirken von Feuchtigkeit, Luft und Wärme oxydiert und gebunden wird. Es ist bekannt, daß die Schleimhaut der obersten Luftwege überaus empfindlich gegen Spuren Quecksilber ist<sup>18)</sup> und daß von ihr bei Reizungen starke subjektive Störungen ausgehen. Wahrscheinlich war dies auch bei den Meerschweinchen der Fall; wir kommen hierauf im folgenden Abschnitt zurück.

Jedenfalls gehört das Quecksilber zu den anorganischen Stoffen, die schon in winzigster Menge stärkste physiologische Wirkungen äußern. Es stört den Organismus bereits, wenn seine Menge einen kleinen Bruchteil von derjenigen beträgt, in der andere physiologisch wirksame Schwermetalle, z. B. Kupfer<sup>19)</sup>, normalerweise auftreten. Bei dieser außerordentlichen Wirksamkeit ist die Annahme nicht von der Hand zu weisen, daß der normale minimale Quecksilbergehalt im Organismus biologische Bedeutung hat<sup>20)</sup> und daß seine Schwankungen die Lebensprozesse beeinflussen.

#### Die Aufnahme von Quecksilber durch die Verdauungswege.

Im Anschluß an die beschriebenen Untersuchungen stellten wir Versuche an, bei denen das Quecksilber den Meerschweinchen nicht durch die Atmungs-, sondern durch die Verdauungswege zugeführt wurde, um zu sehen, wieweit sich die beiden Fälle hinsichtlich Aufnahme, Verteilung und Wiederaufgabe des Metalles voneinander unterscheiden.

Um das Quecksilber den Tieren in ähnlicher Form darzubieten, wie es von ihnen spurenweise mit dem Futter aufgenommen wird, machten wir die für die Fütterung benutzten Kohlrüben schwach quecksilberhaltig, indem wir sie als  $\frac{1}{2}$  bis 1 cm dicke Scheiben ein bis zwei Tage dem bei 13° mit Quecksilber gesättigten Luftstrom aussetzten. Sie nahmen dabei, und zwar ziemlich gleichmäßig bis ins Innere hinein, je Scheibe 100 bis 200  $\gamma$  Hg auf, in einer praktisch nicht mehr flüchtigen Form, wohl als Eiweißverbindung. Als wir über eine solche, 200  $\gamma$  Hg enthaltende Scheibe bei Zimmertemperatur 170 l Luft (80 l/h) leiteten, führte diese nur 0,2  $\gamma$  Hg mit sich. Somit waren wir sicher, daß bei den folgenden Versuchen den Meerschweinchen Quecksilber wirklich nur durch den Magen und nicht zugleich durch die Atemwege zugeführt wurde.

Wieviel Quecksilber das einzelne Tier sich bei einem Versuch einverleibte, ergab sich aus der Summe aller bei der Analyse der Organe usw. und der Ausscheidungen (die hier aufgefangen<sup>21)</sup> und ebenfalls analysiert wurden) gefundenen Quecksilbermengen.

Ein Vorversuch unterrichtete uns wieder über die Verteilung des Quecksilbers im Organismus. Ein Tier (XXII) wurde, nachdem es eine quecksilberhaltige Rübenscheibe gefressen hatte, getötet und analysiert: Niere (5 g) 10  $\gamma$  Hg (2  $\gamma$ /g); Lunge (7 g) 2,6  $\gamma$  Hg

<sup>18)</sup> Nach Kunkel (a. a. O., S. 145) wirken Sublimatlösungen 1 : 50 000 bei Ausspülungen noch ätzend auf die Nasenschleimhaut, 1 : 100 000 (10  $\gamma$  in 1 cm<sup>3</sup>) noch deutlich reizend.

<sup>19)</sup> Neueren Veröffentlichungen zufolge nimmt der Mensch täglich etwa 5 mg Kupfer zu sich, d. i. tausendmal soviel wie Quecksilber.

<sup>20)</sup> Quecksilberhaltige Lösungen 1 : 500 000 und weniger sollen die Leistungsfähigkeit des isolierten Froschherzens verbessern (vgl. Kunkel, a. a. O., S. 141).

<sup>21)</sup> Der Boden des Glaskäfigs war bei dieser Versuchsreihe mit einer auf einem Glasrost liegenden Glasscheibe bedeckt.

(0,4  $\gamma$ /g); Leber (38 g) 5  $\gamma$  Hg (0,1  $\gamma$ /g); Magen und Darm mit Inhalt (155 g) 68  $\gamma$  Hg (0,4  $\gamma$ /g); Rest (372 g) 28  $\gamma$  Hg (0,07  $\gamma$ /g); insgesamt waren 114  $\gamma$  Hg aufgenommen, von denen sich die reichliche Hälfte in Magen und Darm wieder fand. Auch hier ließ sich schon eine ausgesprochene Anreicherung in der Niere beobachten.

Bei den folgenden Versuchen wurden drei Meerschweinchen 2, 4 und 14 Tage mit Quecksilber-Rüben gefüttert und unmittelbar danach analysiert. Die Tiere blieben munter und freßlustig und ließen, im Gegensatz zu den Versuchen mit Quecksilberdampf, keinerlei Beeinträchtigung ihres Wohlbefindens erkennen. Es traten auch keine Darmstörungen auf. Die Quecksilberkonzentrationen sind wieder als  $\gamma$  Hg/g in Klammern angeführt.

Versuchs-Nummer	1
Tier	XXIII
Versuchsdauer	2 Tage
Niere	( 5 1/2 g ) 11,3 $\gamma$ Hg (2,0 )
Lunge	( 19 1/2 g ) 1,0 $\gamma$ Hg (0,05)
Leber	( 18 g ) 1,4 $\gamma$ Hg (0,08)
Magen und Darm mit Inhalt	( 86 g ) 130 $\gamma$ Hg (1,5 )
Rest	( 229 g ) 10 $\gamma$ Hg (0,04)
Ausscheidungen	20 $\gamma$ Hg
Insgesamt:	174 $\gamma$ Hg

Bei der Beurteilung der „Fütterungsversuche“ muß man berücksichtigen, daß die Niere nach vierzehntägiger Versuchsdauer erst soviel Quecksilber enthielt wie bei den „Atmungsversuchen“ nach 10 h. Ihre Abfangtätigkeit wird ihr durch das viel langsamere Zufließen des Quecksilbers in den Organismus erleichtert werden. Eine Verlängerung der Versuche<sup>22)</sup>, etwa über Monate hinaus, hätte wohl den Quecksilbergehalt der Niere weiter erhöht und damit vielleicht den Gesundheitszustand der Tiere verschlechtert. Bemerkenswert ist, wie verschieden das Befinden der Meerschweinchen bei den Atmungs- und Fütterungsversuchen zu der Zeit war, als die Niere gleich viel Quecksilber enthielt, d. h. nach 14 Tagen hier, nach 10 h dort. Hier waren die Tiere unvermindert lebens-

2	3
XXIV	XXV
4 Tage	14 Tage
( 4 g ) 51 $\gamma$ Hg (13 )	( 4 1/2 g ) 115 $\gamma$ Hg (26 )
( 8 g ) 9,5 $\gamma$ Hg ( 1,2 )	( 7 1/2 g ) 3,1 $\gamma$ Hg ( 0,4 )
( 13 g ) 13 $\gamma$ Hg ( 1,0 )	( 20 g ) 29 $\gamma$ Hg ( 1,4 )
( 90 g ) 1570 $\gamma$ Hg (17) <sup>22)</sup>	( 147 g ) 1050 $\gamma$ Hg ( 7,2 )
( 232 g ) 37 $\gamma$ Hg ( 0,16 )	( 253 g ) 25 $\gamma$ Hg ( 0,1 )
95 $\gamma$ Hg	2950 $\gamma$ Hg
1775 $\gamma$ Hg	4172 $\gamma$ Hg

Abbildung 3 gibt unter Mitberücksichtigung des Vorversuches die Ergebnisse für Niere, Leber und Rest wieder. Man ersieht daraus:

Von den verhältnismäßig großen Quecksilbermengen, die dem Organismus durch den Magen zugeführt wurden,

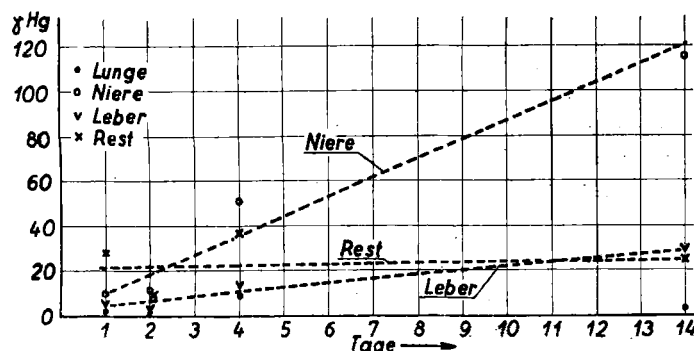


Abb. 3. Hg-Gehalt bei Hg-Aufnahme durch die Verdauungswege.

ging bei weitem das meiste durch den Darm ab<sup>23)</sup> oder fand sich noch darin vor, ohne daß es in das Blut und die anderen inneren Organe gelangt war. Der Darminhalt wies dauernd einen hohen Quecksilbergehalt auf, was sich dadurch erklärt, daß der sehr geräumige Darm des Meerschweinchen von der Nahrung äußerst langsam durchwandert wird (vgl. die späteren Versuche).

Vollständiger noch als bei den Quecksilberdampf-Versuchen wirkt hier die Niere als Abfang- und Sammelorgan für das in den Organismus eindringende Quecksilber. Sieht man vom Magen und Darm ab, so befindet sich nach längerer Versuchsdauer im ganzen übrigen Körper erheblich weniger Quecksilber als in der Niere allein. Nur noch in der Leber scheint die Menge allmählich etwas zuzunehmen. In der Lunge bleibt sie — im Gegensatz zu den Versuchen mit Quecksilbereinatmung — immer bedeutungslos klein.

<sup>22)</sup> Hiervon im Inhalt: 1455  $\gamma$  Hg, in den Organen selbst: 115  $\gamma$ . Eine befriedigende Scheidung von Darminhalt und Darmwand war auch hier nicht möglich.

<sup>23)</sup> Beim Menschen liegen die Verhältnisse wiederum ähnlich. Wir verweisen auf unsere Mitteilungen über die Ausscheidung kleiner Sublimatmengen und des von den Amalgam-Zahnfüllungen abgegebenen Quecksilbers (diese Ztschr. 47, 644, 645 [1934]).

und freßlustig, dort bereits deutlich apathisch, das Futter ablehnend. Im Quecksilbergehalt der Niere liegt also der Grund für diese Verschiedenheit nicht. Augenscheinlich stört die Einatmung des Quecksilberdampfes, wie sie beim Menschen (in den bei unseren Versuchen benutzten hohen Konzentrationen sehr schnell) Kopfschmerzen und Depressionen hervorruft, auch beim Meerschweinchen das psychische Befinden. In beiden Fällen dürfte die physische Ursache in der bereits erwähnten Einwirkung des Quecksilbers auf die oberen Luftwege zu suchen sein.

Schließlich haben wir auch hier einige Versuche darüber angestellt, wie sich die Wiederausscheidung des durch den Magen eingeführten Quecksilbers vollzieht, wenn die Tiere nach vorheriger Fütterung mit quecksilberhaltigen Rüben längere Zeit mit quecksilberfreien Rüben ernährt werden. Von mehreren, im Ergebnis übereinstimmenden Versuchen besprechen wir zwei:

1. Ein Meerschweinchen (XXVI) wurde vier Tage mit Quecksilber-Rüben, darauf acht Tage mit gewöhnlichen Rüben gefüttert, getötet und analysiert. Niere (4 g) 125  $\gamma$  Hg (31  $\gamma$ /g); Lunge (5 g) 4,5  $\gamma$  Hg (0,9  $\gamma$ /g); Magen und Darm ohne Inhalt (35 g) 67  $\gamma$  Hg (1,9  $\gamma$ /g); Inhalt von Magen und Darm (51 g, vgl. das oben über die Abtrennung Gesagte) 390  $\gamma$  Hg (7,4  $\gamma$ /g); Rest (221 g) 35  $\gamma$  Hg (0,16  $\gamma$ /g). Mit den Ausscheidungen waren in der ganzen Versuchszeit 2000  $\gamma$  Hg weggegangen. Insgesamt hatte das Tier 2600  $\gamma$  Hg zu sich genommen. Trotz der achttägigen quecksilberfreien Fütterung war der Quecksilbergehalt der Niere noch sehr groß. Auch Magen und Darm enthielten noch viel Quecksilber. Dies ist, wie der folgende letzte Versuch zeigt, zweifellos auf das lange Verweilen der Nahrung im Darm der Meersehweinchen zurückzuführen.

2. Meerschweinchen (XXVII) zwei Tage mit quecksilberhaltigen, dann vierzehn Tage mit quecksilberfreien Rüben gefüttert. Wir bestimmten diesmal den Quecksilbergehalt der Ausscheidungen in Zwischenräumen von einigen Tagen; er betrug

<sup>24)</sup> Aus den erwähnten äußeren Gründen war sie uns noch nicht möglich.

in den ersten 2 Tagen (Quecksilber-Futter)	124 $\gamma$ Hg
„ „ nächsten 3 Tagen (quecksilberfreies Futter)	610 $\gamma$ Hg
„ „ „ 4 „ „	250 $\gamma$ Hg
„ „ „ 3 „ „	145 $\gamma$ Hg
„ „ letzten 4 „ „	120 $\gamma$ Hg

war also noch immer ziemlich hoch. Dementsprechend ergab die nun vorgenommene Analyse des Tieres auch noch beträchtliche Quecksilbermengen im Darm. Niere (4,7 g) 32,5  $\gamma$  Hg (7  $\gamma$ /g); Magen und Darm mit Inhalt (116 g) 200  $\gamma$  Hg (1,8  $\gamma$ /g); Rest (261 g) 35  $\gamma$  Hg (0,13  $\gamma$ /g). Im übrigen bestätigte auch diese Analyse, daß die Quecksilberkonzentration in der Niere lange viel höher bleibt als im Rest des Körpers.

Die Vergleichung der Fütterungsversuche mit den Atmungsversuchen zeigt, wieviel schneller und vollständiger das Quecksilber durch die Luftwege in den Organismus eindringt als durch die Verdauungswege. Es wird darum verständlich, warum, beim Menschen wie beim Tier, dieselbe Menge Quecksilber eingeatmet viel schädlicher wirkt als durch die Speiseröhre zugeführt. Auf Einzelheiten soll an anderer Stelle eingegangen werden.

Der Notgemeinschaft der Deutschen Wissenschaft sei dafür gedankt, daß sie auch diese Untersuchung mit einem Forschungsstipendium förderte.  
[A. 126.]

## Über die Acetylierung der Cellulose.

Von Dr.-Ing. D. KRÜGER<sup>1)</sup>, Dr. M. LÜDTKE<sup>2)</sup> und Dr. F. OBERLIES.

(Eingeg. 8. Oktober 1934.)

Im Gegensatz zu den Verhältnissen bei den Cellulosenitratn sind primäre Celluloseacetate mit einem Veresterungsgrad merklich unterhalb der Triesterstufe technisch von untergeordneter Bedeutung. Eine nähere Betrachtung solcher unvollständig acetylierten Produkte, die nicht als mehr oder minder rasch durchlaufene Zwischenstufen bei der Gewinnung höherer Ester erhalten werden, sondern die praktisch den Endzustand der Veresterung darstellen, der unter den betreffenden Reaktionsbedingungen erreicht

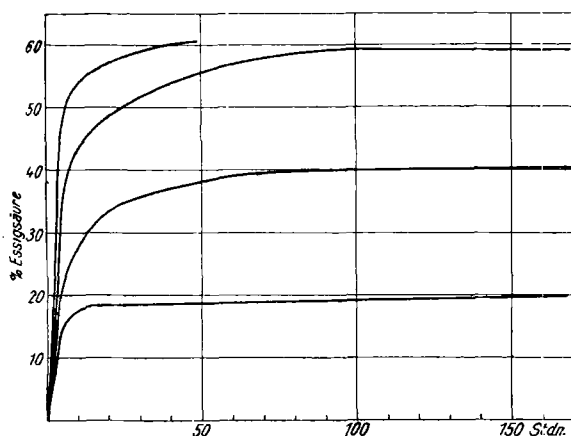


Abb. 1.

wird, ist jedoch nicht nur für das Verständnis des Acetylierungsvorganges, sondern auch allgemein für das Verständnis der Reaktionsweise der Cellulose bei Veresterungen nicht ohne Interesse.

Die Acetylierung der Cellulose durch Gemische von Essigsäureanhydrid und Eisessig bleibt bekanntlich unvollständig, wenn man ohne Katalysator oder mit zu kleinen Katalysatormengen oder bei zu niedriger Temperatur acetyliert, wobei natürlich die zur vollständigen Acetylierung erforderlichen Temperaturen und Katalysatorkonzentrationen von der Aktivität des Katalysators abhängen<sup>3)</sup>. In Abb. 1 sind die Ergebnisse von Acetylierungsversuchen an Linters mit je vier Teilen Essigsäureanhydrid und Eisessig auf ein Teil Cellulose wiedergegeben, bei denen die zugesetzte Menge des starken Katalysators (Perchlorsäure) immer mehr erniedrigt wurde. Mit abnehmender Katalysatorkonzentration sinkt also nicht nur die Acetylierungsgeschwindigkeit, sondern im Bereich sehr geringer Konzentrationen auch die Essig-

säuremenge, die überhaupt aufgenommen wird. Es muß dabei schon hier betont werden (s. a. weiter unten), daß man bei diesen Versuchen, ebenso wie bei der Nitrierung der Cellulose, von der Einstellung wahrer „Gleichgewichte“ zwischen Celluloseester und Esterifizierungsgemisch schon aus dem Grunde nicht sprechen kann, weil Celluloseester bei längerer Berührung mit sauren Esterifizierungsgemischen stets einem mehr oder minder raschen Abbau unterliegen. Dennoch zeigt der Verlauf der in Abb. 1 dargestellten Kurven wohl deutlich, daß bei niedrigen Katalysatorkonzentrationen die Acetylierung unterhalb der Triacetatstufe praktisch zum Stillstande kommt, obwohl das veresternde Agens (Essigsäure bzw. Essigsäureanhydrid) noch in reichlichem Überschuß vorhanden ist. Es liegt nahe, dies Verhalten bei der Acetylierung mit der bekannten Tatsache in Zusammenhang zu bringen, daß bei der Nitrierung der Stickstoffgehalt der Cellulosenitrate ebenfalls einem unterhalb der Triesterstufe liegenden, von der Zusammensetzung des Nitriergemisches abhängigen Grenzwert zustrebt, und für beide Arten niederer Ester<sup>4)</sup> die Frage nach der Verteilung der eingetretenen Säuregruppen in der Cellulosefaser gemeinsam zu diskutieren.

Bezüglich des Verlaufs der Celluloseveresterung stehen sich folgende Ansichten gegenüber:

1. Die Veresterung erfolgt makroheterogen, d. h. in der Weise, daß die äußeren Schichten der Faser vollständig zum Triester umgesetzt werden, ehe in die nächst inneren überhaupt Säuregruppen eintreten.
2. Die Veresterung erfolgt mikroheterogen, d. h. in der Micelle von außen nach innen netzebenenweise fortschreitend; danach bestehen die Micellen der niederen Ester aus einer mehr oder minder dicken Außenschicht von Triester um einen Kern aus unveränderter Cellulose. Für das Vorliegen des mikroheterogenen Reaktionstypus bei den verschiedensten Cellulosereaktionen haben sich in den letzten Jahren, namentlich auf Grund röntgenographischer Befunde, Heß und Mitarbeiter eingesetzt<sup>5)</sup>.

<sup>4)</sup> Der Ausdruck „niedere Ester“ wird im folgenden der Einfachheit halber für alle unter der Triesterstufe veresterten Produkte gebraucht werden, ohne damit irgendwelche Vorstellungen über die Verteilung der Säuregruppen in der Faser oder im Micell zu verbinden.

<sup>5)</sup> Heß u. Trogus, Z. physik. Chem., Abt. B 15, 157 [1932]. Trogus, ebenda 22, 134 [1933]. Heß, Trogus, Eveking u. Garthe, Liebigs Ann. Chem. 506, 260 [1933]. Trogus u. Heß, diese Ztschr. 47, 30 [1934]; Z. Elektrochem. angew. physik. Chem. 40, 193 [1934]. Heß, Naturw. 22, 469 [1934]; diese Ztschr. 47, 485 [1934]. Tomonari, Z. Elektrochem. angew. physik. Chem. 40, 207 [1934].

<sup>1)</sup> Die Acetylierungsversuche wurden im Kaiser Wilhelm-Institut für physikalische Chemie und Elektrochemie, Berlin-Dahlem, ausgeführt.

<sup>2)</sup> Landwirtschaftliche Hochschule Bonn-Poppelsdorf.

<sup>3)</sup> Vgl. Krüger u. Roman, diese Ztschr. 47, 58 [1934].